(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2002-0088406
(43) 공개일자 2002년11월27일

(21) 출원번호 10-2002-7003468
(22) 출원일자 2002년03월15일
번역문 제출일자 2002년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/25468
(86) 국제출원출원일자 2000년09월15일
(87) 국제공개번호 WO 2001/19829
(87) 국제공개일자 2001년03월22일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/154,620 1999년09월17일 미국(US)

(71) 출원인 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게
독일 루드빅스하펜 67061 크놀스트라쎄

(72) 발명자 허스트가빈씨.
미국매사추세츠주01752말보로로버트로드112
칼더우드데이비드
미국매사추세츠주01702프라밍햄맥카씨써클4
위스하트닐
미국매사추세츠주01520홀든스털링로드406
라퍼티폴
미국매사추세츠주01581웨스트보로찰스타운드라이브722
리터쿠르트
미국매사추세츠주02460뉴튼애쉬몬트애브뉴30
아놀드리디.
미국매사추세츠주01581웨스톤러글스스트리트216
프리드만미하엘엠.
미국매사추세츠주02464뉴튼메카닉스트리트27

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 치료제로서의 피라졸로피리미딘

요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물(여기서, G, R_a, R_2 및 R_3 은 본원에 정의 된 바와 같다) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 프로드러그를 제공한다:

색인어
피라졸로피리미딘, 티로신 키나제, 단백질 키나제 활성 억제.

명세서

배경기술

단백질 키나제로서 동정된 효소는 400종 이상이 있다. 이들 효소는 표적 단백질 기질의 인산화를 촉매한다. 인산화는 보통 ATP로부터 단백질 기질로의 포스페이트 기의 전달 반응이다. 포스페이트가 전달되는 표적 기질내의 특정 구조는 티로신, 세린 또는 쓰레오닌 잔기이다. 이들 아미노산 잔기는 포스포릴 전달을 위한 표적 구조이기 때문에 이들 단백질 키나제 효소는 흔히 티로신 키나제 또는 세린/쓰레오닌 키나제라고 한다.

티로신, 세린 및 쓰레오닌에서의 인산화 반응 및 대응하는 포스파타제 반응은 다양한 세포내 신호에 대한 반응의 기초가 되는(전형적으로 세포 수용체를 통해 매개되는) 무수한 세포 과정, 세포 기능의 조절 및 세포 과정의 활성화 또는 탈활성화에 연루되어 있다. 단백질 키나제의 캐스케이드는 흔히 세포내 신호 전도에 참여하고 이들 세포 과정의 실현을 위해 필요하다. 그들의 이러한 과정에서의 특이성으로 인해 단백질 키나제는 혈장막의 구성 요소로서, 세포질 효소로서 또는 핵내에 국재되어, 흔히 효소 복합체의 성분으로서 발견될 수 있다. 많은 사례에서, 이들 단백질 키나제는 세포 과정이 세포에서 진행되는 장소 및 시간을 결정하는 효소 및 구조 단백질 복합체의 필수 요소이다.

단백질 티로신 키나제. 단백질 티로신 키나제(PTK)는 세포 단백질에서 특이적 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 이들 기질 단백질, 흔히 효소 자체의 해독 후 변형은 세포 증식, 활성화 또는 분화를 조절하는 분자 스위치로서 작용한다(참조: Schlessinger and Ulrich, 1992, Neutron 9:383-391). 이탈 또는 과량의 PTK 활성이 양성 및 악성 증식 질환뿐만 아니라 면역계의 부적절한 활성화(예, 자가면역 질환), 타가이식 거부 및 이식 대 숙주 질환을 포함한 많은 질병 상태에서 관찰되었다. 또한, 내피 세포 특이적 수용체 PTK(예, KDR 및 Tie-2)는 신생혈관 과정을 매개하고 이에 따라 암 및 부적절한 혈관화(예, 당뇨성 망막병증, 연령-연관된 반점 변성으로 인한 맥락막 신생혈관화, 건선, 관절염, 미숙아망막병증, 유아 혈관종)와 연관된 기타 질환의 진행을 보조하는데 연루되어 있다.

티로신 키나제는 수용체-형(세포외 경막 및 세포내 도메인을 가짐) 또는 비-수용체 형(완전히 세포내임)으로 나눌 수 있다.

수용체 티로신 키나제(RTK). RTK는 다양한 생물학적 활성을 갖는 많은 부류의 경막 수용체를 포함한다. 현재, 구별되는 19개 이상의 RTK 아부류가 동정되어 있다. 수용체 티로신 키나제(RTK) 부류는 다양한 세포 유형의 성장 및 분화를 위해 중요한 수용체를 포함한다(Yarden and Ullrich, Ann. Rev. Biochem. 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, Cell 61:243-254, 1990). RTK의 고유 기능은 리간드 결합에 의해 활성화되며 그 결과 수용체 및 다수의 세포 기질의 인산화가 일어나고 후속으로 여러 세포 반응이 진행된다(Ullrich & Schlessinger, 1990, Cell 61:203-212). 따라서, 수용체 티로신 키나제 매개된 신호 전달은 특이적 성장 인자(리간드)와의 세포외 상호작용에 의해 개시되고, 전형적으로 그 후에 수용체 이량체화, 고유 단백질 티로신 키나제 활성의 자극 및 수용체 전이인산화가 일어난다. 이에 따라 결합 부위가 세포내 신호 전달 분자에 대해 형성되고 적절한 세포 반응(예, 세포분열, 분화, 대사효과, 세포외 미세환경의 변화)을 촉진하는 일련의 세포질 신호 전달 분자와의 복합체 형성을 유도한다(참조: Schlessinger and Ullrich, 1992, Neuron 9:1-20).

SH2(src 상동-2) 또는 포스포티로신 결합(PTB) 도메인을 갖는 단백질은 활성화된 티로신 키나제 수용체 및 이들의 기질과 고도의 친화성을 가지고 결합하여 신호를 세포내로 전파한다. 양 도메인은 포스포티로신을 인식한다(Fantl et al., 1992, Cell 69:413-423; Songyang et al., 1994, Mol. Cell. Biol. 14:2777-2785; Songyang et al., 1993, Cell 72:767-778; 및 Koch et al., 1991, Science 252:668-678; Shoelson, Curr. Opin. Chem. Biol. (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, Curr. Opin. Struct. Biol. (1997), 7(6), 835-838). 수용체 티로신 키나제(RTK)와 결합하는 수개의 세포내 기질 단백질이 동정되었다. 이들은 두 가지 주요 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 촉매성 도메인을 갖는 기질 및 (2) 그러한 도메인이 없지만 어뎁터로서 작용을 하고 촉매적으로 활성적인 분자와 결합하는 기질(Songyang et al., 1993, Cell 72:767-778). 수용체 또는 단백질과 이들 기질의 SH2 또는 PTB사이의 상호작용의 특이성은 인산화된 티로신 잔기를 근접하여 애워싸고 있는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. 예를 들면, SH2 도메인과 특정 수용체에서 포스포티로신 잔기를 애워싸고 있는 아미노산 서열사이의 결합 친화성의 차이는 그들의 기질 인산화 프로필의 관찰된 차이와 상호관련이 있다(Songyang et al., 1993, Cell 72:767-778). 이들 관찰은 각 수용체 티로신 키나제의 기능이 그의 발현 패턴 및 리간드 이용성에 의해서뿐만 아니라 특정 수용체에 의해 활성화되는 다운스트림 신호 전달 경로의 배열 및 그들 자극의 시점 및 기간에 의해 결정된다는 것을 시사한다. 따라서, 인산화는 특정 성장 인자 수용체 및 분화 인자 수용체에 의해 보충되는 신호 전달 경로의 선택성을 결정하는 중요한 조절 단계를 제공한다.

FGFR-1, PDGFR, TIE-2 및 c-Met와 같은 수개의 수용체 티로신 키나제 및 이에 결합하는 결합 인자는 비록 일부가 혈관신생을 간접적으로 촉진할 수 있을 지라도 혈관신생에서 역할을 하는 것으로 제시되었다(Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995). 태아 간 키나제(FLK-1)으로 알려진 그러한 한 가지 수용체 티로신 키나제가 RTK의 III형 아부류의 일원이다. 사람 FLK-1에 대한 다른 명명은 키나제 삽입 도메인-함유 수용체(KDR)이다(Terman et al., Oncogene 6:1677-83, 1991). FLK-1/KDR에 대한 또 다른 명명은 이것이 고도의 친화성으로 VEGF와 결합하기 때문에 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체 2이다. 쥐의 FLK-1/VEGFR-2는 또한 NYK라고도 한다(Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11-15, 1993). 마우스, 랫트 및 사람 FLK-1의 암호화 DNA가 분리되었고 뉴클레

오타이드 및 암호화된 아미노산 서열이 보고되었다(Matthews et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:9026-30, 1991; 상기 Terman et al., 1991; Terman et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 187:1579-86, 1992; 상기 Sarzani et al.; 및 Millauer et al., Cell 72:835-846, 1993). 상기 Millauer 등에서 보고된 것과 같은 많은 연구는 VEGF 및 FLK-1/KDR/VEGFR-2가 혈관 내피 세포의 증식 및 혈관의 형성 및 발아(각각 혈관형성 및 혈관신생이라고 한다)에 중요한 역할을 하는 리간드 수용체 쌍임을 제시한다.

fms-유사 티로신 키나제-1(Flt-1)으로 명명되는 다른 II형 부류 RTK가 FLK-1/KDR과 연관이 있다(DeVries et al., Science 255; 989-991, 1992; Shibuya et al., Oncogene 5:519-524, 1990). Flt-1에 대한 다른 명명은 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체 1(VEGFR-1)이다. 최근에, FLK-1/KDR/VEGFR-2 및 Flt-1/VEGFR-1 아계열의 일원이 주로 내피 세포에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. 이들 아부류 일원은 특이적으로 많은 리간드의 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF) 계열에 의해 자극된다(Klagsburn and D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7: 259-270, 1996). 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF)는 FLK-1/KDR보다 Flt-1과 보다 고도의 친화성으로 결합하며 혈관 내피 세포에 대해 유사분열자극성을 나타낸다(상기 Terman et al., 1992; 상기 Mustonen et al.; 상기 DeVries et al.). Flt-1은 혈관 발생 동안에 내피 조직화에 필수적인 것으로 믿어진다. Flt-1 발현은 마우스 배의 초기 혈관 발생 및 상처 치유동안의 신생혈관화와 관련이 있다(상기 Mustonen and Alitalo). 단핵세포, 조혈세포 및 파골세포에서 뿐만 아니라 신사구체와 같은 성숙 조직에서 Flt-1의 발현은 세포 성장과 무관한 상기 수용체에 대해 추가의 기능을 제시한다(상기 Mustonen and Alitalo).

전술된 바와 같이, 최근의 증거는 VEGF가 정상적이고 병리적인 혈관신생의 자극에서 역할을 한다는 것을 제시한다(Jakeman et al., Endocrinology 133:848-859, 1993; Kolch et al., Breast Cancer Research and Treatment 36:139-155, 1995; Ferrara et al., Endocrine Reviews 18(1); 4-25, 1997; Ferrara et al., Regulation of Angiogenesis (ed. L. D. Goldberg and E.M. Rosen), 209-232, 1997). 또한, VEGF는 혈관 침투성의 조절 및 강화에 연루되어 왔다(Connolly, et al., J. Biol. Chem. 264: 20017-20024, 1989; Brown et al., Regulation of Angiogenesis (ed. L.D. Goldberg and E.M. Rosen), 233-269, 1997). mRNA의 다른 스플리싱으로부터 발생하는 VEGF의 다른 형태가 문헌[Ferrara et al., J. Cell. Biochem. 47:211-218, 1991]에 기술된 4종을 포함하여 보고되었다. VEGF의 분비된 종 및 우점적인 세포-연관된 종 둘 다가 상기 페라 등에 의해 동정되었고 이 단백질은 디설파이드 연결된 이량체의 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다.

VEGF의 몇 가지 관련된 상동체가 최근에 동정되었다. 그러나, 이들의 정상적인 생리학적 및 질병 과정에서의 역할은 아직 밝혀지지 않았다. 또한, VEGF 계열의 다수는 흔히 많은 조직에서 VEGF와 동시 발현되고 일반적으로 VEGF와 헤테로이량체를 형성할 수 있다. 이 특성은 헤테로이량체의 수용체 특이성 및 생물학적 효과를 변형시키는 듯하며 게다가 아래 설명된 바와 같이 그들의 특이적 기능을 규명하는 것을 복잡하게 한다(Korpelainen and Alitalo, Curr. Opin. Cell Biol., 159-164, 1998 및 본원 인용된 참고문헌).

태반 성장 인자(PlGF)은 VEGF 서열과 유의적인 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는다(Park et al., J. Biol. Chem. 269:25646-54, 1994; Maglione et al., Oncogene 8:925-31, 1993). VEGF와 마찬가지로, 다른 PIGF 종이 mRNA의 다른 스플리싱으로부터 발생하며 이 단백질은 이량체 형태로 존재한다(상기 Park et al.). P1GF-1 및 P1GF-2는 Flt-1과 고도의 친화성으로 결합하며 P1GF-2는 또한 뉴로필린-1과 활발하게 결합하나(Migdal et al., J. Biol. Chem. 273 (35): 22272-22278) FLK-1/KDR과 결합하지 않는다(상기 Park et al.). P1GF는 VEGF가 저농도로 존재할 때 혈관 침투성 및 내피 세포에 미치는 VEGF의 유사분열자극 효과 둘 다를 강화시켜 주는 것으로 보고되었다(추정상 헤테로이량체 형성으로 인해)(상기 Park et al.).

VEGF-B는 두 개의 이소형태(167 및 185개 잔기)로 생성되며 이들은 또한 Flt-1/VEGFR-1과 결합하는 듯하다. VEGF-B는 우로키나제형 플라스미노겐 활성화제 및 플라스미노겐 활성화제 억제제 1의 발현 및 활성의 조절을 통해 세포외 매트릭스 분해, 세포 흡착 및 이동의 조절에 역할을 할 수 있다(Pepper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1998), 95(20): 11709-11714).

VEGF-C는 임파 내피 세포에 의해 원발성으로 발현되는 VEGFR-3/Flt-4에 대한 리간드로서 처음에 클로닝되었다. 그의 완전히 프로세싱된 형태에서 VEGF-C는 또한 KDR/VEGFR-2와 결합할 수 있으며 시험과내에서 내피 세포의 증식 및 이동 및 생체내 모델에서 혈관신생을 자극한다(Lymboussaki et al., Am. J. Pathol. (1988), 153(2): 395-403; Witzenbichler et al., Am. J. Pathol. (1998), 153(2), 381-394). VEGF-C의 트랜스제닉 과발현은 단지 림프관만의 증식 및 확장을 일으키는 한편 혈관은 영향을 받지 않는다. VEGF와 달리, VEGF-C의 발현은 저산소증에 의해 유도되지 않는다(Ristimaki et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(14), 8413-8418).

가장 최근에 발견된 VEGF-D는 VEGF-C와 구조적으로 완전히 상이하다. VEGF-D는 두 개 이상의 VEGFR, VEGFR-3/Flt-4 및 KDR/VEGFR-2와 결합하고 그를 활성화는 것으로 보고되었다. VEGF-D는 섬유아세포에 대한 c-랜 유도성 미토겐으로서 클로닝되었고 폐 및 피부의 간충직 세포에서 가장 우점적으로 발현된다(Achen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1998), 95(2), 548-553 및 상기된 참고문헌).

VEGF, VEGF-C 및 VEGF-D의 경우는 각질 조직내로 주사되었을 때 마일즈 검정에서 시험관내 혈관 침투성의 증가 유도하는 것으로 청구되었다(PCT/US97/14696; WO98/07832, 상기 Witzenbichler et al.). 이들이 발현되는 조직에서 혈관 과침투성 및 내피 반응을 조절하는데 그들 리간드의 생리학적 역할 및 중요성은 밝혀지지 않고 있다.

최근에 KDR/Flk-1 수용체를 우선적으로 이용하고 헤파린-결합 도메인이 없이 강력한 유사분열 활성을 갖는 바이러스 암호화된 신규한 형태의 혈관 내피 성장 인자 VEGF-E(NZ-7 VEGF)가 보고되었다(Meyer et al, EMBO J. (1999), 18(2), 363-374; Ogawa et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(47), 31273-31282). VEGF-E 서열은 포유동물 VEGF와 25% 상동성을 나타내며 파라폭스바이러스 Orf 바이러스(OV)에 의해 암호화된다. 이 파라폭스바이러스는 양 및 염소 및 경우에 따라 사람에 영향을 미쳐 혈관신생성 병소를 형성한다. VEGF-E는 기본적인 도메인이 없거나 헤파린 친화성이 없는 약 20 kDa의 이량체이지만 모든 포유동물 VEGF에 존재하는 특징적인 시스테인 노트 모티프를 가지며 놀랍게도 VEGF-A의 헤파린-결합 VEGF165 이소형태와 유사한 효능 및 생체활성을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 즉, 양 요소는 조직 인자(TF)의 방출, 시험관내 배양된 혈관 내피 세포의 증식, 화학주성 및 발아 및 생체내 혈관신생을 자극한다. VEGF165와 마찬가지로, VEGF-E는 VEGF 수용체-2(KDR)과 고도의 친화성으로 결합하여 수용체 자가인산화 및 유리 세포내 Ca2+ 농도의 이상성 증가를 유도하는 한편 VEGF16와는 달리 VEGF-E는 VEGF 수용체-1(Flt-1)과 결합하지 않은 것으로 밝혀졌다.

VEGF 및 VEGFR의 다른 상동체의 발견 및 리간드와 수용체 헤테로이량체화에 대한 선례를 기초로 하여 그러한 VEGF 상동체의 작용은 VEGF 리간드 헤테로이량체의 형성 및/또는 수용체의 헤테로이량체화 또는 여전히 밝혀지지 않은 VEGFR과의 결합을 포함할 수 있다(상기 Witzenbichler et al.). 또한, 최근의 보고는 뉴로필린-1(상기 Migdal et al.) 또는 VEGFR-3/Flt-4(상기 Witzenbichler et al.) 또는 KDR/VEGFR-2외의 수용체가 혈관 침투성의 유도에 연루되어 있을 수 있음을 제시한다(Stacker, S.A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E., and Wilks, A.F., " Angiogenesis and Cancer" Conference, Amer. Assoc. Cancer Res., Jan. 1998, Orlando, FL; Williams, Diabetelogia 40: S118-120 (1997)).

Tie-2(TEK)는 혈관 분지, 발아, 재구성, 성숙 및 안정성과 같은 중요한 혈관형성 과정에서 연루되어 있는 것으로 최근에 발견된 내피 세포 특이적 수용체 티로신 키나제 계열의 일원이다. Tie-2는 효능제 리간드(예, 수용체 자가인산화

및 신호 전달을 자극하는 안지오포이에틴1(Ang1) 및 길항제 리간드(예, 안지오포이에틴2(Ang2)) 둘 다가 동정된 최초의 포유동물 수용체 티로신 키나제이다. Tie-2 및 이의 리간드의 발현의 녹아웃 및 트랜스제닉 조작은 Tie-2 신호 전달의 치밀한 공간적 및 일시적 조절이 새로운 혈관의 적절한 발생에 필수적임을 시사한다. 현재의 모델은 Ang1 리간드에 의한 Tie-2 키나제의 자극이 새로운 혈관의 분지, 발아 및 파생 및 혈관 보존을 유지하고 정지를 유도하는데 중요한 주변내피지지 세포의 보충 및 상호작용에 직접적으로 연루되어 있음을 시사한다. 혈관 퇴행의 부위에 고도의 수준으로 생성되는 Tie-2의 Ang1 자극의 부재 또는 Ang2에 의한 Tie-2 자가인산화의 억제는 혈관 구조 및 매트릭스 접촉의 상실을 일으키고 결과적으로 특히 성장/생존 자극의 부재하에서 내피 세포 사멸을 유도할 수 있다. 그러나, 이러한 상황은 보다 복잡하다. 그 이유는 적어도 두 개의 추가적인 Tie-2 리간드(Ang3 및 Ang4)가 최근에 보고되었으며 여러 효능성 및 길항성 안지오포이에틴의 헤테로올리고머화, 그럼으로써 그들의 활성을 변화시키는 능력이 증명되었다. 따라서, Tie-2 리간드-수용체 상호작용을 항혈관신생 치료 방법으로서의 목표 설정은 선호되는 것은 아니며 키나제 억제 전략이 보다 더 바람직하다.

Tie-2의 가용성 세포외 도메인(ExTek)는 유방 종양 이종이식편 및 폐 전이 모델에서 및 종양-세포 매개된 안구 신생혈관화에서 종양 혈관의 설정을 파괴시키는 작용을 할 수 있다. 아데노바이러스 감염에 의해 설치류에서 mg/ml 수준의 ExTek의 생체내 생성은 7 내지 10일 동안에 유해한 부작용이 없이 달성될 수 있다. 이들 결과는 정상적인 건강한 동물에서 Tie-2 신호전달 경로의 붕괴가 잘 견뎌낼 수 있음을 시사한다. ExTex에 대한 이들 Tie-2 억제 반응은 리간드의 궁극적 격리 및/또는 전장 Tie-2를 갖는 비생산성 헤테로이량체의 발생일 수 있다.

최근에 Tie-2 발현의 유의적인 상승조절이 사람의 관절의 혈관 활액 판누스내에서 발견되었으며 이것은 부적절한 신생혈관화에서의 역할과 일치한다. 이 발견은 Tie-2가 류마티스성 관절염의 진행에서 역할을 한다는 것을 시사한다. Tie-2의 구성적으로 활성화된 형태를 생성하는 점 돌연변이가 사람 정맥 기형 질환과 연관이 있는 것으로 확인되었다. 따라서, Tie-2 억제제는 그러한 질환을 치료하는데 및 부적절한 신생혈관화의 다른 상태에 유용하다.

비-수용체 티로신 키나제. 비-수용체 티로신 키나제는 세포외 및 경막 서열이 없는 일군의 세포 효소를 나타낸다. 현재, 11개의 아계열(Src, Frk, Btk, Csk, Ab1, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)을 포함하여 24개 이상의 비-수용체 티로신 키나제가 동정되었다. 현재, 비-수용체 티로신 키나제의 Src 아계열은 수 많은 PTK로 구성되어 있으며 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 효소의 Src 아계열이 암발생 및 면역반응에 연관되어 왔다. 비-수용체 티로신 키나제의 보다 상세한 논의는 문헌[Bohlen, 1993, Oncogene 8:2025-2031]에 제공되어 있으며 이 문헌의 내용은 본원에 참고로 원용된다.

TRK이든 비-수용체 티로신 키나제이든 많은 티로신 키나제가 암, 건선 및 기타 과증식 질환 또는 과-면역 반응을 포함한 많은 병증에 연루된 세포 신호전달 경로에 관여하고 있는 것으로 밝혀졌다.

PTK를 조절하는 화합물의 개발. 세포 증식의 조절 및 비정상적인 세포 증식과 연관된 질환에 대한 PTK의 추정된 중요성의 측면에서 돌연변이 리간드(미국특허 제4,966,849호), 가용성 수용체 및 항체(WO94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:10705-09; Kim et al., 1993, Nature 362:841-844), RNA 리간드(Jellinek et al., Biochemistry 33:10450-56; Takano, et al., 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al., 1992, Exp. Cell Res. 199:56-62; Wright, et al., 1992, J. Cellular Phys. 152:448-57) 및 티로신 키나제 억제제(WO94/03427; WO92/21660; WO91/15495; WO94/14808; 미국특허 제5,330,992호; Mariani et al., 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268)의 사용을 포함하여 여러 방법을 사용하여 수용체 및 비-수용체 티로신 키나제 억제제를 동정하는 많은 시도가 있어왔다.

보다 최근에, 티로신 키나제 억제로서 작용하는 작은 분자를 동정하는 시도가 이루어져 왔다. 예를 들면, 비스 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 헤테로사이클릭 아릴 화합물(WO92/20642) 및 비닐렌-아자인돌 유도체(WO94/14808)가 일반적으로 티로신 키나제 억제제로서 기술되었다. 스티릴 화합물(미국특허 제5,217,999호), 스티릴-치환된 피리딜 화합물(미국특허 제5,302,606호), 특정 퀴나졸린 유도체(EP 0 566 266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4) : 475-478), 셀레노인돌 및 셀레니드(WO94/03427), 트리사이클릭 폴리하이드록실릭 화합물(WO92/21660) 및 벤질포스폰산 화합물(WO91/15495)가 암 치료제로서 티로신 키나제 억제제로 사용한 화합물로 공개되었다. 아닐리노신놀린(WO97/34876) 및 퀴나졸린 유도체 화합물(WO97/22595; WO97/42187)이 혈관신생 및 혈관 침투성의 억제제로서 공개되었다.

또한, 세린/쓰레오닌 키나제 억제제로서 작용하는 작은 분자를 동정하는 시도가 이루어져 왔다. 예를 들면, 비스(인돌릴말레이미드) 화합물이 신호 전달 기능이 VEGF-연관된 질병에서 변경된 혈관 침투성과 연관이 있는 PKC 세린/쓰레오닌 키나제 이소형태를 억제하는 것으로 공개되었다.

Plk-1은 세포 주기 진행의 중요한 조절제인 세린/쓰레오닌 키나제이다. Plk-1은 유사분열 방추사 도구의 집합 및 역동적 기능에 중요한 역할을 한다. Plk-1 및 관련된 키나제는 또한 사이클린-의존 키나제와 같은 다른 세포 주기 조절제의 활성화 및 비활성화에 밀접하게 연루되어 있는 것으로 제시되어 왔다. 고 수준의 Plk-1 발현은 세포 증식 활성과 연관되어 있다. 이것은 흔히 여러 기원의 악성 종양에서 발견된다. Plk-1의 억제제는 유사분열 방추사 및 부적절하게 활성화된 사이클린-의존 키나제와 연관된 과정을 붕괴시킴으로써 암 세포 증식을 차단하는 것으로 예상된다.

(Cdc2는 또한 cdk1으로 알려져 있다)

Cdc2/사이클린 B는 사이클린-의존 키나제(cdk) 계열에 속하는 다른 세린/쓰레오닌 키나제 효소이다. 이들 효소는 세포 주기 진행의 여러 단계사이의 중요한 전환에 연루되어 있다. 암의 징후인 비조절된 세포 증식은 암 세포에서의 증가된 cdk 활성에 의존하는 것으로 믿어진다. cdc2/사이클린 B 키나제 억제제에 의한 암 세포에서의 증가된 cdk 활성의 억제는 증식을 억제할 수 있고 세포 주기 진행의 정상적인 조절을 복구할 수 있다.

CDK 활성화의 조절은 복잡하지만 조절 아단위의 많은 사이클린 계열과 CDK의 결합을 필요로 한다(Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)); Murray and Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992)). 추가의 조절 수준은 CDK 아단위의 인산화를 활성화하고 불활성화함을 통해 일어난다(Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993); Murray and Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992); Ducommun et al., EMBO Journal, 10:3311-3319 (1991); Gautier et al., Nature 339:626-629 (1989); Gould and Nurse, Nature, 342:39-45 (1989); Krek 및 Nigg, EMBO Journal, 10:3331-3341 (1991); Solomon et al., Cell, 63:1013-1024 (1990)). 상이한 사이클린/CDK 복합체의 조화로운 활성화 및 불활성화는 세포 주기를 통한 정상적인 진행을 위해 필요하다(Pines, Trends in Biochmical Sciences, 18:195-197 (1993); Sherr, Cell, 73:1059-1065 (1993)). 중요한 G1-S 및 G2-M 전환은 상이한 사이클린/CDK 활성의 활성화에 의해 조절된다. G1에서, 사이클린 D/CDK4 및 사이클린 E/CDK2 둘 다는 S-단계의 개시를 매개하는 것으로 생각된다(Matsushima et al., Molecular & Cellular Biology, 14:2066-2076 (1994); Ohtsubo and Roberts, Science, 259:1908-1912 (1993); Quelle et al., Genes & Development, 7:1559-1571 (1993); Resnitzky et al., Molecular & Cellular Biology, 14:1669-1679 (1994)). S-단계를 통한 진행은 사이클린 A/CDK2의 활성을 필요로 하며(Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961-971 (1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker and Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144-1154 (1992)), 이에 반하여 사이클린 A/cdc2(CDK1) 및 사이클린 B/cdc2의 활성화는 중기의 개시를 위해 필요하다(Draetta, Trends in Cell Biology, 3:2

87-289 (1993); Murray and Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992); Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11: 961-971 (1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker and Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Resear ch Communications, 182:1144-1154 (1992)). 따라서, CDK 조절의 상실이 과증식 질환 및 암에서 빈번히 일어난다고 하는 것은 놀라운 것이 아니다(Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582 (1994)).

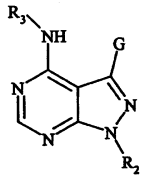
질병 상태를 매개하거나 유지하는데 연루된 키나제의 억제제는 이들 질환에 대한 신규한 요법을 나타낸다. 이러한 키나제의 예로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 (1) c-Src(Brickell, Critical Reviews in Oncogenesis, 3:401-406 (1992); Courtneidge, Seminars in Cancer Biology, 5:236-246 (1994), raf(Powis, Pharmacology & Therap eutics, 62:57-95 (1994)) 및 암에서 사이클린-의존 키나제(CDK) 1, 2 및 4(Pines, Current Opinion in Cell B iology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582 (1994))의 억제, (2) 재흡착에서 CDK2 또는 PDGF-R 키나제의 억제(Buchdunger et al., Pro ceedings of the National Academy of Science USA, 92:2258-2262 (1995)), (3) 알쯔하이머에서 CDK5 및 G SK3 키나제의 억제(Hosoi et al., Journal of Biochemistry (Tokyo), 117:741-749 (1995); Aplin et al., Jour nal of Neurochemistry, 67:699-707 (1996), (4) 골다공증에서 c-Src 키나제의 억제(Tanaka et al., Nature, 3 83:528-531 (1996)), (5) 2형 당뇨에서 GSK-3 키나제의 억제(Borthwick et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 210:738-745 (1995)), (6) 염증에서 p38 키나제의 억제(Badger et al., The Journ al of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279:1453-1461 (1996)), (7) 혈관신생과 관련된 질환에서 VEGF-R 1-3 및 TIE-1 및 -2 키나제의 억제(Shawver et al., Drug Discovery Today, 2:50-63 (1997)), (8) 바이러스 감염에서 UL97 키나제의 억제(He et al., Journal of Virology, 71:405-411 (1997)), (9) 골 및 조혈 질병에서 CSF-1R 키나제의 억제(Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7:421-424 (1 997)) 및 (10) 자가면역 질환 및 이식 거부에서 Lck 키나제의 억제(Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemi stry Letters, 7:417-420 (1997)).

추가로, 특정 키나제의 억제제가 키나제가 잘못조절되지 않으나 질병 상태의 유지를 위해 필수적인 경우 질환의 치료에 유용할 수 있는 가능성이 있다. 이 경우, 키나제 활성의 억제는 그들 질환의 치료제 또는 완화제로서 작용할 수 있다. 예를 들면, 사람 유두종 바이러스와 같은 많은 바이러스는 세포 주기를 파괴하고 세포를 세포 주기의 S-단계로 변화시킨다(Vousden, FASEB Journal, 7:8720879 (1993)). 세포가 CDK2와 같은 필수적인 S-단계 개시 활성의 억제에 의한 바이러스 감염 후의 DNA 합성에 진입하지 못하게 하여 바이러스 복제를 억제함으로써 바이러스의 생활사를 붕괴시킬 수 있다. 이러한 동일한 원리를 사용하여 신체의 정상적인 세포를 주기-특이적 화학요법제의 독성으로부터 보호할 수 있다(Stone et al., Cancer Research, 56:3199-3202 (1996); Kohn et al., Journal of Cellular Biochemistr y, 54:44-452 (1994)). CDK 2 또는 4의 억제는 정상 세포에서 주기로의 진행을 억제하고 S-단계, G2 또는 유사분열에서 작용하는 세포독성물질의 독성을 제한시킨다. 게다가, CDK2/사이클린 E 활성은 NF-kB를 조절하는 것으로 제시되었다. CDK2 활성의 억제는 p300 동시활성화제와의 상호작용을 통해 매개된 진행인 NF-kB-의존 유전자 발현을 자극한다(Perkins et al., Science, 275:523-527 (1997)). NF-kB는 염증 반응에 연루된 유전자(예, 조혈 성장 인자, 케모카인 및 림프구 흡착 분자)를 조절하고(Baeuerle and Henkel, Annual Review of Immunology, 12:141-1 79 (1994)) 및 세포내의 아폽토시스 신호의 억제에 연루되어 있을 수 있다(Beg and Baltimore, Science, 274:787 -789 (1996)). 따라서, CDK2의 억제는 NF-kB가 연루된 기작을 통해 세포독성 약물에 의해 유도된 아폽토시스를 지지할 수 있다. 따라서, 이것은 CDK2 활성의 억제가 또한 NF0kB의 조절이 질병의 병리에 역할을 하는 경우에서 사용될 수 있음을 시사한다. 진균 감염증으로부터 추가의 예를 제시할 수 있다. 아스퍼질러스증은 면역-타협 환자에서 흔한 감염증이다(Armstrong, Clinical Infectious Diseases, 16:1-7 (1993)). 아스퍼질러스 키나제 Cdc2/CDC28 또는 Nim A(Osmani et al., EMBO Journal, 10:2669-2679 (1991); Osmani et al., Cell, 67:283-291 (1991))의 억제는 진균류에서 정지 또는 사멸을 일으킬 수 있으며 이들 감염증 환자에게 치료 결과를 향상시켜 줄 수 있다.

따라서, 수용체 및 비-수용체 티로신 및 세린/쓰레오닌 키나제의 활성을 조절하여 비정상적이거나 부적절한 세포 증식, 분화 또는 대사를 조절함으로써 신호 전달 및 세포 증식을 특이적으로 억제하는 효과적인 작은 화합물의 동정이 필요하다. 특히, 혈관신생 과정에 필수적인 티로신 키나제의 기능 또는 부종, 복수, 유출, 삼출 및 거대분자 과유출 및 매트릭스 침전뿐만 아니라 연관된 질환을 유도하는 혈관 과침투성의 형성을 특이적으로 억제하는 방법 및 화합물의 동정이 유익하다.

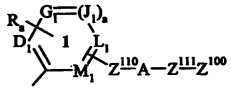
발명의 요약

본 발명은 화학식(I)의 화합물, 이의 라세미체-부분입체이성체 혼합물, 광학이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 제공한다:

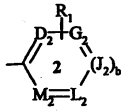


상기식에서,

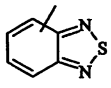
G는

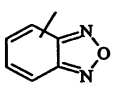


이고, 여기서, Z^{100} 은



이거나, 사이클로알킬, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 벤조티에닐, 푸라닐, 티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴,





, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 인돌릴, 이속사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤조이소티아졸릴, 피리도-옥사졸릴, 피리도-티아졸릴, 피리미도-옥사졸릴, 피리미도-티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 R_1에 의해 임의로 치환된 기이며;

Z^{110}은 공유결합이거나, 알킬, CN, OH, 할로겐, NO_2, COOH, 치환되거나 비치환된 아미노 및 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)이고;

Z^{111}은 공유결합이거나, 알킬, CN, OH, 할로겐, NO_2, COOH, 치환되거나 비치환된 아미노 및 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 또는 $-(CH_2)_n-$사이클로알킬$-(CH_2)_n-$이고;

R_a 및 R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-OH$, $-C(O)O-$알킬, 치환되거나 비치환된 카복스아미도, 테트라졸릴, 트리플루오로메틸카르보닐아미노, 트리플루오로메틸설폰아미도, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴옥시, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 알키닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미도 기, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴티오, 치환되거나 비치환된 아릴티오, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c 및 CH_2OR_c로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 나타내고;

여기서, R_c는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W(CH_2)_t-O$알킬, $-W-(CH_2)_t-S-$알킬 또는 $-W-(CH_2)_t-OH$이며;

Z^{105}는 각각 독립적으로 공유 결합이거나 (C_1-C_6)이고;

Z^{200}은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_6), 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 $-(C_1-C_6)-$페닐이며;

R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알카노일 또는 SO_2-알킬이거나, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고; t는 각각 독립적으로 2 내지 6의 정수이며; W는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 O, S, S(O), $S(O)_2$ 또는 NR_f이고, 여기서 R_f는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이거나;

R_1은 환 2와 융합된 치환되거나 비치환된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고;

R_3은 수소, 하이드록시, 치환되거나 비치환된 알킬 또는 치환되거나 비치환된 알콕시이며;

A는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-N(R)-$, $-N(C(O)OR)-$, $-N(CO)R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2N(R)-$, $-CH(NR)-$, $-CH_2N(C(O)R))-$, $-CH_2N(C(O)OR))-$, $-CH_2N(SO_2R)-$, $-CH(NHR)-$, $-CH(NHC(O)R)-$, $-CH(NHSO_2R)-$, $-CH(NHC(O)OR)-$, $-CH(OC(O)R)-$, $-CH(OC(O)NHR)-$, $-CH=CH-$, $-C(=NOR)-$, $-C(O)-$, $-CH(OR)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)S(O)_p-$, $-OC(O)N(R)-$, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$, $-S(O)_pN(R)-$, $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$, $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$, $-N(C(O)R)S(O)_p-$, $-N(R)S(O)_pN(R)-$, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)N(R)C(O)-$, $-S(O)_pN(R)C(O)-$, $-OS(O)_pN(R)-$, $-N(R)S(O)_pO-$, $-N(R)S(O)_pC(O)-$; $-SO_pN(C(O)R)-$, $-N(R)SO_pN(R)-$, $-C(O)O-$, $-N(R)P(OR_b)O-$, $-N(R)P(OR_b)-$, $-N(R)P(O)(OR_b)O-$, $-N(R)P(O)(OR_b)-$, $-N(C(O)R)P(O)R_b)O-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)-$, $-N(C(O)R)P(O)(OR_b)O-$ 또는 $-N(C(O)R)P(OR_b)-$이고;

여기서, R은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴이며; R_b는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴알킬 또는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴이며;

p는 1 또는 2이거나;

인 함유 기에서 질소 원자, 인 원자, R 및 R_b는 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하거나; 또는

A는 $NRSO_2$이고 R, R_a 및 질소 원자는 함께 환 1에 축합된 치환되거나 비치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R_2는 $-Z^{101}-Z^{102}$이고;

Z^{101}은 공유 결합, $-(C_1-C_6)-$, $-(C_1-C_6)-O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-$, $-(C_1-C_6)-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$ 또는 치환되거나 비치환된 페닐 기이며;

Z^{102}는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬 그룹, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 그룹, 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹 또는 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹이고, 치환된 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 그룹은 하이드록실, 시아노, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 설폰아미도, 치환되거나 비치환된 우레이도, 치환되거나 비치환된 카복스아미도, 치환되거나 비치환된 아미노, 옥소, 하나 이상의 질소 원자, 하나 이상의 산소 원자 또는 이들의 조합 원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹으로 이루어진 그룹중에서 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 여기서 질소 원자는 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬 그룹에 의해 임의로 치환되거나;

R_2는 화학식 B-E로 나타내어지고, 여기서 B는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르보닐, 하이드록시, 치환되거나 비치환된 알킬렌, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 알킬렌카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르보닐 기이고, E는 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴설포닐, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬카르보닐아미노, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴카르보닐아미노 또는 치환되거나 비치환된 아릴이고;

a는 1이며 D_1, G_1, J_1, L_1 및 M_1은 각각 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 단 D_1, G_1, J_1, L_1 및 M_1 중 둘 이상은 CR_a이거나;

a는 0이고, D_1, G_1, L_1 및 M_1 중 하나는 NR_a이며, D_1, G_1, L_1 및 M_1 중 하나는 CR_a이고, 나머지는 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, R_a는 위에서 정의한 바와 같고;

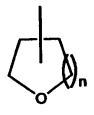
b는 1이고, D_2, G_2, J_2, L_2 및 M_2는 각각 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 단 D_2, G_2, J_2, L_2 및 M_2 중 둘 이상은 CR_a이거나; b는 0이고, D_2, G_2, L_2 및 M_2 중 하나는 NR_a이고, D_2, G_2, L_2 및 M_2 중 하나는 CR_a이고, 나머지는 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서 R_a는 상기 정의한 바와 같고;

n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

화학식(I)의 바람직한 화합물은 R_3이 H이고, R_1은 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, $-CH_2NR_dR_e$, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴 및 치환되거나 비치환된 스티릴로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물이다.

화학식(I)의 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고, R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴 및 치환되거나 비치환된 스티릴로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물이다.

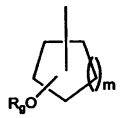
화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

n은 1, 2 또는 3이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:

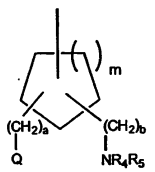


상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_g는 H 또는 $-(CH_2)_pN(R_4)R_5$(여기서, p는 2 내지 6의 정수이고, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 아자바이사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환되거나 비치환된 잔기이고; 또는 R_4 및 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성한다)이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

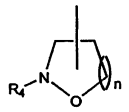
a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이며;

Q는 $-OR_6$ 또는 $-NR_4R_5$ 이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_4 및 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하며;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:

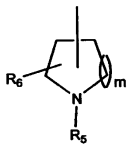


상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_4는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

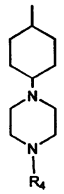
m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_5는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 공유 결합, -C(O)-, -$(CH_2)_q$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$-, -$(CH_2)_qC(O)$-, -$C(O)(CH_2)_q$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$(여기서, $(CH_2)_q$, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$-, -$(CH_2)_qC(O)$-, -$C(O)(CH_2)_q$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$의 알킬 부분은 할로겐, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고;

또는 Y 및 Z는 함께 아민 질소에서 일- 또는 이-알킬화될 수 있는 천연 또는 비천연 아미노산이며;

R_6은 수소, 하이드록시, 옥소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬 및 치환되거나 비치환된 아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 단 질소에 인접한 탄소 원자는 하이드록시 기에 의해 치환되지 않는다.

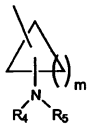
화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

R_4는 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, -$(CH_2)_q$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:

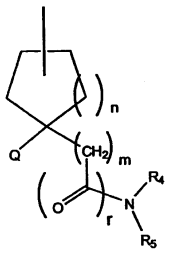


상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, -(CH_2)$_q$-, -S(O)$_2$-, -C(O)O-, -SO$_2$NH-, -CONH-, (CH_2)$_q$O-, -(CH_2)$_q$NH- 및 -(CH_2)$_q$S(O)$_r$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_4 및 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성한다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

n은 1 내지 4의 정수이고;

r은 0이며 m은 1 내지 6의 정수이고; 또는

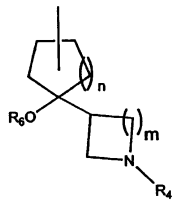
r은 1이며 m은 0 내지 6의 정수이고;

Q는 -OR$_6$ 또는 -NR$_4$R$_5$이며;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, -(CH_2)$_q$-, -S(O)$_2$-, -C(O)O-, -SO$_2$NH-, -CONH-, (CH_2)$_q$O-, -(CH_2)$_q$NH- 및 -(CH_2)$_q$S(O)$_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_4 및 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

화학식(I)의 또 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고 R_2는 하기 화학식으로 표시되는 화합물이다:



상기식에서,

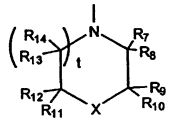
n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 6의 정수이고;

R_4는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, -$(CH_2)_q$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:



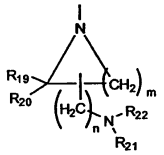
상기식에서,

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} 및 R_{14}는 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이고; 또는 치환체 R_7과 R_8, R_9와 R_{10}, R_{11}과 R_{12} 및 R_{13}과 R_{14}의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며; 또는 R_7과 R_9중 하나 이상은 시아노, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15} 또는 CH_2NR_{15}(R_{16})이고, 여기서 R_{15} 및 R_{16}은 각각 독립적으로 H, 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_q$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_{15} 및 R_{16}은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이며, 여기서 R_{17}은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, -$C(NH)NH_2$, -$C(O)R_{17}$ 또는 -$C(O)OR_{18}$ 이고, R_{18}은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 치환된 아릴알킬이며;

t는 0 또는 1이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:



상기식에서,

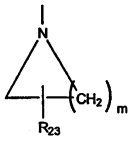
R_{19} 및 R_{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 함께 산소 원자이며;

R_{21} 및 R_{22} 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_{21}, R_{22} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:

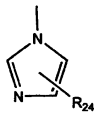


상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_{23} 은 CH_2OH, NRR', C(O)NRR' 또는 COOR이며, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

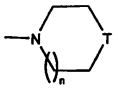
화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:



상기식에서,

R_{24} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 카복실, 시아노, C(O)OR_{25} , CH_2OR_{25} , CH_2NR_{26} R_{27} 또는 C(O)NHR_{26} 이고, 여기서 R_{25} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알릴이고; R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$- 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_{26} , R_{27} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4 및 R_5 중 하나 이상은 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



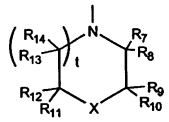
상기식에서,

T는 C(O), S, SO, SO_2, CHOR 또는 NR이고, 여기서 R은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4 및 R_5 중 하나 이상은 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 -$N(R_{28})R_{29}$ 이며, R_{28} 및 R_{29} 는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 시아노알킬이고; 또는 R_{28} 및 R_{29} 는 질소 원자와 함께 5 또는 6-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다:



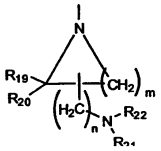
상기식에서,

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이고; 또는 치환체 R_7과 R_8, R_9와 R_{10}, R_{11}과 R_{12} 또는 R_{13}과 R_{14}의 쌍중 하나 이상은 함께 산소 원자이며; 또는 R_7과 R_9중 하나 이상은 시아노, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15} 또는 CH_2NR_{15} (R_{16})이고, 여기서 R_{15} 및 R_{16} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_{15}, R_{16} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5, 6 또는 7-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이며, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이고, R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 치환된 아릴알킬이며;

t는 0 또는 1이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클을 형성하는 화합물이다:



상기식에서,

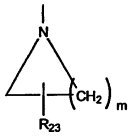
R_{19} 및 R_{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 또는 R_{19} 및 R_{20} 은 함께 산소 원자이며;

R_{21} 및 R_{22} 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나; R_{21}, R_{22} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:

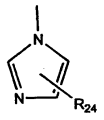


상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_{23} 은 CH_2OH, NRR', C(O)NRR' 또는 COOR이며, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

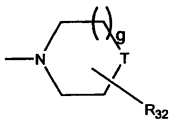
화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 하기 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다:



상기식에서,

R_{24} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 카복실, 시아노, $C(O)OR_{25}$, CH_2OR_{25}, $CH_2NR_{26}R_{27}$ 또는 $C(O)NHR_{26}$ 이고, 여기서 R_{25} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알릴이고; R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는 R_{26}, R_{27} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4 및 R_5 중 하나 이상이 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



상기식에서,

g는 0 또는 1이고;

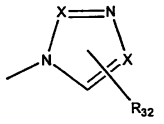
T는 C(O), S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4 및 R_5 중 하나 이상이 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 $-N(R_{28})R_{29}$ 이며, R_{28} 및 R_{29} 는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 시아노알킬이고; 또는 R_{28} 및 R_{29} 는 질소 원자와 함께 5 또는 6-원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5 가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 $N(R_{30})R_{31}$ 이며, R_{30} 및 R_{31} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카르보닐, 시아노, 알킬카르보닐 또는 아릴알킬인 화합물이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5 가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:

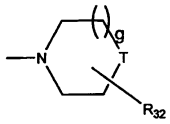


상기식에서,

각 X는 독립적으로 CH 또는 N이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5 가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



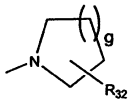
상기식에서,

g는 0 또는 1이고;

T는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $C(O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{17}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:

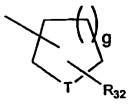


상기식에서,

g는 0, 1 또는 2이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



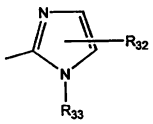
상기식에서,

T는 C(O), O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

g는 0 또는 1이며;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_5가 화학식 Y-Z로 나타나고, 여기서 Z는 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:

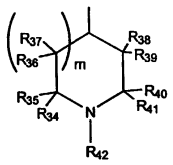


상기식에서,

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 티오알콕시 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{33} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 퍼할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

화학식(I)의 바람직한 화합물은 R_3 이 H이고, R_2 가 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



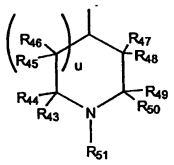
상기식에서,

m은 0 또는 1이고;

R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{38} , R_{39} , R_{40} 및 R_{41} 은 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이고; 또는 치환체 R_{34} 와 R_{35} , R_{36} 과 R_{37} , R_{38} 과 R_{39} 및 R_{40} 과 R_{41} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{42} 는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이고, Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는

R_{42} 는 하기 화학식



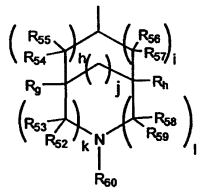
로 나타나고,

여기서 u는 0 또는 1이고;

R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{47} , R_{48} , R_{49} 및 R_{50} 은 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이고; 치환체 R_{43} 와 R_{44} , R_{45} 과 R_{46} , R_{47} 과 R_{48} 및 R_{49} 과 R_{50} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{51} 은 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

화학식(I)의 바람직한 화합물은 R_3이 H이고, R_2가 하기 화학식으로 나타나는 화합물이다:



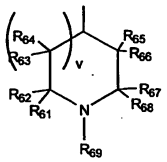
상기식에서,

h, i, j, k 및 l은 독립적으로 0 또는 1이고;

R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{59}, R_g 및 R_h는 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이고; 또는 치환체 R_{52}와 R_{53}, R_{54}와 R_{55}, R_{56}과 R_{57} 및 R_{58}과 R_{59}의 쌍 중의 하나 이상이 함께 산소 원자이며;

R_{60}은 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이고, Y는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 또는

R_{60}은 하기 화학식



로 나타나고,

여기서 v는 0 또는 1이고;

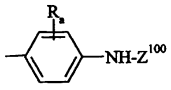
R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67} 및 R_{68}은 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이고; 치환체 R_{61}과 R_{62}, R_{63}과 R_{64}, R_{65}와 R_{66} 및 R_{67}과 R_{68}의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

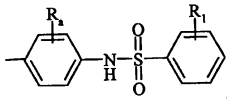
R_{69} 는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

화학식(I)의 다른 바람직한 화합물은 R_3이 H이고, R_2가 -Z^{101}-Z^{102} 이며, 여기서 Z^{101} 은 공유 결합, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)-O-, -(C_1-C_6)-C(O)-, -(C_1-C_6)-C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))- 또는 치환된 페닐 기이고^{102} 는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬 그룹 또는 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹인 화합물이다.

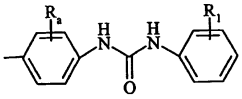
화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 Z^{101} 이 CH_2-C(O)O-, CH_2-C(O)-, -CH_2-C(O)-NH-, -CH_2-C(O)-N(Me)-, -CH(Me)-C(O)O-, -$(CH_2)_3$-C(O)O-, -CH(Me)-C(O)-NH- 및 $(CH_2)_3$-C(O)-NH-로 이루어진 그룹중에서 선택되고; Z^{102} 는 수소, 메틸, 에틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 2-페닐-2-하이드록시에틸, 모르폴리노, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 2-하이드록시메틸피롤리디닐로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물이다.

화학식(I)의 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



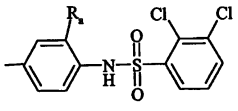


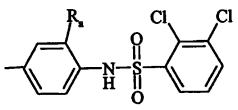
또는

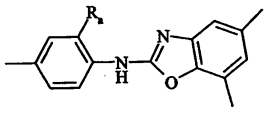


이고, 여기서 Z^{100} 이 치환되거나 비치환된 벤족사졸릴 또는 치환되거나 비치환된 벤즈티아졸릴인 화합물이다.

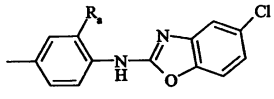
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가







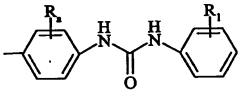
또는



이고, 여기서 R_a는 단지 하나만 존재하고 H 또는 F인 화합물이다.

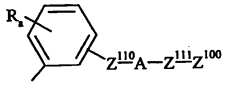
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 Z^{101} 이 공유 결합이고 Z^{102} 가 임의로 치환된 피리딜인 화합물이다.

화학식(I)의 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



인 화합물이다.

화학식(I)의 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_3이 H이고, R_2가 사이클로펜틸이며, G가



인 화합물인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 Z^{110} 이 수소이고; A가 O이며; Z^{100} 이 임의로 치환된 페닐, 푸라닐 또는 티에닐이고, 여기서 Z^{100} 은 F, COOH, NO_2, OMe, -COOMe, OCF_3 및 CF_3으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서^{110} 이 수소이고; A가 -O-, -O(CR_2)n-C(O)- 또는 -O-(CR_2)n-O-이며; n은 각각 0 내지 3이고; Z^{100} 은 사이클로헥실, 페닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 이속사졸릴 및 피페리디닐로 이루어진 그룹중에서 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서 Z^{100} 은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시 및 알콕시카르보닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_2가 사이클로부틸 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물이다.

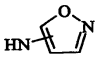
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_2가 하이드록시, 알킬, 하이드록시알킬, 카복시알킬 및 페닐알콕시알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되는 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가 4-페녹시페닐인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 m이 2이고, a가 0이며, R_6이 H이고, b가 1 또는 2이며, R_4와 R_5는 각각 수소인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 m이 0, 1 또는 2이고; R_6이 수소이며; R_5가 H 또는 Y-Z이고, 여기서 Y는 공유 결합, $-C(O)-$, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qC(O)-$ 또는 $-C(O)(CH_2)_q-$이며 $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qC(O)-$ 또는 $-C(O)(CH_2)_q-$의 알킬 부분은 할로겐, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환되고, Z는 수소, 알킬, 임의로 치환된 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 아미노인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 Z가 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 메톡시에틸, N-메틸-피페리디닐, (t-부톡시카르보닐)(하이드록시)-피페리디닐, 하이드록시피페리디닐, (하이드록시메틸)피페리디닐, (하이드록시)(메틸)-피페리디닐, 모르폴리노, (메톡시에틸)피페리지닐, 메틸피페리지닐, 4-피페리디닐피페리디닐, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-이소프로필아미노, N,N-디에틸아미노, 2,3-디하이드록시프로필아미노, 2-하이드록시에틸아미노, 3-하이드록시프로필아미노, 메톡시에틸아미노, 에톡시카르보닐메틸아미노, 페닐메틸아미노, N-메틸-N-메톡시아미노,

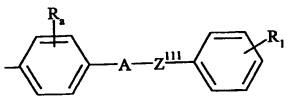


, 푸라닐메틸아미노, 피페리디닐에틸아미노, N-(2-N,N-디메틸아미노에틸)-N-메틸아미노, 2-N,N-디메틸아미노에틸아미노, N-메틸-N-(N-메틸피페리딘-4-일)아미노, 2-모르폴리노-에틸아미노, 3-모르폴리노-프로필아미노, 3-아미다졸릴프로필아미노 또는 3-(2-옥소피롤리디닐)프로필아미노인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 m이 2이고; R_5가 Y-Z이며, Y는 $-C(O)-$이고, Z는

(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)인 화합물이다.

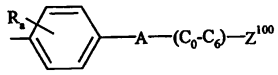
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 수소 또는 메틸이고; G가



이며; A는 O, -N(R)- 및 -N(R)C(O)-로 이루어진 그룹중에서 선택되고; Z^{111} 은 $-(CH_2)_n-$사이클로알킬-$(CH_2)_n-$이며; R은 수소 또는 알킬이고; n은 0 내지 5이며; R_a는 H, OH, F, Cl, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이고; R_1은 H, CN, CF_3, OCF_3, 메틸, 메톡시 및 임의로 치환된 아미노 기로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이며, 여기서 아미노 기는 알킬, 알콕시알킬, 페닐, 치환된 페닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 또는 두 기로 임의로 치환되는 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_1이 4-메틸페닐티오 또는 2-피리디닐티오인 화합물이다.

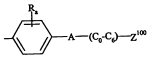
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가

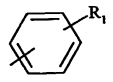


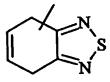
이고, 여기서 Z^{100} 이 벤조[b]티오펜, 푸라닐 및 티오펜으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물이다.

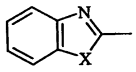
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_a가 알콕시이고, A가 -NH-C(O)-이며, A와 Z^{100} 사이에 공유 결합이 존재하는 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가

 이고, 여기서 A는 -N(R)-C(O)-N(R)-, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)N(R)-$, -N(R)- 및 -N(R)-SO_2로 이루어진 그룹중에서 선택되며, R은 수소 또는 알킬이고, Z^{100} 은



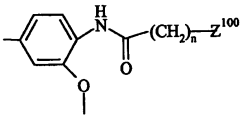




피리디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 또는 옥사졸릴이며, X는 S, O 또는 NR_1(여기서, R_1은 각각 독립적으로 H 또는 Me이다)이고, R_a는 H 및 F로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이며, R_1은 H, F, Cl, Br, NO_2, CF_3, 알킬, 알콕시 및 알콕시카르보닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체인 화합물이다.

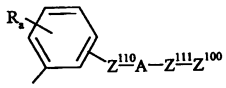
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸이고, m이 1, 2 또는 3이며, R_5가 Y-Z이고, 여기서 Y는 -C(O)O-, -C(O)- 또는 -C(O)-$(CH_2)_p$-이고 Z는 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노 또는 하이드록시알킬아미노알킬인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸이고, G가



이며, 여기서 n은 0 내지 3이고 Z^{100}은 인돌릴, 인데닐, 메틸인데닐, 메틸인돌릴, 디메틸아미노페닐, 페닐, 사이클로헥실 및 벤조푸라닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물이다.

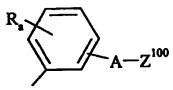
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



이고, 여기서 Z^{100}은 페닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 및 2,3-디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 기이고 F, Cl, CN, 임의로 치환된 알킬, -O-(임의로 치환된 알킬), -COOH, -Z^{105}-C(O)N(R)$_2$, -Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}, -Z^{105}-N(R)-S(O)$_2$-Z^{200} 및 -Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되고; Z^{105}는 공유 결합 또는 (C_1-C_6)이고; Z^{200}은 (C_1-C_6), 페닐 및 -(C_1-C_6)-페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기이며; Z^{110} 및 Z^{111}은 각각 독립적으로 공유 결합 또는 알킬, 하이드록시, COOH, CN 또는 페닐로 임의 치환된 (C_1-C_3) 기이고; A는 O, -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-이고, 여기서 R은 H 또는 알킬인 화합물이다.

화학식(I)의 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸인 화합물이다.

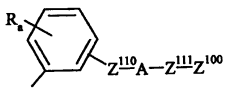
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



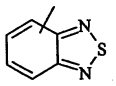
이고, 여기서 Z^{100}은 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의 치환된 기인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸이고, A가 -NH이며, R_a는 하나만 존재하고 H 또는 F이고, Z^{100}은 알킬, 할로, CF_3 및 알콕시로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환된 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



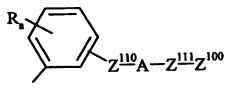
이고; Z^{100} 이 페닐, 피롤릴, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 나프틸 및



로 이루어진 그룹중에서 선택되며 F, Cl, Br, NO_2, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, CN, 임의로 치환된 알킬, -O-(임의로 치환된 알킬) 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되고; Z^{110} 및 Z^{111} 은 각각 독립적으로 임의로 치환된 페닐에 의해 임의 치환된 (C_0-C_3)이며; A는 -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-$S(O)_2$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-O-인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸이고 R_a는 하나만 존재하고 F인 화합물이다.

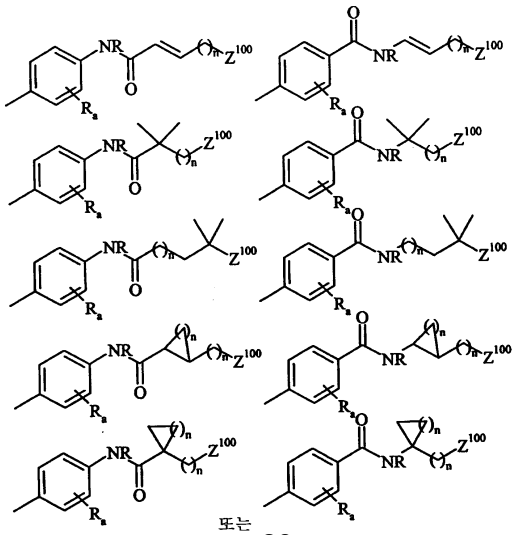
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



이고; Z^{100} 은 페닐, 이속사졸릴, 테트라하이드로나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피리딜 및 인돌릴로 이루어진 그룹중에서 선택되고 F, CN, NO_2, -C(O)H, $-CONH_2$, $-NHSO_2CF_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 -O-(임의로 치환된 알킬)로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되며; Z^{110} 및 Z^{111} 은 각각 독립적으로 임의 치환된 (C_0-C_3)이며; A는 O, -N(R)-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R)-, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)-C(O)- 또는 -N(R)-인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 R_4가 메틸이고, R_a가 H 또는 메톡시이며, Z^{110} 및 Z^{111} 이 각각 비치환되는 화합물이다.

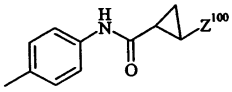
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



또는

이고, 여기서 R은 H 또는 저급 알킬이며 n은 각각 독립적으로 1 내지 6인 화합물이다.

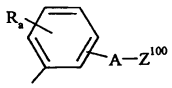
화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 Z^{100} 이 치환되거나 비치환된 페닐인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가



이고, 여기서 Z^{100} 은 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택되는 임의 치환된 기인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 n은 2이고, R_6 은 H이며, m은 1이고, r은 1이며, R_4 및 R_5 는 각각 수소인 화합물이다.

화학식(I)의 또 다른 보다 바람직한 화합물은 상기 바람직한 화합물중에서 G가 4-페녹시페닐인 화합물이다.

다른 관점으로서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에게서 하나 이상의 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 방법은 상기 단백질 키나제가 KDR, FGFR-1, PDGFRβ, PDGFRα, IGF-IR, c-Met, Flt-1, Flt-4, TIE-1, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk, hck, fgr 및 yes으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법이다. 다른 바람직한 방법은 단백질 키나제가 단백질 세린/쓰레오닌 키나제 또는 단백질 티오신 키나제인 방법이다. 보다 바람직한 방법은 단백질 키나제가 TIE-2인 방법이고 다른 더 바람직한 방법은 단백질 키나제 활성이 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 비만 세포 과립감소, 단핵세포 활성화, 염증 반응의 강화 또는 이들의 조합에 연루되어 있는 방법이다.

다른 관점으로서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자의 과증식 질환에 영향을 미치는 방법에 관한 것이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자의 혈관신생에 영향을 미치는 방법에 관한 것이다. 바람직한 방법은 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물이 혈관신생 또는 혈관형성을 촉진하게에 유효한 양으로 투여되는 방법이다. 보다 바람직한 방법은 환자가 빈혈, 허혈, 경색, 이식 거부, 상처, 회저 또는 괴사를 앓고 있는 방법이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에게서 하나 이상의 궤양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 방법은 궤양이 세균 또는 진균 감염에 의해 유발되거나, 궤양이 무렌 궤양이거나, 궤양이 궤양성 대장염의 증세인 방법이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에게서 안구 증세, 심장혈관 증세, 암, 크로우-푸카스(POEMS) 증후군, 당뇨 증세, 겸상 적혈구 빈혈증, 만성 염증, 전신성 낭창, 신사구체염, 활막염, 염증성 장 질환, 크론병, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 이식 거부, 라임병, 패혈증, 본 히펠 린다우 병, 천포창, 건선, 파제트병, 다낭성 신장병, 섬유증, 유육종증, 경화증, 갑상선염, 고점도 증후군, 오슬러-웨버-렌두 병, 만성 폐색성 폐 질환, 천식 또는 화상, 외상, 발작, 산소증, 허혈, 난소 과자극 증후군, 자간전증, 과다월경, 자궁내막증 또는 헤르페스 심플렉스, 헤르페스 조스터, 사람 면역결핍 바이러스, 파라폭스바이러스, 원생생물 또는 톡소플라스마에 의한 감염증 후 부종을 치료하는 방법에 관한 것이다.

바람직한 방법은 안구 증세가 안구 또는 황반 부종, 안구 신생혈관 질환, 공막염, 방사상각막 절개, 포도막염, 홍채염, 근시, 시강(optic pits), 만성 망막박리, 레이저치료 후 합병증, 결막염, 스타르가르트병, 일스병, 망막증 또는 황반부변성이고; 심장혈관 증세가 아테롬성 동맥경화증, 재흡착, 허혈/레퍼퓨전 상해, 혈관 폐색 또는 경장애성 질환이며; 암이 충실성 종양, 육종, 섬유종, 골종, 흑색종, 망막모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 신경세포종, 기형종, 조혈악성, 카포시 육종, 호지킨병, 림프종, 골수종, 백혈병 또는 악성 복수이고; 당뇨 증세가 인슐린-의존 당뇨성 녹내장, 당뇨성 망막병증 또는 미세혈관증인 방법이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에게서 수정률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 프로-혈관형성 성장 인자와 혼합하여 투여하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 방법은 프로-혈관형성 성장 인자가 VEGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, HGF, FGF-1, FGF-2, 이의 유도체 및 항이디오타입 항체로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법이다.

발명의 상세한 설명

한 가지 양태로서, 본 발명은 상기된 화학식(I)의 화합물을 제공한다. 화학식(I)의 화합물의 바람직한 그룹에서 치환체는 아래 기술된 바와 같다.

바람직하게는 R_1은 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴 및 치환되거나 비치환된 스티릴, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 치환되거나 비치환된 티오알콕시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴티오로 이루어진 그룹중에서 선택되거나; CH_2OR_c(여기서, R_c는 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 또는 아릴이다)이거나; $W-(CH_2)_t-NR_dR_e$(여기서, t는 약 1 내지 약 6의 정수이고, W는 직접 결합, O, S, S(O), $S(O)_2$ 또는 NR_f(여기서, R_f는 H 또는 알킬이다)이고, R_d 및 R_e는 독립적으로 H, 아킬, 알카노일 또는 SO_2-알킬이거나 R_d, R_c 및 질소 원자는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성한다)이다.

바람직하게는 R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 티오알콕시, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴, 치환되거나 비치환된 스티릴, 치환되거나 비치환된 아릴티오, 치환되거나 비치환된 티오알콕시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴티오로 이루어진 그룹중에서 선택되거나; CH_2OR_c(여기서, R_c는 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 또는 아릴이다)이거나; W-$(CH_2)_t$-NR_dR_e(여기서, t는 약 1 내지 약 6의 정수이고, W는 직접 결합, O, S, S(O), S(O)$_2$ 또는 NR_f(여기서, R_f는 H 또는 알킬이다)이고, R_d 및 R_e는 독립적으로 H, 아킬, 알카노일 또는 SO_2-알킬이거나 R_d, R_c 및 질소 원자는 함께 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성한다)이다.

화학식(I)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 산과의 염으로 존재할 수 있다. 본 발명은 그러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트[예, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세미체 혼합물을 포함한 그들의 혼합물], 석시네이트, 벤조에이트 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 들 수 있다. 이들 염은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.

산성 치환체를 갖는 화학식(I)의 특정 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기와의 염으로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 이러한 염의 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 라이신 염 및 아르기닌 염이 포함된다. 이들 염은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식(I)의 특정 화합물 및 이의 염은 하나 이상의 결정형으로 존재할 수 있으며 본 발명은 각각의 결정형 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식(I)의 특정 화합물 및 이의 염은 또한 용매화물, 예를 들면 수화물의 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 각각의 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식(I)의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있으며 상이한 광학적 활성 형태로 존재한다. 화학식(I)의 화합물이 하나의 키랄 중심을 함유할 때 화합물은 두 개의 에난티오머 형태로 존재하며 본 발명은 양 에난티오머 및 이들 혼합물(예, 라세미체 혼합물)을 포함한다. 에난티오머는 당업자에게 알려진 방법, 예를 들면 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체 염의 형성, 예를 들면 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체 유도체 또는 복합체의 형성, 한 에난티오머의 에난티오머-특이적 시약(예, 효소적 에스테르화)의 선택적 반응 또는 결합된 키랄 리간드을 갖는 실리카와 같은 키랄 지지체상에서 또는 키랄 용매의 존재하에서와 같은 키랄 환경에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 목적하는 에난티오머가 상기된 분리 절차중 하나에 의해 다른 화학 물질로 전환되는 경우 목적하는 에난티오머 형태를 유리하기 위해서는 추가의 단계가 필요하다. 다른 방도로서 광학적으로 활성적인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용한 비대칭 합성에 의해 또는 한 가지 에난티오머를 비대칭 전환에 의한 다른 에난티오머로 전환시킴으로써 특정 에난티오머를 합성할 수 있다.

화학식(I)의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 때 이 화합물은 부분입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성체 쌍은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리할 수 있으며 각 쌍의 개개 에난티오머는 상기된 바와 같이 분리할 수 있다. 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 개개 부분입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식(I)의 특정 화합물은 상이한 호변이성체 형태 또는 상이한 기하 이성체로서 존재할 수 있으며 본 발명은 화학식(I)의 개개 호변이성체 및/또는 기하 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식(I)의 특정 화합물은 분리할 수 있는 상이하고 안정한 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면 입체 장애 또는 환 스트레인으로 인한 것과 같은 비대칭 단일 결합에 대한 제한된 회전으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 형태의 분리를 가능하게 할 수 있다. 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 형태 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

화학식(I)의 특정 화합물은 양쪽성이온 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 개개 양쪽성이온 형태 및 이들의 혼합물을 포함한다.

본원에 사용된 헤테로방향족 기는 헤테로아릴 환계(이들로 한정되는 것은 아니지만 예시의 목적을 위해 티에닐, 피리딜, 피라졸, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 인다졸릴, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리미딘, 피라진, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸릴 또는 테트라졸) 및 카르보사이클릭 방향족 환, 카르보사이클릭 비-방향족 환 또는 헤테로아릴 환이 하나 이상의 다른 헤테로아릴 환(본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안되며 예시의 목적상 벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 인돌, 테트라하이드로인돌, 아자인돌, 인다졸, 퀴놀린, 이미다조피리딘, 퀴나졸린 퓨린, 피롤로[2,3-d]피리미딘, 피라졸로[3,4-d]피리미딘) 및 이들의 N-옥사이드가 포함된다. 치환된 헤테로아릴 기는 바람직하게는 할로겐, 하이드록시, 알킬, 알콕시, 알킬-O-C(O)-, 알콕시알킬, 헤테로사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 페닐, 니트로, 아미노, 일-치환된 아미노 또는 이-치환된 아미노로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다.

본원에 사용된 헤테로사이클릭(헤테로사이클릴) 기는 헤테로아릴 기 및 헤테로사이클로알킬 그룹 모두를 포함한다.

본원에 사용된 헤테로사이클릭 그룹은 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 불포화되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 비사이클릭 그룹을 나타낸다.

본원에 사용된 아릴알킬 그룹은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 그룹에 의해 화합물에 연결되는 방향족 치환체이다. 바람직한 아릴알킬 그룹은 벤질 기이다.

본원에 사용된 헤테로아르알킬 그룹은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 그룹에 의해 화합물에 결합되는 헤테로방향족 치환체이다.

본원에 사용된 헤테로사이클로알킬 그룹은 3 내지 8개의 원자를 갖는 비-방향족 환계이고 한 개이상의 헤테로원자, 예를 들면 질소, 산소 또는 황을 포함한다.

본원에 사용된 지방족 그룹 또는 (C_0-C_6)과 같은 표기는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 탄화수소를 포함한다. 기가 C_0일 때 이것은 잔기가 존재하지 않으며 다시말해 결합임을 의미한다.

본원에 사용된 방향족 기(또는 아릴 기)는 카르보사이클릭 환계(예, 페닐) 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환계(예, 나프틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)을 포함한다.

본원에 사용된 용어 " 천연 아미노산" 은 본 분야에 알려진 23개의 천연 아미노산을 가리키며 이는 다음과 같다: Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Cys-Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr 및 Val. 용어 비-천연 아미노산은 화학식 $NH_2-(C(X)_2)_n-COOH$의 화합물을 가리킨다. 여기서, n이 1일 때 알파 아미노산이고 n이 2일 때 베타 아미노산이며 X는 각각 독립적으로 당업자가 알고 있는 측쇄 잔기이다. 비-천연 아미노산의 예로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 하이드록시프롤린, 호모프롤린, 4-아미노-페닐알라닌, β-(2-나프틸)알라닌, 노르루이신, 사이클로헥실알라닌, β-(3-피리디닐)알라닌, β-(4-피리디닐)알라닌, α-아미노이소부틸산, 우로칸산, N,N-테트라메틸아미디노-히스티딘, N-메틸-알라닌, N-메틸-글리신, N-메틸-글루탐산, 3급-부틸글리신, α-아미노부틸산, 3급-부틸알라닌, 오르니틴, α-아미노이소부틸산, β-알라닌, ν-아미노부틸산, 5-아미노발레린산, 12-아미노도데칸산, 2-아미노인단-2-카복실산 등이 포함되며 또한 이들의 유도체, 특히 아민 질소가 일 또는 이-알킬화된 것이 포함된다.

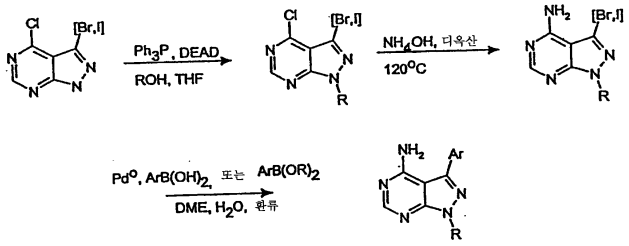
본원에 사용된 많은 잔기 또는 치환체는 " 치환되거나 비치환된" 또는 " 임의로 치환된다" . 잔기가 이들 용어중 하나에 의해 변형될 때 이것은 치환될 수 있는 것으로 당업자에게 알려져 있는 잔기의 어떠한 부분도 치환될 수 있고 하나 이상의 치환체를 포함하며, 치환체가 하나 이상인 경우 각 치환체는 독립적으로 선택된다. 치환에 대한 이러한 의미는 당업자에게 잘 알려져 있으며 본 명세서에 잘 교시되어 있다. 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안되며 예시의 목적상 치환체인 기의 일부 예는 다음과 같다: 알킬기(자체는 CF_3과 같이 치환될 수 있다), 알콕시기(자체는 OCF_3과 같이 치환될 수 있다), 할로겐 또는 할로기(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 니트로, 옥소, CN, COH, COOH, 아미노, N-알킬아미노 또는 N,N-디알킬아미노(여기서 알킬기는 또한 치환될 수 있다), 에스테르(-C(O)-OR, 여기서 R은 알킬, 아릴 등과 같은 기이며 이들은 치환될 수 있다), 아릴(가장 바람직한 것은 페닐이며 치환될 수 있다) 및 아릴알킬(치환될 수 있다).

화학식(I)의 화합물에 적합한 합성 경로는 반응식 I-XII에 도시되어 있다. 반응식 I은 3-할로-4-클로로피라졸로피리미딘을 N1-치환된 3-아릴-4-아미노피라졸로피리미딘으로 변환시킨 것을 보여준다. 반응식 II는 3-할로-4-아미노피라졸로피리미딘의 N-1에서의 치환에 이은 할로의 아릴기로의 치환을 보여준다. 반응식 III은 3-아릴-4-아미노피라졸로피리미딘의 N-1에서의 치환을 보여준다. 반응식 IV는 하이드록시피라졸로피리미딘의 1-치환된 3-브로모-4-클로로피라졸로피리미딘로이 변환을 보여준다. 반응식 V는 피라졸로피리미딘 중심의 형성을 도해한 것이다. 반응식 VI의 3-아릴-4-아미노피라졸로피리미딘의 형성을 보여준다. 반응식 VII은 N-1 치환체의 추가 합성을 보여준다. P는 적합한 아미노 보호기를 나타낸다. 반응식 VIII은 반응식 I에 사용된 아릴 보로네이트의 제조를 도해한 것이다. 반응식 IX 및 X는 N-1 치환체의 변형을 보여준다. 반응식 XI는 3-아릴 기의 작용기화를 도해한 것이다. 반응식 I-XI에서 특정 반응은 본 분야에 알려진 바와 같이 참여하지 않는 작용기의 적합한 보호/탈보호를 필요로 할 수 있다.

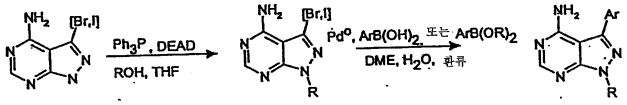
본 발명의 화합물은 항혈관신생 특성을 갖는다. 이들 항혈관신생 특성은 적어도 부분적으로는 혈관신생 과정에 필수적인 단백질 티로신 키나제의 억제로 인한 것이다. 이러한 이유로 인해, 이들 화합물은 관절염, 아테롬성동맥경화증, 재흡착, 건선, 혈관종, 심근 혈관신생, 관상동맥 및 뇌 축색, 허혈성 사지 혈관신생, 허혈/레퍼퓨젼 상해, 상처 치유, 소화성 궤양 헬리코박터 연관된 질병, 바이러스-유도된 혈관신생 질환, 골절, 크로우-푸카스 증후군(POEMS), 자간전증, 기능성자궁출혈, 고양이 할퀌 발열, 루베오시스, 신생혈관 녹내장 및 망막병증(예, 당뇨성 망막병증, 미숙아 망막병증 또는 연령-연관된 황반변성)과 같은 질병 상태에 대한 활성 물질로서 사용할 수 있다. 또한, 이들 화합물중 일부는 충실성 종양, 악성 복수, 본 히펠 린다우 병, 조혈 암 및 과증식 질환(예, 갑상선 과형성(특히 그레이브병) 및 낭종(예, 다낭성 난소 증후군(스테인-레벤탈 증후군) 및 다낭성 신장 질환)에 대한 활성 물질로서 사용할 수 있다.

또한, 이들 화합물중 일부는 화상, 만성 폐질환, 발작, 폴립, 아나필락시스, 만성 및 알레르기성 염증, 지연형 과민감성, 난소 과다자극 증후군, 뇌종양-연관된 뇌 부종, 고소증, 외상 또는 저산소증 유도된 뇌 또는 폐 부종, 안구 및 황반 부종, 복수, 사구체신염 및 혈관 과투과성, 유출, 삼출, 단백질 혈관외누출 또는 부종이 질병의 합병증인 경우의 기타 질환에 대한 활성 물질로서 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 단백질 혈관외누출이 피브린 및 세포외 매트릭스의 침착을 유도하여 간질 증식(예, 켈로이드, 섬유증, 경화증 및 손목관절 터널 증후군)을 촉진하는 질병을 치료하는데 유용할 것이다. 증가된 VEGF 생성은 단핵세포 보충 및 활성화와 같은 염증 과정을 강화한다. 본 발명의 화합물은 염증성 장질환(IBD) 및 크론병과 같은 염증 질환을 치료하는데 유용할 것이다.

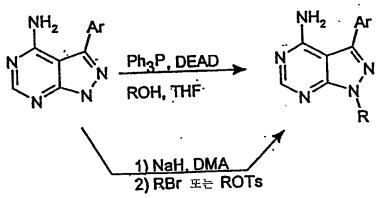
반응식 1



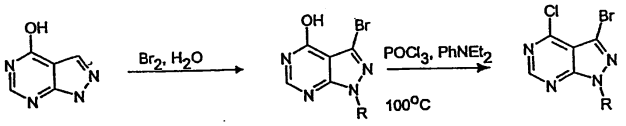
반응식 2



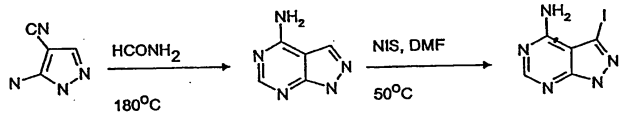
반응식 3



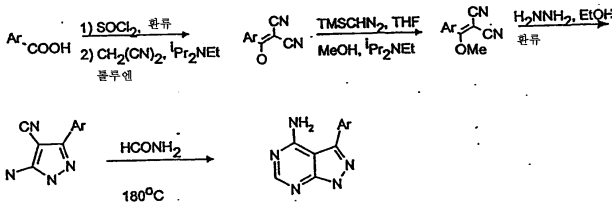
반응식 4



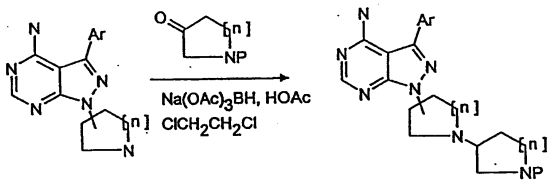
반응식 5



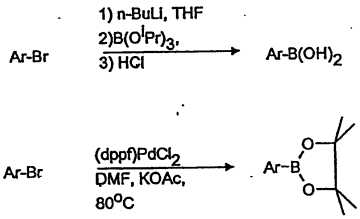
반응식 6



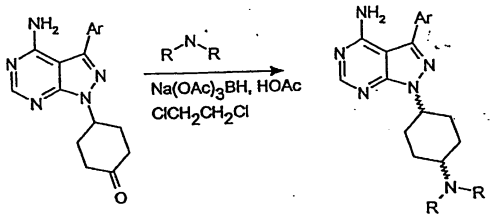
반응식 7



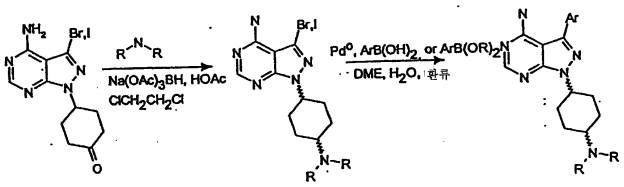
반응식 8



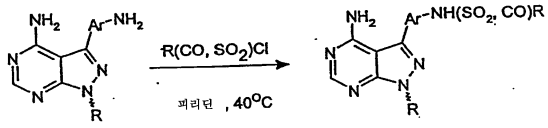
반응식 9



반응식 10



반응식 11



VEGF는 이들이 혈관 과다투과성 및 부종의 형성에 기여하는 것으로 알려진 유일한 혈관신생 성장 인자라는 점에서 특이하다. 사실, 많은 다른 성장 인자의 발현 또는 투여와 연관이 있는 혈관 과투과성 및 부종은 VEGF 생성을 통해 매개되는 듯하다. 염증성 사이토킨은 VEGF 생성을 자극한다. 저산소증은 많은 조직에서 VEGF의 뚜렷한 상승조절을 야기하며 이에 따라 경색, 폐색, 허혈, 빈혈 또는 순환 장애와 연관된 상태는 전형적으로 VEGF/VPF 매개된 반응을 유발한다. 혈관 과투과성, 연관된 부종, 변형된 횡내피 교환 및 거대분자 혈관외누출(흔히 삼출작용을 수반함)은 과다한 매트릭스 침전, 이상 간질 증식, 섬유증 등을 유발할 수 있다. 따라서, VEGF-매개된 과투과성은 상기 병인 특성을 갖는 질병에 유의적으로 기여할 수 있다.

낭포 이식, 태반 발생 및 배형성은 혈관신생에 의존하기 때문에 본 발명이 특정 화합물은 피임제 및 항수정제로서 유용하다.

상기된 질환은 KDR/VEGFR-2 및/또는 Flt-1/VEGFR-1 및/또는 TIE-2 티로신 키나제와 연관된 단백질 티오신 키나제 활성에 의해 상당한 정도로 매개되는 것으로 관찰되고 있다. 이들 티로신 키나제의 활성을 억제함으로써 상기 질환의 진행은 억제된다. 그 이유는 질병 상태의 혈관신생 또는 혈관 과투과성 요소가 상당히 줄어들기 때문이다. 특이적 티로신 키나제에 대한 선택성에 의한 본 발명의 특정 화합물의 작용은 덜 선택적인 티로신 키나제 억제제가 사용되는 경우 발생하는 부작용을 최소화하는 결과를 제공한다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 FGFR, PDGFR, c-Met 및 IGF-1-R의 효과적인 억제제이다. 이들 수용체 키나제는 여러 질환에서 혈관신생 및 과증식 반응을 직간접적으로 강화시킬 수 있으며 이에 따라 그들의 억제는 질환의 진행을 억제할 수 있다.

본 발명의 화합물은 단백질 키나제에 대한 억제 활성을 나타낸다. 즉, 이들 화합물은 단백질 키나제에 의한 신호 전달을 조절한다. 본 발명의 화합물은 세린/쓰레오닌 및 티로신 키나제 부류의 단백질 키나제를 억제한다. 특히, 이들 화합물은 선택적으로 KDR/FL-1/VEGFR-2 티로신 키나제의 활성을 억제한다. 본 발명의 특정 화합물은 또한 Flt-1/VEGFR-1, Flt-4, Tie-1, Tie-2, FGFR, PDGFR, IGF-1R, c-Met, Src-아계열 키나제(예, Lck, Src, hck, fgr, fyn, yes, 등)와 같은 추가의 티로신 키나제의 활성을 억제한다. 추가로, 본 발명의 일부 화합물은 세포 증식 및 세포주기 진행에서 필수적인 역할을 하는 PKC, MAP 키나제, erk, CDKs, P1k-1 또는 Raf-1과 같은 세린/쓰레오닌 키나제를 유의적으로 억제한다. 특정 단백질 키나제에 대한 본 발명의 속 화합물의 효능 및 특이성은 흔히 치환체(즉, R_1, R_2, R_3, A 및 환 1)의 성질, 수 및 배열 변화 및 형태 제한에 의해 변형 및 최적화할 수 있다. 또한, 특정 화합물의 대사물이 유의적인 단백질 키나제 억제 활성을 나타낼 수 있다.

본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 개인에게 투여했을 때 이들 개인에게서 혈관 과투과성 및 부종의 형성을 억제한다. 이들 화합물은 혈관 과투과성 및 부종 형성의 과정에 연루되어 있는 KDR 티로신 키나제의 활성을 억제함으로써 작용하는 것으로 믿어진다. KDR 티로신 키나제는 또한 FLK-1 티로신 키나제, NYK 티로신 키나제 또는 VEGFR-2 티로신 키나제라고 언급할 수 있다. KDR 티로신 키나제는 내피 세포 성장 인자(VEGF) 또는 다른 활성화 리간드(예, VEGF-C, VEGF-D, VEGf-E 또는 HIV Tat 단백질)가 혈관 내피 세포의 표면에 존재하는 KDR 티로신 키나제 수용체와 결합할 때 활성화된다. 이러한 KDR 티로신 키나제 활성화 후, 혈관의 과투과성이 일어나고 체액이 혈류로부터 혈관을 지나 간질 공간으로 이동하고, 그럼으로써 부종의 영역을 형성한다. 혈관외 누출은 또한 흔히 이 반응을 수반한다.

유사하게, 과다한 혈관 과투과성은 중요한 조직 및 기관(예, 폐 및 신장)에서 내피를 따른 정상적인 분자 교환을 붕괴시킬 수 있으며 그럼으로써 거대분자 누출 및 침전을 일으킨다. 후속의 혈관신생 과정을 촉진하는 것으로 믿어지는 KDR 자극에 대한 이러한 급성 반응 후 지속된 KDR 티로신 키나제 자극은 혈관 내피 세포의 증식 및 화학주성 및 새로운 혈관의 형성을 초래한다. KDR 티로신 키나제 활성을 억제함으로써, 즉 활성화 리간드의 생성을 차단함으로써, KDR 티로신 키나제 수용체에 결합하는 활성화 리간드를 차단함으로써, 수용체 이량체화 및 트랜스인산화를 억제함으로써, KDR 티로신 키나제의 효소 활성을 억제함으로써(효소의 인산화 작용을 억제함으로써) 또는 그의 하류 신호전달을 차단하는 일부 다른 기전에 의해(D. Mukhopedhyay et al., Cancer Res. 58:1278-1284 (1998)) 과투과성뿐만 아니라 연관된 누출, 후속의 부종 형성 및 매트릭스 침전 및 혈관신생 반응을 억제하고 최소화할 수 있다.

본 발명의 바람직한 화합물중 한 가지 그룹은 Flt-1 티로신 키나제 활성을 유의적으로 억제하지 않으면서 KDR 티로신 키나제 활성을 억제하는 특성을 갖는다(Flt-1 티로신 키나제는 또한 VEGFR-1 티로신 키나제라고도 한다). KDR 티로신 키나제와 Flt-1 티로신 키나제 둘 다는 각각 KDR 티로신 키나제 수용체 및 Flt-1 티로신 키나제 수용체에 결합하는 VEGF에 의해 활성화된다. 본 발명의 특정한 바람직한 화합물은 이들이 활성화 리간드에 의해 활성화되는 하나의 VEGF-수용체 티로신 키나제(KDR)의 활성을 억제하지만 특정 활성화 리간드에 의해 활성화되는 Flt-1과 같은 다른 수용체 티로신 키나제를 억제하지 않기 때문에 특이하다. 따라서, 이러한 방식으로 본 발명의 특정한 바람직한 화합물은 이들의 티로신 키나제 억제 활성에 대서 선택적이다.

한 가지 양태로서, 본 발명은 치료학적으로 또는 예방학적으로 유효한 양의 하나 이상의 화학식(I)의 화합물을 환자에게 투여함을 특징으로 하여 환자에게서 단백질 키나제-매개된 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

"단백질 키나제-매개된 상태" 또는 "단백질 키나제 활성에 의해 매개된 상태"는 발생 또는 진행이 적어도 부분적으로 하나 이상의 단백질 키나제의 활성에 의존하는 질환 또는 다른 바람직하지 않는 신체 상태와 같은 의학적 증세이다. 단백질 키나제는 예를 들면 단백질 티로신 키나제 또는 단백질 세린/쓰레오닌 키나제일 수 있다.

치료받는 환자는 어떠한 동물도 가능하며, 바람직하게는 가축과 같은 포유동물이다. 더욱 바람직하게는 환자는 사람이다.

"치료학적 유효량"은 상태의 진행을 완전히 또는 부분적으로 억제하거나 상태의 증세 하나 이상을 적어도 부분적으로 완화시키는 화학식(I)의 화합물 또는 이러한 화합물의 둘 이상의 혼합물의 양이다. 치료학적 유효량은 또한 예방학적으로 효과적인 양일 수 있다. 치료학적 유효량은 환자의 크기 및 성별, 치료받을 증세, 중증도 및 원하고 결과에 따라 다를 수 있다. 환자에 대한 치료학적 유효량은 당업자에게 알려진 방법에 의해 결정할 수 있다.

본 발명의 방법은 상기된 증세와 같은 단백질 키나제-매개된 증세의 치료에 유용하다. 한 가지 양태로서, 단백질 키나제-매개된 증세는 특징적으로 원치 않는 혈관신생, 부종 또는 간질 침전으로 나타난다. 예를 들면, 상태는 하나 이상의 궤양, 예를 들면 세균 또는 진균 감염에 의해 발생된 궤양, 무렌 궤양 및 궤양성 대장염일 수 있다. 상태는 또한 라임병, 패혈증, 패혈성 쇼크와 같은 미생물 감염 또는 헤르페스 심플렉스, 헤르페스 조스터, 사람 면역결핍 바이러스, 파라폭스바이러스, 원생생물 또는 톡소플라스마에 의한 감염; 본 히펠 린다우 병, 다낭성 신장병, 천포창, 파제트병 및 건선과 같은 혈관신생 질환; 자궁내막증, 난소 과다자극 증후군, 자간전증 또는 기능성 자궁출혈과 같은 재생성 증세; 섬유증, 유육종증, 경화증, 갑상선염, 고점도 증후군, 오슬러-웨버-렌두 병, 만성 폐색성 폐 질환, 천식 또는 화상, 외상, 발작, 저산소증 또는 허혈 후 부종과 같은 섬유성 및 부종성 상태; 또는 전신성 낭창, 만성 염증, 사구체신염, 활막염, 염증성 장질환, 크론병, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 및 이식거부와 같은 염증/면역학적 상태일 수 있다. 적합한 단백질 키나제-매개된 상태는 또한 겸형 적혈구 빈혈증, 골다공증, 골화석증, 종양-유도된 고칼슘혈증 및 골 전이를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 추가의 단백질 키나제-매개된 증세는 안구 또는 황반 부종, 안구 신생혈관 질환, 공막염, 방사상각막 절개, 포도막염, 홍채염, 근시, 시강(optic pits), 만성 망막박리, 레이저치료 후 합병증, 결막염, 스타르가르트병, 일스병, 망막증 또는 황반부변성을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 아테롬성 동맥경화증, 재흡착, 허혈/레퍼퓨전 상해, 혈관 폐색 또는 경장애성 질환의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 충실성 종양, 육종, 섬유종, 골종, 흑색종, 망막모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 신경세포종, 기형종, 조혈악성, 카포시 육종, 호지킨병, 림프종, 골수종, 백혈병 또는 악성 복수의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 크로우-푸카스(POEMS) 증후군 및 녹내장, 당뇨성 망막병증 또는 미세혈관증과 같은 당뇨 증세의 치료에 유용하다.

키나제의 Src, Tec, Jak, Map, Csk, NFkB 및 Syk 계열은 면역 기능의 조절에 중요한 역할을 한다. 현재 Src 계열은 Fyn, Lck, Fgr, Lyn, Src, Yrk, Fyk, Yes, Hck 및 Blk를 포함한다. Syk 계열은 현재 Zap 및 Syk 만을 포함한다. TEC 계열은 Tec, Btk, Rlk 및 I사를 포함한다. 키나제의 Janus 계열은 많은 수용체를 통한 성장 인자 및 프로염증 시아토킨 신호의 전달에 연루되어 있다. 비록 키나제의 Tec 계열의 일원인 BTK 및 ITK가 면역생물학에서의 역할이 잘 이해되고 있지 않지만 억제제에 의해 그들의 조절은 치료학적으로 유익함을 입증할 수 있다. Csk 계열은 현재 Csk 및 Chk를 포함하는 것으로 이해하고 있다. 키나제 RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, p38 MAP 키나제, Jnk, IKK-1 및 IKK-2는 TNF 및 IL-1과 같은 주요 프로-염증 사이토킨에 대한 신호 전달 경로에 연루되어 있다. 화학식(I)의 화합물은 상기 키나제중 하나 이상을 억제하는 능력으로 인해 타가이식의 유지, 자가면역 질환의 치료 및 패혈증 및 패혈성 쇼크의 치료에 유용한 면역조절제로서 작용할 수 있다. 이들 화합물은 T 세포, B-세포, 비만 세포 및 단핵세포 및 중립구의 이동 또는 활성화를 조절하는 능력으로 인해 상기 자가면역 질환 및 패혈증을 치료하는데 사용할 수 있다. 이식 거부, 즉 충실성 기관에 대한 숙주 대 이식편 또는 골수에 대한 이식편 대 숙주의 방지는 현재 이용되고 있는 면역억제제의 독성에 의해 제한되며 개선된 치료 지수를 갖는 효능적인 약물로부터 유익할 수 있다. 유전 표적 실험은 골흡수를 담당하는 세포인 파골세포의 생물학에서 Src의 필수 역할을 증명하였다. 화학식(I)의 화합물은 이들의 Src를 조절하는 능력으로 인해 골다공증, 골석화증, 파제트병, 종양-유도된 칼슘과혈증의 치료 및 골 전이의 치료에 유용할 수 있다.

많은 단백질 키나제는 원종양유전자인 것으로 입증되었다. 염색체 파열(염색체 5의 ltk 키나제 파열점에서), BCR(필라델피아 염색체)을 갖는 Abl 유전자의 경우에서와 같은 전좌, c-Kit 또는 EGFR과 같은 경우에서의 절단 또는 돌연변이(예, Met)는 이들은 원종양유전자로부터 온코진 생성물로 전환시키는 이상조절된 단백질을 형성한다. 다른 종양에서 암발생은 자가분비 또는 측분비 리간드/성장 인자 수용체 상호작용에 의해 진행된다. 많은 src-계열 키나제는 전형적으로 하류 신호 전달에 연루되어 있으며 그럼으로써 암발생을 강화하고 자체는 과발현 또는 돌연변이에 의해 발암물질이 될 수 있다. 이들 단백질의 단백질 키나제 활성을 억제함으로써 질병 과정은 붕괴될 수 있다. 혈관 재흡착은 FGF 및/또는 PDGF-촉진된 평활근 및 내피세포 증식이 연루되어 있을 수 있다. 생체내 FGFR, PDGFR, IGF1-R 및 c-Met의 리간드 자극은 프로혈관신생성이며 혈관신생 의존 질환을 강화한다. 개별적으로 또는 조합하여 이루어지는 FGFr, PDGFr, c-Met 또는 IGF1-R 키나제 활성의 억제는 이들 현상을 억제하는데 효율적인 전략이 될 수 있다. 따라서, 정상적이거나 비정상적인 c-kit, c-met, c-fms, src-계열 일원, EGFr, erbB2, erbB4, BCR-Ab1, PDGFr, FGFr, IGF1-R 및 기타 수용체 또는 세포질 티로신 키나제의 키나제 활성을 억제하는 화학식(I)의 화합물은 양성 및 신생 증식 질환의 치료에 유익할 수 있다.

많은 병리학적 상태(예, 충실성 원발성 종양 및 전이, 카포시 육종, 류마티스성 관절염, 부적절한 안구 신생혈관화로 인한 실명, 건선 및 아테롬성동맥경화증) 질병의 진행은 지속적인 혈관신생에 의존한다. 질병 조직 또는 연관된 염증 세포에 의해 흔히 생성되는 폴리펩타이드 성장 인자 및 이들의 상응하는 내피 세포 특이적 수용체 티로신 키나제(예, KDR/VEGFR-2, Flt-1/VEGFR-1, Flt-4, Tie-2/Tek 및 Tie)는 내피 세포 성장, 이동, 조직화, 분화의 자극 및 필수적인 새로운 기능성 맥관구조의 설정을 위해 필수적이다. 혈관 과투과성을 조절하는데 있어서 VEGF의 혈관 투과성 인자 활성의 결과로서 VEGFR 키나제의 VEGF-자극은 또한 종양 복수의 형성, 뇌 및 폐 부종, 늑막 및 심막 유출, 지연형 과민감성 반응; 외상, 화상, 허혈 후 조직 부종 및 기관 이상, 당뇨 합병증, 자궁내막증, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 심폐 이식후-연관된 저혈압 및 과투과성 및 부적절한 신생혈관화로 인한 녹내장 또는 실명을 초래하는 안구 부종

에 중요한 역할을 하는 것으로 믿어진다. VEGF이외에 최근에 동정된 VEGF-C 및 VEGF-D 및 바이러스-암호화된 VEGF-E 또는 HIV-Tat 단백질은 또한 VEGFR 키나제의 자극을 통해 혈관 과투과성 반응을 일으킬 수 있다. KDR/VEGFR-2 및/또는 Tie-2는 또한 조혈 줄기 세포의 특정 군락에서 발현된다. 이 군락의 특정 일원은 다수효능성이며 성장 인자에 의해 자극받아 내피 세포로 분화하고 혈관형성 혈관신생 과정에 참여할 수 있다. 이러한 이유 때문에 이들을 내피 선조 세포(EPC)라고 한다(J. Clin. Investig. 103: 1231-1236(1996)). 일부 선조세포에서, Tie-2는 그들의 보충, 흡착, 조절 및 분화에 역할을 할 수 있다(Blood, 4317-4326 (1997)). 따라서, 내피 세포 특이적 키나제의 키나제 활성을 차단할 수 있는 화학식(I)의 특정 물질은 상기 상태에 연루되어 있는 질병 진행을 억제할 수 있다.

Tie-2의 길항제 리간드(Ang2)의 혈관 불안정은 내피에서 불안정한 " 플라스틱" 상태를 유도하는 것으로 믿어진다. 고도의 VEGF 수준의 존재하에 강한 혈관신생 반응을 얻을 수 있다. 그러나, VEGF 또는 VEGF-연관된 자극의 부재하에서는 명백한 혈관 퇴행 및 내피 아폽토시스가 일어날 수 있다(Genes and Devel. 13: 1055-1066 (1999)). 유사한 방식으로, Tie-2 키나제 억제제는 VEGF-연관된 자극의 존재 또는 부재하에서 각각 프로혈관신생성 또는 항혈관신생성일 수 있다. 따라서, Tie-2 억제제는 VEGF와 같은 적절한 프로혈관신생성 자극과 함께 사용하여 상처 치유, 경색 및 허혈과 같은 상태에서 치료학적 혈관신생을 촉진할 수 있다.

화학식(I)의 화합물 또는 이의 염 또는 이들 치료학적으로 유효한 양으로 함유한 약제학적 조성물은 상기한 바와 같이 면역계의 양성 및 신생 증식 질환 및 질병과 같은 단백질 키나제-유도된 상태의 치료에 사용할 수 있다. 예를 들면 이러한 질환은 류마티스성 관절염, 갑상선염, 1형 당뇨병, 다발성 경화증, 유육종증, 염증성 장질환, 크론병, 근무력증 및 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가면역 질환; 건선, 기관 이식 거부(예, 신장 거부, 이식편 대 숙주 질환), 양성 및 신생 증식 질환, 사람 암(예, 폐, 유방, 위, 콩팥, 대장, 췌장, 난소, 전립선 및 직장 암 및 조혈 악성(백혈병 및 림프종) 및 부적절한 혈관화가 연루되어 있는 질환, 예를 들면 당뇨 망막병증, 미숙아 망막병증, 연령-연관된 황반 변성으로 인한 맥락막 신생혈관화 및 사람의 소아 혈관종을 포함한다. 또한, 이러한 억제제는 황반 부종, 뇌 부종, 급성 폐 상해 및 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 포함한 VEGF 매개된 부종, 복수, 유출 및 삼출이 연루되어 있는 질환의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 상기 질환의 프로필락시스에 유용할 수 있다.

상기된 질환은 VEGF 수용체(예, KDR, Flt-1 및/또는 Tie-2)가 연루되어 있는 단백질 티로신 키나제 활성에 의해 유의적인 정도로 매개된다. 이들 수용체 티로신 키나제의 활성을 억제함으로써 상기된 질환의 진행이 질환 상태의 혈관신생 요소가 상당히 감소되기 때문에 억제된다. 본 발명에 따른 화합물의 작용은 이들의 특이적 티로신 키나제에 대한 선택성에 의해 비교적 덜 선택적인 티로신 키나제 억제제가 사용될 때 발생하는 부작용의 최소화를 유도한다.

다른 관점으로서, 본 발명은 의약으로서, 특히 단백질 키나제 활성(예, 티로신 키나제 활성, 세린 키나제 활성 및 쓰레오닌 키나제 활성)의 억제제로서 사용하기 위한 상기된 화학식(I)의 화합물을 제공한다. 다른 관점으로서, 본 발명은 단백질 키나제 활성의 억제용 약제의 제조에 사용을 제공한다.

본 발명에서, 다음의 정의가 적용된다:

" 생리학적으로 허용되는 염" 은 유리 염기의 생물학적 효능 및 특성을 유지하고 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 또는 유기산(설폰산, 카복실산, 유기 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 락트산, 타르타르산 등)과의 반응에 의해 수득되는 염을 가리킨다.

본 발명의 화합물은 사람 환자에게 과투과성, 부종 및 연관된 질환을 치료 또는 완화하기 위한 용량으로 자체로서 또는 이들을 적합한 담체 또는 부형제와 혼합한 약제 조성물로 투여할 수 있다. 이들 화합물의 혼합물은 또한 환자에게 단순

한 혼합물로서 또는 적합하게 제형된 약제 조성물로서 투여할 수 있다. 치료학적 유효 용량은 부적절한 신생혈관화, 과증식 질환, 부종, VEGF-연관된 과투과성 및/또는 VEGF-연관된 저혈압의 진행을 억제 또는 약화시키기에 충분한 화합물의 양을 가리킨다. 본 발명의 화합물을 제형 및 투여 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PA, 최신판]에서 찾아 볼 수 있다.

투여 경로

적합한 투여 경로는 예를 들면 경구, 안구드롭제, 직장, 경점막, 국소 또는 장내 투여를 포함할 수 있다. 또한, 근육내, 피하, 골수내 주사, 포막내, 혈관내, 정맥내, 복강내, 비내 또는 안내 주사를 포함한 비경구 전달이 포함된다.

다른 방도로서, 화합물은 전신 방식이 아닌 국소로 예를 들면 화합물을 부종 부위내로 직접 주사하여, 흔히 데포우 또는 지방성 제제로 투여할 수 있다.

게다가, 약물은 표적된 약물 전달 시스템, 예를 들면 내피세포-특이적 항체로 피복된 리포좀으로 투여할 수 있다.

조성물/제형

본 발명의 약제학적 조성물은 자체로 공지된 방식, 예를 들면 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 에멀젼화, 캡슐화, 밀봉 또는 동결건조 과정으로 제조할 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함한 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형할 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의해 결정된다.

주사의 경우, 본 발명의 물질은 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액(예, 행크 용액, 링겔 용액 또는 생리학적 염수 완충액)중에 수용액으로 제형할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투될 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업자에게 알려져 있다.

경구 투여의 경우, 화합물은 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체를 당업자에게 알려진 방식에 의해 혼합하여 쉽게 제형할 수 있다. 이러한 담체는 치료받는 환자가 경구로 섭취할 수 있도록 본 발명의 화합물이 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔제, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형가능하게 해 준다. 경구용 약제는 활성 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 마쇄한 다음, 과립 혼합물을 가공하고, 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가하여 정제 또는 당의정을 수득한다. 적합 부형제는 특히 충진제이며, 예를 들면 락토즈, 수크로즈, 만니톨 또는 솔비톨을 포함한 당, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 셀룰로즈 제제이다. 필요한 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 이의 염(예, 알긴산 나트륨)과 같은 붕해제를 첨가할 수 있다.

적합한 피복물을 갖는 당의정이 제공된다. 이 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있으며 임의로 아라빅 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료를 분류를 위해 정제 또는 당의정에 첨가하거나 활성 화합물 용량의 상이한 배합을 특정하기 위해 첨가할 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 약제는 젤라틴으로 만든 푸시-피트 캡슐 및 젤라틴과 가소화제(예, 글리세롤 또는 솔비톨)로 만든 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 활성 성분을 락토즈와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 임의로 안정화제를 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체중에 용해 또는 현탁화될 수 있다. 또한, 안정

화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용 제제는 모두 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다.

구강 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제형된 정제 또는 로젠지제의 형태일 수 있다.

흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 적합한 추진제(예, 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체) 편리하게는 압축 팩 또는 분부기로부터 에어로졸 분무의 형태로 전달된다. 압축된 에어로졸의 경우, 용량 단위는 밸브를 제공하여 계량된 양을 전달함으로써 결정할 수 있다. 흡입기 또는 취분기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지를 화합물과 적합한 분말 기재(예, 락토즈 또는 전분)를 함유하도록 제형할 수 있다.

화합물은 비경구 투여를 위해 주사(예, 1회 주사 또는 연속 주사)제로 제형할 수 있다. 주사용 제제는 단위 용량형으로, 예를 들면 방부제가 첨가된 앰풀 또는 수회 용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 오일성 또는 수성 비히클중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼으로 제형될 수 있으며 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형 물질을 함유할 수 있다.

비경구 투여용 약제는 활성 화합물의 수용액을 수용성 형태로 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 오일 주사 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 참깨 유와 같은 지방 오일 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질(예, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨 또는 덱스트란)을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 화합물의 용해도를 증가시켜 고도의 농축 용액을 제조할 수 있도록 해 주는 적합한 안정화제 또는 물질을 함유할 수 있다.

다른 방도로서, 활성 성분은 적합한 비히클(예, 멸균 피로겐-유리 물)로 사용하기 전에 재구성하기 위한 분말 형태일 수 있다.

화합물은 또한 통상적인 좌제 기재(예, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드)를 함유한 좌제 또는 관장제와 같은 직장 조성물로 제형할 수 있다.

상기된 제형이외에, 화합물은 또한 데포우 제제로 제형될 수 있다. 이러한 장기간 작용하는 제제는 이식에 의해 투여할 수 있다(예를 들면, 피하 또는 근육내 또는 근육내 주사에 의해). 따라서, 예를 들면 화합물은 적합한 다가 또는 소수성 물질(예, 허용되는 오일중의 현탁액으로서) 또는 이온 교환 수지와 제형하거나 난용성 염과 같은 난용성 유도체로서 제형할 수 있다.

본 발명의 소수성 화합물을 위한 약제학적 담체의 예는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 중합체 및 수성상을 포함한 공용매계이다. 공용매계는 VPD 공용매계일 수 있다. VPD는 무수 에탄올중에 조성된 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리솔베이트 80 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리렌 300 용액이다. VPD 공용매계(VPD:5W)는 VPD와 수용액중의 5% 덱스트로즈가 1:1로 희석되어 구성된 것이다. 이 공용매계는 소수성 화합물을 용해시키며 그 자체는 전신 투여시 저 독성을 나타낸다. 당연히 공용매계의 비율은 그의 용해성 및 독성 특성을 파괴하지 않으면서 상당히 변형시킬 수 있다. 게다가, 공용매 성분은 다양할수 있다. 예를 들면, 다른 저독성 비극성 계면활성제가 폴리솔베이트 80 대신에 사용할 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 다양할 수 있으며 다른 생체혼화성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(예, 폴리비닐 피롤리돈)을 대체할수 있으며 다른 당 또는 다당류가 덱트스트로를 대체할 수 있다.

다른 방도로서, 소수성 약제 화합물을 위한 다른 전달 계가 사용될 수 있다. 리포좀 및 에멀젼아 소수성 약물을 위한 전

달 비히클 또는 담체의 잘 알려진 예이다. 디메틸설폭사이드와 같은 특정 유기 용매가 비록 보다 큰 독성의 대가는 있을지라도 또한 사용될 수 있다. 추가로, 화합물은 치료제를 함유한 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지방성 시스템을 사용하여 전달할 수 있다. 여러 지방성 물질이 설정되었고 당업자에게 잘 알려져 있다. 지방성 캡슐은 이들의 화학적 성질에 따라 화합물을 수주에서 100일에 이르기까지 방출한다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라 단백질의 안정화를 위한 추가의 전략을 사용할 수 있다.

약제학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 탄산칼슘, 인산칼슘, 여러 당, 전분, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체가 포함된다.

본 발명의 많은 화합물은 약제학적으로 혼화가능한 카운터이온과의 염으로 제공될 수 있다. 약제학적으로 혼화가능한 염은 이들로 한정되는 것은 아니지만 염산, 황산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 포함한 많은 산과 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태보다 수성 또는 다른 양자성 용매중에서 더욱 용해성인 경향이 있다.

유효 용량

본 발명에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분이 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 보다 자세하게는, 치료학적 유효량은 치료 받는 환자의 현 증세의 발생을 방지하거나 완화시키기에 유효한 양을 의미한다. 유효량의 결정은 당업자의 능력내에 속하는 것이다.

본 발명의 방법에서 사용된 화합물의 경우, 치료학적 유효량은 처음에 세포 검정으로부터 결정할수 있다. 예를 들면, 용량은 세포 및 동물 모델에서 제형하여 세포 검정에서 결정된 IC_{50} (즉, 주어진 단백질 키나제 활성의 최대 억제의 절반을 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함한 순환 농도 범위을 달성할 수 있다. 일부 경우에 있어서, 3 내지 5% 혈청 알부민의 존재하에서 IC_{50} 을 결정하는 것이 적절한데 그 이유는 그러한 결정이 화합물에 대한 혈장 단백질의 결합 효과에 근접하기 때문이다. 이러한 정보는 사람에게 유용한 용량을 보다 정확히 결정하는데 사용할 수 있다. 게다가, 전신 투여에 가장 바람직한 화합물은 혈장에서 안전하게 달성할 수 있는 수준에서 완전한 세포에 단백질 키나제 신호 전달을 효과적으로 억제한다.

치료학적 유효량은 환자에게서 증세의 완화를 유도하는 화합물의 양을 가리킨다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은 예를 들면 최대 내성 용량(MTD) 및 ED_{50} (50% 최대 반응을 위해 효과적인 용량)을 결정하기 위해 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정할 수 있다. 독성과 치료효과사이의 용량비가 치료 지수이며 이것은 MTD와 ED_{50} 사이의 비율로서 표시될 수 있다. 고도의 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 사람에게서 사용하기 위한 용량의 범위를 제형하는데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀없는 ED_{50} 을 포함한 순환 농도의 범위내에 속한다. 용량은 사용된 용량형 및 사용된 투여경로에 따라 상기 범위내에서 변할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자 상태의 측면에서 의사에 의해 선택될 수 있다(참조예: Fingl et al., 1975, " The Pharmacological Basis of Therapeutics" , Ch. 1 pl). 중중의 치료시 급성 환약의 투여 또는 MTD에 근접한 주입이 급속한 반응을 얻는데 필요할 수 있다.

용량 및 간격은 개별적으로 조절하여 키나제 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 잔기의 혈장 수준을 제공할 수 있다. MEC는 개개 화합물에 대해 다양할 수 있으나 시험관내 데이터(예, 본원에 기술된 검정을 사용하여 단백질 키나제의 50-90% 억제를 달성하는데 필요한 농도)로부터 추정할 수 있다. MEC를 달성하기에 필요한 용량은 개개 특징 및 투여 경로에 의해 좌우된다. 그러나, HPLC 검정 또는 생검정을 사용하여 혈장 농도를 결정할 수 있다.

투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정할 수 있다. 화합물은 목적한 증세의 완화가 달성될 때까지의 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안에 MEC 이상의 혈장 수준을 유지하는 섭생을 사용하여 투여해야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에 있어서 약물의 유효한 국소 농도는 혈장 농도와 무관할 수 있다.

투여된 조성물의 양은 물론 치료받는 환자, 환자의 중량, 중증도, 투여 방식 및 의사의 판단에 의해 결정될 것이다.

조성물은 필요한 경우 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량형을 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들면 블리스터 팩과 같이 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분재장치는 투여 안내서를 첨부할 수 있다. 혼화가능한 약제학적 담체에 제형된 본 발명의 화합물을 포함한 조성물을 제조하고 적절한 용기에 넣은 다음 표기된 증세의 치료를 위해 라벨링할 수 있다.

일부 제제에 있어서, 본 발명의 화합물을 예를 들면 유체 에너지 밀링에 의해 수득되는 바와 같이 아주 작은 크기의 입자 형태로 사용하는 것이 유익할 수 있다.

약제학적 조성물의 제조에 본 발명의 화합물의 사용은 다음의 처방으로 예시한다. 이 처방에서 용어 " 활성 화합물" 은 본 발명의 모든 화합물을 나타내지만 특히 하기 실시예중 하나의 최종 산물인 화합물을 가리킨다.

a) 캡슐

캡슐의 제조에서 활성 화합물 10중량부 및 락토즈 240중량부를 탈리하고 혼합할 수 있다. 각 캡슐이 단위 용량 또는 단위 용량부의 활성 화합물을 함유하도록 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐에 충진시킬 수 있다.

b) 정제

하기 성분으로부터 정제를 제조할 수 있다.

성분 중량부

활성 화합물 10

락토즈 190

옥수수전분 22

폴리비닐피롤리돈 10

마그네슘 스테아레이트 3

활성 화합물, 락토즈 및 전분 일부를 탈리하고 혼합한 다음 생성된 화합물을 에탄올중의 폴리비닐-피롤리돈의 용액으로 과립화할 수 있다. 무수 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 나머지 전분과 혼합할 수 있다. 이어서, 혼합물을 타정기에서 타정하여 각각이 단위 용량 또는 단위 용량부의 활성 화합물을 함유하는 정제를 수득하였다.

c) 장용피정

상기 b)에 기술된 방법에 의해 정제를 제조할 수 있다. 정제를 에탄올:디클로로메탄(1:1)중의 20% 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트와 3% 디에틸 프탈레이트의 용액을 사용하여 통상적인 방식으로 장용피할 수 있다.

d) 좌제

좌제의 제조시, 100중량부의 활성 화합물을 1300 중량부의 트리글리세라이드 좌제 기재내에 혼입하고 혼합물을 각 정이 치료 유효량의 활성 성분이 함유되도록 좌제로 형성할 수 있다.

본 발명의 조성물에서 활성 화합물은 필요한 경우 다른 혼화가능한 약물학적 활성 성분과 혼합시킬 수 있다. 예를 들면,

본 발명의 화합물은 VEGF 또는 안지오포이에틴의 생성을 억제 또는 방지하거나, VEGF 또는 안지오포이에틴에 대한 세포내 반응을 약독화하거나, 세포내 신호 전달을 차단하거나, 혈관 과투과성을 억제하거나, 염증을 감소시키거나, 부종 또는 신생혈관화의 형성을 억제 또는 방지하는 하나 이상의 추가 약제와 배합하여 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 적절한 투여 경로에 따라 추가의 약제 투여 전, 후 또는 동시에 투여할 수 있다. 추가의 약제는 이들로 한정되는 것은 아니지만 항-부종 스테로이드, NSAIDS, ras 억제제, 항-TNF 제제, 항-IL1 제제, 항히스타민제, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 신쎄이즈 억제제, Akt/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억?? 및 PI3 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 추가의 약제는 추가적으로 또는 상승적으로 작용한다. 따라서, 혈관신생, 혈관 과투과성을 억제하고/하거나 부종의 형성을 억제하는 물질의 배합의 투여는 각각의 물질을 단독으로 투여한 경우보다 과증식 질환, 혈관신생, 혈관 과투과성 또는 부종의 유해한 효과로부터 보다 큰 안전을 제공할 수 있다. 악성 질환의 치료시 항증식 또는 세포독성 화학요법 또는 방사선과의 배합이 기대된다.

본 발명은 또한 약제로서 화학식(I)의 화합물의 사용을 포함한다.

본 발명의 또다른 양태는 포유동물, 특히 인간에서 혈관 과투과성, 혈관생성 의존 장애, 증식성 질환 및(또는) 면역체계의 장애를 치료하기 위한 제약의 제조에 있어서의 상기 화학식 I 또는 그의 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 상기 화학식 I의 화합물의 치료상 유효량을 그를 필요로하는 포유동물, 특히 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관 과투과성, 과도한 혈관신생, 증식성 질환 및(또는) 면역체계의 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

이들 단백질 키나아제를 억제함에 있어서 화합물들의 시험관내 효능은 이후 서술되는 절차에 의해 결정할 수 있다.

화합물의 효능은 대조군에 대한 시험 화합물에 의한 외인성 기질(예, 합성 펩티드(Z. Songyang et al., Nature. 373:536-539)의 포스포릴화 억제량으로 결정할 수 있다.

인간 KDR 세포내 도메인(aa789-1354)에 대한 암호화 서열은 HUVEC 세포로부터 단리된 cDNA를 이용하여 PCR을 통해 생성하였다. 폴리-His6 서열을 또한 이 단백질의 N-말단에 도입하였다. 이 단편을 트랜스펙션 qprxjpVL1393의 Xba 1 및 Not 1 부위에 클로닝하였다. BacμℓoGold Transfection 시약(PharMingen)을 이용하여 코-트랜스펙션함으로써 재조합 배큘로바이러스(BV)를 생성하였다. 재조합 BV를 플라크 정제하고, 웨스턴 분석을 통해 확인하였다. 단백질 생성을 위해, SF-9 세포를 SF-900-II 배지에서 2x106/mL의 농도로 생장시키고, 세포당 0.5 플라크 형성 단위로 감염시켰다. 감염 후 48 시간에 세포를 수확하였다.

KDR의 정제

Triton X-100 세포 용해 완충액(20mM Tris, H 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 10μg/mL 아프로티닌, 1μg/mL 류펩틴) 50mL를 세포 배양물 1ℓ로부터의 세포 펠렛에 첨가하여 (His)6KDR(aa789-1354)를 발현시키는 SF-9 세포를 용해시켰다. 용해물을 Sorval SS-34 로터 내 4℃에서 30분 동안 19,000 rmp으로 원심분리하였다. 세포 용해물을 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.3M NaCl로 평형시킨 5mL $NiCl_2$ 킬레이트 세파로스 컬럼에 적용하였다. KDR을 0.25M 이미다졸을 함유한 동일한 완충액을 이용하여 용출하였다. 컬럼 분획들을 SDS-PAGE 및 키나아제 활성을 측정하는 ELISA 분석을 이용하여 분석하였다. 정제된 KDR을 25mM HEPES, pH 7.5, 25mM NaCl, 5mM DTT 완충액으로 교환하고, -80℃에 보관하였다.

인간 Tie-2 키나제 생성 및 정제

인간 Tie-2 세포내 도메인(aa775-1124)의 암호화 서열을 주형으로 인간 태반으로부터 단리한 cDNA를 사용하여 PCR을 통해 생성하였다. 폴리-His6 서열을 N-말단에 도입하고, 이 구성물을 트랜스펙션 벡터 pVL1939의 Xba 1 및 Not 1 부위에 클로닝하였다. 재조합 BV를 BaculoGold 트랜스펙션 시약(PharMingen)을 사용하여 코-트랜스펙션에

의해 생성하였다. 재조합 BV를 플라크 정제하고, 웨스턴 분석을 통해 확인하였다. 단백질 생성을 위해, SF-9 곤충 세포를 SF-900-II 배지에서 2x106/mL의 농도로 생장시키고, MOI 0.5로 감염시켰다. 스크리닝에 사용된 His-태그 키나아제의 정제 방법은 KDR에 대해 기재한 것과 동일하였다.

인간 Flt-1 티로신 키나아제 생성 및 정제

배큘로바이러스 발현 벡터 pVL1393(PharMingen, 캘리포니아주 로스앤젤레스)을 사용하였다. 폴리-His6을 암호화하는 누클레오타이드 서열을 인간 Flt-1의 전체 세포내 키나아제 도메인을 암호화하는 누클레오타이드 영역에 대해 5'에 배치하였다(아미노산 786-1338). 키나아제 도메인을 암호화하는 누클레오타이드 서열은 HUVEC 세포로부터 단리된 cDNA 라이브러리를 사용하여 PCR에 의해 생성하였다. 히스티딘 잔기는 KDR 및 ZAP70과 유사한 방법으로 단백질의 친화성 정제를 가능하게 하였다. SF-9 곤충 세포를 0.5 다중도로 감염시키고, 감염 후 48시간에 수확하였다.

EGFR 티로신 키나아제 공급원

EGFR을 Sigma(Cat # E-3641; 500 단위/50㎕)로부터 구입하고, EGF 리간드를 Oncogene Research Products/Calbiochem(Cat # PF011-100)으로부터 수득하였다.

ZAP70의 발현

사용된 배큘로바이러스 발현 벡터는 pVL1393이었다(Pharmingen, 캘리포니아주 로스앤젤레스). 아미노산 M(H)6 LVPR$_9$S를 암호화하는 누클레오타이드 서열을 ZAP70 전체(아미노산 1-619)를 암호화하는 영역에 대해 5'에 두었다. ZAP70 암호화 영역을 암호화하는 누클레오타이드 서열은 Jurkat 고정화 T-세포로부터 단리한 cDNA 라이브러리를 사용하여 PCR을 통해 생성하였다. 히스티딘 잔기는 단백질의 친화성 정제를 가능하게 하였다. LVPR9S 브릿지는 트롬빈에 의한 단백질 가수분해성 분리를 위한 인지 서열을 구성하여, 엔자임으로부터 친화성 태그의 제거를 가능하게 하였다. SF-9 곤충 세포를 0.5 감염 다중도로 감염시키고, 감염 후 48시간에 수확하였다.

ZAP70의 추출 및 정제

SF-9 세포를 20mM Tris, pH 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 1μg/mL 류펩틴, 10μg/mL 아프로티닌 및 1mM 나트륨 오르쏘바나데이트로 이루어진 완충액 중에서 용해시켰다. 가용성 용해물을 50mM HEPES, pH 7.5, 0.3M NaCl 중에 평형시킨 킬레이트 세파로스 HiTrap 컬럼(Pharmacia)에 적용하였다. 융합 단백질을 250mM 이미다졸로 용출시켰다. 효소를 50mM HEPES, pH 7.5, 50mM NaCl 및 5mM DTT를 함유한 완충액 중에 보관하였다.

단백질 키나아제 공급원

Lck, Fyn, Src, Blk, Csk과 Lyn, 및 이들의 절단 형태를 구입하거나(예, Upstate Biotechnology Inc.(뉴욕주 사라낙 레이크) 및 Santa Cruz Biotechnology Inc.(캘리포니아주 Santa Cruz)), 또는 통상적인 방법을 이용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제하였다.

효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)를 이용하여 티로신 키나아제 활성의 존재를 검색하고 측정하였다. ELISA는 예를 들면, 문헌 [Voller, et al., 1980, " Enzyme-Linked Immunosorbent Assay," In: Manual of Clinical Immnology, 2d ed., edited by Rose and Friedman, pp 359-371 Am. Soc. of Microbiology, Washingon, D.C.]에 기재된 공지된 프로토콜에 따라 수행하였다.

특이성 PTK에 대한 활성을 결정하기 위해 공지된 프로토콜을 적용하였다. 예를 들면, ELISA 실험을 수행하는데 바람직한 프로토콜은 다음과 같다. 당업자라면 비수용체 티로신 키나아제 QNs만 아니라, 수용체 PTK 종의 다른 구성원에 대한 화합물의 활성을 결정하기 위해 이들 프로토콜을 적용시키는 것이 가능할 것이다. 억제제 선택성을 결정하기 위해, 일반적인 PTK 기질(예, 폴리(Glu$_4$Tyr)의 랜덤 공중합체, 20,000-50,000 분자량)을 ATP(대개 5 μM)와 함께 분석중의 명백한 Km의 대략 두배 농도로 사용하였다.

하기 절차를 이용하여 본 발명의 화합물들의 KDR, Flt-1, Flt-4/VEGFR-3, Tie-1, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, Blk, C나, Src, Lyn, Fyn 및 Zap70 티로신 키나아제 활성에 대한 억제 효과를 분석하였다.

완충액 및 용액

PGTPoly(Glu, Tyr) 4:1

-20℃에 분말 보관함. 인산염 완충 식염수(PBS)에 분말을 용해시켜 50 ㎎/mL 용액을 만듦. 1mL 분취량을 -20℃에 보관. 주형을 만들 경우 Gibco PBS에 250μg/mL로 희석함.

반응 완충액: 100mM Hepes, 20mM $MgCl_2$, 4mM $MnCl_2$, 5mM DTT, 0.02%BSA, 200μM $NaVO_4$, pH 7.10

ATP: 100mM 분취량을 -20℃에 보관함. 물에 20μM로 희석함. 세척 완충액: 0.1% Tween 20 함유 PBS

항체 희석 완충액: PBS중의 0.1% 소 혈청 알부민(BSA)

TMB 기질: 사용직전에 TMB 기질과 과산화물 용액을 9:1로 혼합하거나 Neogen으로부터 공급되는 K-Blue 기질을 사용함.

정지 용액: 1M 인산

절차

1. 주형 제조:

PGT 원료(50mg/ml, 냉동시킴)를 PBS에 250μg/mL로 희석한다. Corning의 개질 평면 바닥 고친화성 ELISA 플레이트(Corning #25805-96)의 웰 당 125μℓ를 첨가한다. 125μℓ PBS를 블랭크 웰에 첨가한다. 밀봉 테이프로 덮고 37℃에서 밤새 인큐베이션시킨다. 250μℓ 세척 완충액으로 1회 세척하고, 37℃의 건조 인큐베이터에서 약 2시간 동안 건조시킨다. 플레이트를 코팅하고, 사용할 때까지 4℃의 밀봉 백에 보관한다.

2. 티로신 키나아제 반응:

- 물중의 20% DMSO에 4x 농도로 억제제 용액을 준비한다.

- 반응 버퍼를 준비한다.

- 원하는 단위가 50μℓ, 예를 들면, KDR의 경우 반응 중에 웰 당 전체 50 ng에 대해 1ng/μℓ이도록 효소 용액을 준비한다. 얼음에 보관한다.

- 100mM 원료로부터 물중의 20μM으로 4x ATP 용액을 만든다. 얼음에 보관한다.

- 웰당 효소 용액 50μℓ을 첨가한다(전형적으로 키나아제의 특이활성에 따라 웰당 효소 5 내지 50 ng)

- 25㎕ 4x 억제제를 첨가한다.

- 억제제 분석을 위해 25㎕ 4xATP를 첨가한다.

- 실온에서 10분 동안 인큐베이션시킨다.

- 웰당 0.05N HCl 50㎕을 첨가하여 반응을 중단시킨다.

- 주형을 세척한다.

** 반응의 최종 농도: 5μM ATP, 5% DMSO

3. 항체 결합

- PY20-HRP(Pierce) 항체(포스포티로진)의 1㎎/mL 분취량을 2단계 희석으로 PBS중의 0.1 BSA 중에 50ng/mL로 희석한다(100x, 이어서 200x).

- 웰당 100㎕ Ab를 첨가한다. 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시킨다. 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시킨다.

- 4x 주형을 세척한다.

4. 색반응

- TMB 기질을 준비하고, 웰당 100㎕을 첨가한다.

- 650nM에서 OD가 0.6에 도달할 때까지 모니터링한다.

- 1M 인산으로 중단시킨다. 주형 판독기 상에서 진탕한다.

- 곧바로 450nm에서 OD를 측정한다.

최적 인큐베이션 시간 및 효소 반응 조건은 효소 제법에 따라 약간씩 다르며, 매 롯트마다 경험적으로 결정한다. LcK의 경우, 사용되는 반응 완충액은 유사 분석 조건 하에 100mM MOPSO, pH 6.5, 4mM $MnCl_2$, 20mM $MgCl_2$, 5mM DTT, 0.2% BSA, 200 mM $NaVO_4$이었다.

화학식 I의 화합물은 본원에 언급되지 않은 것들을 포함하여 확인된단백질 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물에 의해 억제되는 확인되지 않은 단백질 티로신 키나아제가 관여하는 질환의 치료에 치료학적 용도를 가질 수 있다. 본원에 예시된 모든 화합물들은 50 μM 이하의 농도에서 FGFR, PDGFR, KDR, Tie-2, Lck, Fyn, Blk, Lyn 또는 Src를 유의적으로 억제한다. 본 발명의 몇몇 화합물은 또한 50 μM 이하의 농도에서 다른 티로신 또는 세린/트레오닌 키나아제, 예를 들면 cdc2(cdk1)을 억제한다.

Cdc2 공급원

인간 재조합 효소 및 분석 완충액은 구입가능하거나(New England Biolabs, 미국, 매사추셋츠주 베벌리) 또는 통상적인 방법을 이용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제할 수 있다.

Cdc2 분석

사용된 프로토콜은 약간 변형된 구입 시약들을 사용한 것이었다. 간단히, 반응은 신선한 300μM ATP(31μCi/mL) 및 30μg/mL 히스톤 형 IIIss 최종 농도로 보강된 50mM Tris pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM $MgCl_2$ (상업용 완충액)로 이루어진 완충애 중에서 수행하였다. 효소를 함유한 유닛들을 반응 부피 80μℓ로 억제제 존재하에 또는 부재 하에 20분 동안 25℃에서 반응시켰다. 반응을 아세트산 10% 120μℓ 첨가하여 종결시킨다. 인 셀룰로오즈 지 상에 혼합물을 스폿팅한 후, 75mM 인산으로 5분간 3회 세척하여 혼입되지 않은 표지로부터 기질을 분리하였다. 액체 섬광체 존재 하에 베타카운터로 계수하였다. 본 발명의 특정 화합물들이 50μM 이하의 농도에서 cdc2를 유의적으로 억제한다.

PKC 키나아제 공급원

PKC의 촉배적 하위단위를 상업적으로 구입할 수 있다(Calbiochem).

PKC 키나아제 분석

공지된 절차에 따라 방사성 키나아제 분석을 이용하였다(Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3:166, 1220-1227(1990)). 간단히, 모든 반응을 50mM Tris-HCl pH7.5, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 1mM EGTA, 100μM ATP, 8μM펩티드, 5% DMSO 및 ^{33}P ATP(8Ci/mM)로 이루어진 키나아제 완충액 중에서 수행하였다. 화합물과 효소를 반응 용개 내에서 혼합하고, ATP 및 기질 혼합물을 첨가하여 반응을 개시하였다. 10μℓ 정지 완충액(75mM 인산중의 5mM ATP)을 첨가하여 반응을 종결한 후, 혼합물 일부를 인셀룰로오즈 여과지에 스포팅하였다. 스폿팅한 샘플들을 실온에서 5 내지 15분 동안 75mM 인산으로 3회 세척하였다. 방사형 표지를 액체 섬광 계수법으로 정량하였다.

Erk2 효소 공급원

재조합 쥐 효소와 분석 완충액을 구입하거나(New England Biolabs, 미국 매사추셋츠주 베벌리) 또는 통상적인 방법을 이용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제할 수 있다.

Erk2 효소 분석

간단히, 반응을 공급자가 권장하는 조건 하에 신선한 100μM ATP(31μCi/mL) 및 30μM 마이엘린 염기성 단백질로 보강된 50mM Tris pH 7.5, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM $MGCl_2$ (상업용 완충액)로 이루어진 완충액 중에서 수행하였다. 반응 부피 및 혼입된 방사성 분석 방법은 PKC 분석에 대해 기재한 바와 같다(상기 참조).

T-세포 활성화를 위한 시험관내 모델

미토겐 또는 항원에 의한 활성화시, T-세포가 유도되어 후속 증식상태를 지원하는 성장 인자인 IL-2를 분비하게 된다. 따라서, 주요 T-세포 또는 T-세포 활성화의 대용물로서 적절한 T-세포선으로부터 IL-2의 생성 또는 세포 증식을 측정할 수 있다. 이 분석법은 모두 문헌에 잘 기재되어 있고, 매개 변수 또한 기재되어 있다(Current Protocols in Immunology, Vol 2, 7.10.1-7.11.2).

간단히, T-세포를 1방향 혼합 림프구 반응으로 알려져 있는 방법인 알로겐 자극 세포와 함께 배양하는 방법에 의해 활성화할 수 있다. 반응체와 자극체 말초 혈 단핵 세포를 제조자의 지시에 따라 Ficoll-Hypaque 구배(Pharmacia)로 정제한다. 자극체 세포를 미토마이신 C(Sigma) 처리 또는 감마선 조사에 의해 핵분열을 불활성화시킨다. 반응체와 자극체 세포를 검사 화합물 존재 또는 부재하에 2:1의 비율로 동시 배양한다. 전형적으로 10^5 반응체를 $5x10^4$ 자극체와 혼합하여 U 바닥 미세적정 판(Costar Scientific)에 플레이팅한다(200μℓ 부피). 세포들을 열불활성화 태아소 혈청(Hyclone Laboratories) 또는 남성 공급자들로부터 얻은 인간 AB 혈청, $5x10^{-5}$ M 2메르캅토에탄올 및 0.5% DMSO으로 보강된 RPMI 1640 중에서 배양한다. 배양물을 수확전날(전형적으로 3일 째) ^{3}H 티미딘 0.5μCi로 펄스를 가한다. 배양물을 수확하고(Betaplate 수확기, Wallac) 액체 섬광에 의해 이소토프 흡수를 측정하였다(Betaplate, Wallac).

동일한 배양 시스템을 IL-2 생성 측정에 의한 T-세포 활성화를 평가하는데 사용할 수 있다. 배양 개시후 18 내지 24 시간에 상등액을 제거하고, IL-2 농도를 제조자의 지시에 따라 ELISA(R 및 D 시스템스)에 의해 측정한다.

T-세포 활성화의 시험관내 모델

화합물의 시험관내 효능을 T-세포 활성화를 직접 측정하는 것으로 알려진 또는 T-세포가 작동자로 입증된 동물 모델에서 시험할 수 있다. T-세포 수용체의 일정 부분을 단클론성 항-CD3 항체(Ab)로 결찰하여 T-세포들을 생체 내에서 활성화할 수 있다. 이 모델에서, BALB/c 쥐에게 10μg의 항-CD3A b를 방혈 2시간 전에 복막내로 투여한다. 시험 약물을 투여받을 동물들은 항-CD3 Ab 투여 1시간 전에 화합물의 1회 투여량으로 사전 처리한다. 염증 후 시토킨 인터페론-γ(IFN-γ)와 종양 괴사 인자-α(TNF-α), T-세포 활성화 지시제의 혈청 수준을 ELISA에 의해 측정한다. 유사한 모델을 사용하여 키홀 림펫트 헤모시아닌(KLH)과 같은 특이 항원으로 생체내 T-세포를 프라이밍한 후 동일 항원을 갖는 배수 림프절 세포를 시험관내 2차 공격한다. 앞서와 같이, 시토킨 생성을 측정하여 배양 세포의 활성 상태를 평가한다. 간단히, C57BL/6 쥐를 완전한 프로인트 보조약(CFA)에 유화시킨 100μg KLH로 실험시작 전날 피하로 면역화한다. 동물을 면역화 하루 전에 화합물로 사전 처리하고, 1, 2 및 3일째에 후면역화한다. 배수 림프절을 4일째 수확하고, 세포를 조직 배양 배지(열 불활성화 태아소혈청(Hyclone Laboratories) 5x10 $^{-5}$ M 2-메르캅토에탄올 및 0.5% DMSO로 보강된 RPMI 1640) 내 6x10 ^{6}/mL로 24시간과 48시간 동안 배양한다. 배양 상등액을 오토크린 T-세포 성장 인자 인터루킨-2(IL-2) 및(또는) IFN-γ 수준에 대해 ELISA에 의해 평가한다.

선도 화합물들을 또한 인간 질병의 동물 모델에서 시험할 수 있다. 자동-면역 뇌척수염(EAE) 및 콜라겐-유도 관절염(CIA) 실험을 예로 들 수 있다. 인간 다중 경화증 양태를 닮은 EAE 모델은 랫트와 마우스에서 서술되어 있다(FASEB J. 5:2560-2566, 1991; murine model: Lab. Invest. 4(3):278, 1981; rodent model: J. Immunol 146(4): 1163-8, 1991). 간단히, 마우스 또는 랫트를 마이엘린 기초 단백질(MBP) 또는 뉴로겐 펩티드 유도체 및 CFA의 유화액으로 면역화한다. Bordetella pertussis와 같은 독성 박테리아를 첨가하여 급성 질병을 유도할 수 있다. MBP/펩티드 면역화 동물로부터 T-세포를 적응 전이시켜 재발/완화 질병을 유도한다.

II형 콜라겐으로 면역화하여 DBA/1 마우스에서 CIA를 유도할 수 있다(J. Immunol:142(7):2237-2243). 마우스는 항원 공격후 10일 정도부터 관절염의 증상을 보이며 면역후 90일 까지 평가하 수 있다. EAE와 CIA 모델에서, 화합물은 예방을 위해 또는 질병 개시 시점에 투여할 수 있다. 유효 약물은 심도 및(또는) 발병율을 줄일 수 있어야 한다.

염증 반응을 매개하는데 관여하는 lck와 같은 하나 이상의 혈관생성 수용체 PTK, 및(또는) 단백질 키나아제를 억제하는 본 발명의 특정 화합물은 상기 모델에서 관절염의 심도와 발병율을 줄일 수 있다.

화합물을 또한 마우스 타가이식 모델, 피부(Ann. Rev. Immunol., 10:333-58, 1992; Transplantation: 57(12):1701-17D6, 1994) 또는 심장(Am. J. Anat.:113:273, 1963)에서 시험할 수 있다. 간단히, 두꺼운 피부 이식편 전체를 C57B L/6 마우스로부터 BALB/c 마우스에게 이식한다. 이식편은 6일째부터 시작하여 매일 거분 반응이 있는지 검사할 수 있다. 마우스의 신생아 모델에서, 신생아 심장을 C57B> /6 마우스로부터 성인 CBA/J 마우스의 귓바퀴에 이식한다. 심장은 이식 후 4 내지 7일부터 박동하기 시작하며 거부 반응은 박동이 중단되는지 조사하는 절개 마이크로스코프를 이용하여 육안으로 평가할 수 있다.

세포 수용체 PTK 평가

하기 세포 분석을 이용하여 본 발명의 여러 화합물의 KDR/VEGFR2에 대한 활성 및 효과 전도를 결정하였다. 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 다른 티로신 키나아제를 위한 동일선과 함께 특이성 리간드 자극을 이용하는 유사한 수용체 PTK 분석을 설계할 수 있다.

웨스턴 블롯에 의해 측정한 인간 탯줄 정맥 내피 세포(HUVEC)에서의 VEGF-유도 KDR 포스포릴화:

1. HUVEC 세포(집단 공급자로부터 얻음)를 Clonetics(캘리포니아주 샌디에고)로부터 구입하여 공급자의 지시에 따라 배양하였다. 계대 초기(3-8)만 이 분석에 사용하였다. 세포를 완전한 EBM 배지(Clonetics)를 이용하여 100mm 접시(조직 배양용 팔콘; Becton Dickinson; 영국 프라이마우쓰)에서 배양하였다.

2. 화합물의 억제 활성을 평가하기 위해, 세포를 트립신화 하고, 6-웰 클러스터 플레이트(Costar; 매사추셋츠주 캠브릿지)의 모든 웰에 0.5-1.0x10^{5} 세포/웰로 시딩하였다.

3. 시딩 3-4일 후, 플레이트를 90-100% 융합시켰다. 배지를 모든 웰에서 제거하고, 세포를 PBS 5-10mL로 헹구고 보강물이 첨가되지 않은 EBM 기본 배지 5mL로 18-24시간 동안 인큐베이션시켰다(즉, 혈청 아사).

4. 일련의 억제제 희석물을 EBM 배지(세포에 대한 최종 농도 25μM, 5μM 또는 1μM) 1mL에 첨가하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 인간 재조합 VEGF$_{165}$ (R& D Systems)를 모든 웰에 최종 농도 50ng/mL로 EBM 배지 2mL에 첨가하고, 37℃에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. VEGF만으로 처리한 또는 처리하지 않은 대조군 세포를 이용하여 VEGF에 의한 기본 포스포릴화 및 포스포릴화 유도를 평가하였다.

이어서 모든 웰을 1mM 나트륨 오르쏘바나데이트(Sigma)를 함유한 차가운 PBS 5-10mL로 헹구고, 프로테아제 억제제(PMSF 1mM, 아프로티닉 1μg/ml, 펩스타틴 1μg/ml, 레우펩틴 1μg/ml, Na 바나데이트 1mM, Na 불소 1mM) 및 Dnase(Sigma Chemical Company, 미조리주 세인트 루이스) 1μg/mL를 함유한 RIPA 완충액(50mM Tris-HCl) pH7, 150mM NaCl, 1% NP-40, 0.25% 나트륨 데옥시콜레이트, 1mM EDTA) 200㎕에 세포를 용해하고 파쇄하였다. 용해물을 14,000 rpm에서 30분 동안 회전시켜 핵을 제거하였다.

이어서, 차가운(-20℃) 에탄올(2부피)을 최소 1시간 동안 또는 최대 하룻밤동안 첨가하여 동일량의 단백질을 침전시켰다. 펠렛을 5% 메르캅토에탄올(BioRad; 캘리포니아주 헤르큘스)를 함유한 Laemli 샘플 완충액에 재융합하고, 5분 동안 끓였다. 단백질을 폴리아크릴아마이드 겔 전기영동법(6%, 1.5 mM Novex, 캘리포니아주 샌디에고)에 의해 분석하고, Novex 시스템을 이용하여 니트로셀룰로오즈 막에 옮겼다. 소혈청 알부민(3%)으로 블록킹한 후, 항-KDR 다중클론성 항체(C20, Santa Cruz Biotechnology; 캘리포니아주 산타크루즈) 또는 항-포스포티로신 단클론성 항체(4G10, Upstate Biotechnology, 뉴욕주, 레이크 플라시드)로 4℃에서 밤새 단백질을 검색하였다. 세척하고 염소 항-토끼 또는 염소-항-마우스 IgG의 HRP-공액 F(ab)$_{2}$와 함께 1시간 동안 인큐베이션한 후 화학발광(ECL) 시스템(Amersham Life Science, 일리노이주 알링톤 하이트)를 이용하여 밴드를 조사하였다. 본 발명의 특정 예는 세포성 VEGF-유도 KDR 티로신 키나아제 포스포릴화를 50μM 미만의 농도에서 상당히 억제하였다.

생체내 자궁 부종 모델

이 평가는 에스트로겐 자극 후 처음 몇시간에 발생하는 마우스의 자궁 중량의 급격한 증가를 억제하는 화합물의 능력을 측정한다. 이러한 발병초기의 자궁 중량 증가는 자궁 맥관구조의 투과성 증가로 인한 부종에 따른 것으로 알려져 있다. Cullinan-Bove 및 Koss(Endocrinology(1993), 133:829-837)은 에스트로겐 자극 자궁 부종과 자궁에서의 VEGF mRNA의 발현증가가 밀접한 일시적 관련이 있음을 입증하였다. 이결과는 VEGF에 대한 중성화 단클론성 항체를 사용하여 에스트로겐 자극 후 자궁 중량의 급격한 증가를 현저히 줄임으로써 확인되었다(WO 97/42187). 따라서, 이 시스템은 VEGF 신호 및 관련 과투과성 및 부종의 생체내 억제를 위한 모델로 기능할 수 있다.

재료: 모든 호르몬은 Sigma(미조리주 세인트루이스) 또는 Cal Biochem(캘리포니아주 La Jolla)로부터 동결건조 분말로 구입하여 공급자의 지시에 따라 제조하였다.

비히클 성분(DMSO, Cremaphor EL)은 Sigma(미조리주 세인트루이스)로부터 구입하였다.

마우스(Balb/c, 8-12주)를 Taconic(뉴욕주 저먼타운)에서 구입하여 Animal Care and Use Committee Guidelines에 따른 무균 동물 시설에 보관하였다.

방법:

1일: Balb/c 마우스에게 임신한 암컷 혈청 고나도트로핀 12.5 유닛을 복막내로 주입하였다(PMSG).

3일: 마우스에게 인간 융모막 고나도트로핀(hCG) 15 유닛을 복막내로 주입하였다.

4일: 마우스를 무작위로 5-10마리의 군으로 나누었다. 시험 화합물을 용해도, 비히클에 따라 1-100㎎/kg 범위의 투여량으로 복막내, 정맥내 또는 비경구 경로로 투여하였다. 비히클 대조군은 비히클만을 투여받았으며, 두군은 처리 없이 방치하였다.

30분 후, 실험군, 비히클군 및 미처린군 하나에게 17-에스트라디올(500g/kg)을 복막내 주입하였다. 2-3 시간 후, 동물들을 CO_2를 흡입시켜 희생시켰다. 복부 절개 후, 각각의 자궁 경부 바로 아래와 자궁 및 난관 접합부를 절개하여 자궁을 제거하였다. 자궁이 손상되지 않도록 지방과 연결 조직을 제거한 후 중량(젖은 중량)을 측정하였다. 자궁에 블롯팅하고 물로 채워진 1리터 유리 병을 사용하여 두장의 여과지 사이에서 압축하여 체액을 제거하였다. 블롯팅 후 자궁의 중량을 측정하였다(블롯팅 중량). 두 중량의 차이를 자궁의 체액 함량으로 보았다. 처리군의 평균 체액 함량을 미처리 또는 비히클 처리군과 비교하였다. Student 검사로 차이점을 결정하였다. 미자극 대조군을 사용하여 에스트라디올 반응을 모니터링하였다.

실험 결과 본 발명의 특정 화합물이 다양한 경로에 의해 전신에 투여되었을 때 부종 형성을 억제하는 것으로 나타났다.

맥관형성 수용체 티로신 키나아제의 억제제인 본 발명의 특정 화합물은 또한 신생 혈관형성의 이식 모델에서 활성을 보일 수 있다. 마트리겔 신생 혈관형성 모델은 종양 세포를 생성하는 후맥관형성 인자의 존재에 의해 유도되는 피하에 이식된 세포외 기질내에 분명 새로운 혈관을 형성한다(Passaniti, A., et al, Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer(1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6). 모델은 바람직하게 3-4일간 진행시켰으며, 종결점에는 신생 혈관형성의 거시적 시각 평가/영상 평가, 현미경에 의해 미세혈관 밀도 결정 및 억제제로 처리하지 않은 동물로부터 대조군에 대한 이식편 제거후의 헤모글로빈 정량(Drabkin 방법)을 수행하였다. 모델은 또한 자극제로서 bFGF 또는 HGF를 사용할 수 있다.

하나 이상의 종양, 프로토종양 또는 증식-의존 단백질 키나아제 또는 맥관형성 수용체 PTK를 억제하는 본 발명의 특정화합물은 또한 마우스에서 일차 뮤린, 랫트 또는 인간 이종이식편 종양의 성장을 억제하거나 뮤린 모델에서 전이를 억제한다.

실시예

실시예 1

1(1-벤질-4-피페리디닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물1)

3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(중간체 A)

1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(10g, 73.5mmol)을 물 700mL에 현탁시켰다. 브롬(10mL, 194mmol)을 첨가하고, 결과된 반응 혼합물을 91℃로 밤새 가열하였다. 빙수로 냉각시킨 후, 여과에 의해 고체를 회수하여 황색 고체의 3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올 1.508g을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 8.06 (s 1H), 12.25 (bs, 1H), 14.06 (bs, 1H).

3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 B)

3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-올(중간체 A)(15.08g, 70.5mmol)을 옥시염화인 189mL에 현탁시켰다. 디에틸아닐린(19mL, 119.4mmol)을 첨가하고, 결과된 반응 혼합물을 106℃로 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하고, 결과된 호박색 시럽을 빙수 300mL에 부었다. 20분 후, 수성층을 디에틸 에테르(500mLx4)로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 엷은 황색 고체의 3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 6.87g을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 8.857 (s 1H), 14.84 (bs, 1H); LCMS (MH $^+$ =233).

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 C)

3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 B)(5.0g, 21.42mmol), 1-벤질-4-피페리디놀(8.2g, 42.83mmol) 및 트리페닐포스핀(11.23g, 42.83mmol)을 테트라히드루푸란 250mL에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 빙수 베쓰 내에서 냉각시키고, 디에틸 아조디카복실레이트(6.8mL, 42.83mmol)를 적가하였다. 10분후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조생성물을 이동상으로 디클로메탄/에틸아세테이트(90:10)을 사용하며 Biotage 섬광 컬럼을 통과시켜 1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 10.56g을 수득하였다. 생성물의 순도는 61%였으며, HPLC 체류 시간은 12.46분이었다(HPLC 조건: 20분 동안 0.1N 암모늄 아세테이트 수용액중의 5 내지 95% CH_3CN으로 용출, 컬럼 크기 3.9x150mm, 300A).

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 D)

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 C)(9g, 61% 순도)을 가압 용기 내에서 디옥산(100mL) 및 수산화암모늄(100mL)과 혼합하였다. 혼합물을 120℃로 밤새 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트를 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.94 (d, J=11.23 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.04 (d, J=11.48Hz), 3.57 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 7.34 (m, 5H), 8.33 (s, 1H); LCMS (MH $^+$ =389).

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-브로모-4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 D)(4.3g, 11.10mmol), 4-페녹시페닐보론산(중간체 V)(2.61g, 12.21 mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.77g, 0.67mmol) 및 탄산나트륨(2.82g, 26.65mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(100mL) 및 물(50mL)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 유기 용매를 제거하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기츠을 합하여, 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/메탄올(98:2)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 2.65g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.99 (d, J=11.02 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.07 (d, J=11.12Hz), 3.59 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.07 (d, J=0.67, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.37 (m, 6H), 7.66 (d, J=8.51, 2H), 8.37 (s, 1H); LCMS (MH $^+$ =477).

실시예 2

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

1-(1-벤질-4-피페리디닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 1)(1.244g, 2.57mmol), 10% 탄소상 팔라듐(1.22g) 및 포름산암모늄(0.81g, 12.84mmol)을 메탄올 21mL와 혼합하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고온 메탄올로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 유기층을 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민0.77g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 2.05 (d, J=12.17 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (d, J=12.76Hz), 4.89 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.67 (d, J=9.39Hz, 2H), 8.37 (s, 1H); LCMS (MH^+=387).

실시예 3

1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염(화합물 3)

1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 E)

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 2)(199㎎, 0.515mmol), 1-메틸-4-피페리돈(70㎕, 0.566mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(163㎎, 0.772mmol) 및 빙초산(34㎎, 0.566mmol)을 1,2-디클로로에탄 3mL와 혼합하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 물 2mL를 첨가하고, 고체 중탄산나트륨을 pH 8 정도로 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 92㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.47 (m, 2H), 1.72 (d, J=11.75Hz, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.35 (m, 5H), 2.81 (d, J=11.32Hz, 2H), 3.01 (d, J=11.26Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.69Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); LCMS (MH^+=484).

1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염

1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(92㎎, 0.190mmol)을 고온 아세테이트 25mL에 용해시키고, 고온 에틸아세테이트 5mL중의 말레산(66㎎, 0.571mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 고체를 여과하고, 건조시켜 1-[1-(1-메틸-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염 135㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.87 (m, 2H), 2.22 (m, 4), 2.45 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (bm, 9H), 5.06 (m, 1H), 6.11 (s, 6H), 7.15 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.51Hz, 2H), 8.27 (s, 1H); LCMS (MH^+=484).

실시예 4

1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염(화합물 4)

1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 F)

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 2)(221㎎, 0.572mmol), 1-이소프로필-4-피페리돈(89㎎, 0.63mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(182㎎, 0.86mmol) 및 빙초산(40㎕, 0.63mmol)을 1,2-디클로로에탄 3mL와 혼합하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 물 2mL를 첨가하고, 고체 중탄산나트륨을 pH 8 정도로 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 132㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 0.99 (d, J=6.54Hz, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.72 (d, J=11.41 Hz, 2H), 1.88 (d, J=9.61Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.16 (m, 6H) 2.66 (m, 2H), 2.83 (d, J=10.98Hz, 2H), 2.98 (d, J=8.25Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.69Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); LCMS (MH$^+$=512).

1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염

1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 F)(132㎎, 0.258mmol)을 고온 아세테이트 30mL에 용해시키고, 고온 에틸아세테이트 5mL중의 말레산(90㎎, 0.774mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 고체를 여과하고, 건조시켜 1-[1-(1-이소프로필-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염 205㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.26 (d, J=6.34Hz, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.53 (bm, 9H), 5.08 (m, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.30Hz, 2H), 8.28 (s, 1H); LCMS (MH$^+$=512)

실시예 5

1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염(화합물 5)

1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 G)

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 2)(350㎎, 0.906mmol), 1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리돈(198㎎, 0.996mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(288㎎, 1.358mmol) 및 빙초산(60㎕, 0.996mmol)을 1,2-디클로로에탄 5mL와 혼합하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 물 2mL를 첨가하고, 고체 중탄산나트륨을 pH 8 정도로 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 254㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.39 (m, 13H), 1.75 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.0 (m, 2H) 3.63 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.60Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); LCMS (MH$^+$=484).

1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염

1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(254㎎, 0.446mmol)을 디클로로메탄중의 10% 트리플루오로아세트산 25mL에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 중탄산포화용액을 첨가하고, 결과 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 1-[1-(4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 GG) 108㎎을 얻었으며, 상기 화합물은 추가 정제 없이 사용하였다.

1-[1-(4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(108㎎, 0.230mmol)을 에탄올 25mL에 용해시키고, 고온 에탄올 5mL중의 말레산(80㎎, 0.690mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 고체를 여과하고, 건조시켜 1-[1-(1-3급-부톡시카르보닐-4-피페리디닐)-4-피페리디닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염 155㎎을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.80 (m, 2H), 2.42 (m, 4), 2.51 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 3.44 (bm, 7H), 5.06 (m, 1H), 6.10 (s, 6H), 7.15 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.51Hz, 2H), 8.27 (s, 1H); LCMS (MH$^+$=484).

실시예 6

1-(트랜스-4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 디말레에이트염(화합물 6)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 9)(중간체 I)

3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 15)(3.36g, 11.1mmol), 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)(5.26g, 33.3mmol), 트리페닐포스핀(5.81g, 22.2mmol)을 테트라히드로푸란 130mL에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 빙수 베쓰 내에서 냉각시키고, 디에틸 아조디카복실레이트(3.9mL, 22.2mmol)을 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 2시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트에 용해하였다. 유기층을 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조생성물을 이동상으로 디클로로메탄/에틸아세테이트(50:50에서 10:90)를 사용하여 Biotage 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-4-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 3.829g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.83 (m, 2H), 1.945 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.99 (s, 4H), 4.86 (m, 1H), 5.74 (bs, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.70Hz, 2H), 8.37 (s, 1H); LCMS (MH^+=444).

4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(화합물 10)(중간체 J)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-4-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 9)(3.80g, 8.57mmol)을 아세톤 190mL에 현탁시키고, 0℃로 냉각시켰다. 5.0N 염산 48mL를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가하였다. 빙수 베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세톤을 제거하고, 수성층을 1.0N 수산화나트륨으로 pH 약 10으로 중성화하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜 4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논 2.926g을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 2.39 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 5.30 (m, 1H), 6.08 (bs, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.70Hz, 2H), 8.39 (s, 1H); LCMS (MH^+=400).

1-(트랜스-4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 K) 및 1-(시스-4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 L)

4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(화합물 10)(2.916g, 7.30mmol), 4-메틸피페라진(2.4mL, 21.90mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.01㎎, 9.49mmol) 및 빙초산(1.31g, 21.90mmol)을 1,2-디클로로에탄 147mL와 혼합하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 물 57mL를 첨가하고, 고체 중탄산나트륨 3.8g을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄/메탄올/암모니아수용액(90/10/0.2에서 80/20/0.5)을 이용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (A) 트랜스-1-(4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 0.47g, ^{1}H NMR (DMSO) 1.49 (m, 2H), 2.00 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.59 (m, 9H), 4.66 (m, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.69Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); LCMS (MH^+=484). (B) 1-(시스-4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 2.582g, ^{1}H NMR (DMSO) 1.58 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.69Hz, 2H), 8.23 (s, 1H); LCMS (MH^+=484)을 수득하였다.

1-(트랜스-4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 디말레에이트염

트랜스-1-(4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.47g, 0.972mmol)을 고온 에탄올 140mL에 용해하고, 고온 에탄올 10mL중의 말레산(0.40g, 2.47mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 후, 고체를 여과하고 건조시켜 트랜스-1-(4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 디말레에이트염 0.62g을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO) 1.58 (m, 2H), 2.04 (m, 6), 2.67 (m, 3H), 2.79 (vbm, 9H), 4.70 (m, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.17 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.63Hz, 2H), 8.24 (s, 1H); LCMS (MH^+=484).

실시예 7

1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트염(화합물 7)

디클로로메탄 300mL중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(화합물 10)(중간체 J)(4.45 g)을 질소 하에 교반하며, N-메틸피페라진 3.72mL 및 아세트산 1.92mL를 첨가하였다. 30분 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.40g)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 다음날, N-메틸피페라진 2mL, 아세트산 1.2mL 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 1.85g을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 다시 N-메틸피페라진 2mL, 아세트산 1.2mL 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 1.85g을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공중에 증발시키고, 잔류물을 물 250mL 및 6M 염산 100mL와 함께 교반하고, 밤새 방치하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 세척하였다. 수성층을 염기성화하고(과량의 암모니아 수용액), 에틸아세테이트로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 농축시켜 엷은 갈색 검 3.5을 수득하였다. 이를 에틸아세테이트:에탄올:트리에틸아민 8:1:1로 용출시키며 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 검의 순수 생성물 1.2g을 수득하였다. 이 검의 에틸아세테이트 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산 0.9g으로 처리하여 비정질 고체의 말레에이트 염을 수득하고, 이를 회수하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 80℃/20mbar에서 건조시켜 0.8 에틸아세테이트 용매화물로 1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트염 1.9g을 수득하였다(융점 169-170℃).

$C_{43.2}$ $H_{51.4}$ N_7 $O_{14.6}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C 57.5, H 5.7, N 10.9.

실측치: C 57.7, H 5.7, N 10.9.

실시예 8

N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-4-플루오로-1-벤젠술폰아마이드 디말레에이트 염(화합물 8)

포름아마이드(140mL)중의 3-아미노-4-피라졸 카르보니트릴(26.85g, 0.248mmol) 현탁액을 질소 하에 4시간 동안 180℃로 가열하였다. 냉각시키면 형성되는 침전물을 여과에 의해 수거하여 물로 세척하였다. 고체를 동결건조기에서 건조시켜 갈색 분말의 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(87%, 29.25g, 0.217mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 13.34 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H); TLC (디클로로메탄/메탄올=9:1) R_f0.16.

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 LA)

디메틸포름아마이드(300mL)중의 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 KA)(11.75g, 0.087mmol) 및 N-요오도숙신이미드(25.45g, 0.113mmol)의 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 추가로 N-요오도숙신이미드(3.92g, 0.017mmol)을 첨가하고, 50℃에서 24시간 동안 계속 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각시키고, 감압하에 부피를 1/3으로 줄였다. 물(500mL)을 결과 슬러리에 첨가하여 짙은 갈색 침전물을 수득하고, 이를 여과에 의해 수거하고, 물 및 에탄올로 세척하고, 진공중에 건조시켜 밝은 황색 분말의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(97%, 22g, 0.084mmol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 13.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (s, 1H); TLC (디클로로메탄/메탄올=9:1) R_f0.4.

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)

메탄올(2l)중의 1,4-사이클로헥산디올 모노에틸렌 케탈(125g, 0.8mol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드(30.3g, 0.8mol)을 30분간 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 황색 시럽을 디클로로메탄/이소프로판올(3:1, .5l)에 용해하고, 2N 수산화나트륨(1L)으로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄/이소프로판올(3:1)로 추가 추출하고, 유기층을 합하여 물로 세척하고, 황산나트륨 상 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 무색 오일의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(65%, 82.4g, 0.65mmol)을 수득하였다:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 3.95 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.60 (m, 4H). TLC (에틸아세테이트/헵탄=1:1) R_f0.16.

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 N)

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 LA)(11g, 0.042mmol)을 실온에서 질소 대기하에 테트라히드로푸란(500mL)에 현탁시켰다. 테트라히드로푸란(50mL)중의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)(19.98g, 0.126mol) 및 트리페닐포스핀(22.1g, 0.084mol)의 용액을 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 디에틸 아조디카복실레이트(14.67g, 0.084mol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 후, 1시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트(300-400mL) 중에 용해하고, 밤새 방치하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수거하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 동결건조기 상에서 건조시켜 엷은 황색 고체의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(54%, 9.12g, 0.023mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.19 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.74 (m, 6H). TLC (디클로로메탄/메탄올=9:1) R_f0.61.

3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(중간체 P)

나트륨 비스(트리메틸실릴)아마이드(테트라히드로푸란중의 1.0M 용액, 270mL, 0.27mol) 용액을 테트라히드로푸란(250mL)중의 4-브로모-2-플루오로아닐린(24.78g, 0.130mol)의 용액에 15분간 질소 하에 첨가하였다. 다시 15분 후, 디-3급-부틸 디카르보네이트(34.12g, 0.156mol)을 적가하고(약간의 발열 반응이 관찰됨), 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트(300mL) 및 중탄산나트륨 포화수용액(150mL)에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트(2x200mL)로 추가 추출하고, 유기층을 합하여 황산나트륨상 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 10%에서 15%의 에틸아세테이트/헵탄 구배를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색의 왁스 고체(중간체 O)(79%, 30.0g)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1.51 (9H, s), 7.22) (1H, m) 및 7.24 (2H, m).

디메틸포름아마이드(1L)중의 보호 브로모 아닐린(중간체 O)(54.0g, 0.186mol), 비스-피나콜라토디보란(56.8g, 0.223mol), 칼륨 아세테이트(54.7g, 0.558mol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(4.65g, 5.58mol)의 용액을 질소 하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 디메틸포름아마이드를 감압하에 제거하고, 결과된 짙은색 고체 잔류물을 디클로로메탄(500mL)에 용해하였다. 무기 잔류물을 실리카겔 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, 여액을 10%에서 15%의 에틸아세테이트/헵탄 구배를 이용하여 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 점성 오일의 생성물(92%, 56.5g)을 수득하였다(방치하면 결정화됨).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 1.33 (12H, s), 1.53 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.46 (1H, d), 7.55 (1H, br d), and 8.12 (1H, br t).

3급-부틸-N-{4-[4-아미노-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}카르바메이트(중간체 Q)

탈기수(50mL) 및 디메톡시에탄(300mL)중의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 N)(6.5g, 0.016mol), 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(중간체 P)(24.3, 0.024mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)(749㎎, 0.648mmol) 및 탄산나트륨(4.29g, 0.04mol)의 현탁액을 18시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 에틸아세테이트(500mL) 및 염수(500mL)로 희석하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수거하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 진공중에 건조시켜 갈색 고체의 3급-부틸-N-{4-[4-아미노-1-(1,4-디옥사스피로[4.

5]덱-8-일-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}카르바메이트(81%, 6.38g, 0.013mol)를 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 9.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.79 (m, 6H), 1.49 (s, 9H). TLC (디클로로메탄/메탄올=95:5) R_f 0.42.

4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(중간체 R)

3급-부틸-N-{4-[4-아미노-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}카르바메이트(중간체 Q)(6.38g, 0.013mol)를 아세톤(400mL)에 현탁시키고, 실온으로 냉각시켰다. 5M 염산(96mL)를 이 현탁액에 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3시간 동안 60℃로 가열하고, 감압하에 농축하였다. 남은 산성층을 중탄산나트륨 수용액으로 pH 8로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하고, 동결건조기상 건조시켜 갈색 고체의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(91%, 4.1g, 0.012mol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.24 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.20 (m, 2H); TLC (에틸 아세테이트/헵탄)=4:1; MH^+ 341.

시스- 및 트랜스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 S 및 T)

N-메틸피페라진(3.6g, 0.036mol) 및 아세트산(2.17g, 0.036mol)을 디클로로에탄(200mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(중간체 R)(4.1g, 0.012mol)의 현탁액에 첨가하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.32g, 0.016mol)을 반응 현탁액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.79g, 0.084mol 및 1.28g, 0.06mol)을 5일 동안 2뱃치로 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 디클로로에탄(100mL)으로 세척하고, 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체의 3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(14.5g, 0.034mol)을 수득하였다. 이 황색 고체를 정제하고 용출제으로 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(93:5:2)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 트랜스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(적은 작동 성분)(115㎎, 0.27mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.19 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.35 (br m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (br m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 0.86 (m, 2H). TLC (디클로로메탄/메탄올/암모늄 하이드록사이드=95:5) R_f 0.31.

또한 백색 고체의 시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.1g, 2.59mmol)을 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.19 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.23 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.61 (m, 4H); TLC (디클로로메탄/메탄올/암모늄 하이드록사이드=95:5) R_f 0.37.

N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-4-플루오로-1-벤젠술폰아마이드 디말레에이트 염

피리딘(2.5mL)중의 3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 T)(107㎎, 0.252mmol) 및 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드(49㎎, 0.252mmol)의 혼합물을 20시간 동안 40℃에서 가열하였다. 추가로 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드(15㎎, 0.063mmol 및 10㎎, 0.051mmol)을 24시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 오렌지색 오일(220㎎, 0.378mmol)을 수득하였다. 미정제 오일을 암모늄 아세테이트 구배/아세토니트릴 구배를 이용하여 제조용 RP-HPLC(Gilson C18)에 의해 정제하여 백색 고체의 N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-4-플루오로-1-벤젠술폰아마이드(중간체 U)(220㎎)를 수득하였다. 말레산(55㎎, 0.474mmol) 및 유리 염기 N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-4-플루오로-1-벤젠술폰아마이드(92㎎, 0.158mmol)을 고온 에탄올(3mL)용 용해하였다. 냉각시키면 형성되는 침전물을 여과에 의해 수거하고, 동결건조기에서 건조시켜 백색 고체의 N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-4-플루오로-1-벤젠술폰아마이드 디말레에이트 염(100㎎, 0.172mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.41 (m, 5H), 6.16 (s, 4H), 4.67 (br m, 1H), 2.62 (br m, 6H), 2.01 (br m, 6H), 1.56 (br m, 2H); MH $^+$ 583.6.

실시예 9

(중간체 I)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-4-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 9)(중간체 I)

4-페녹시페닐보론산(중간체 V)

-78℃의 질소 하에 건조 THF(800mL)중의 4-페녹시브로모벤젠(98.2g, 0.39mol)의 용액에 n-BuLi(헥산중의 2.5M 용액)(172mL, 0.43mol)을 적가하였다. 온도가 -65℃로 상승되는 것이 관찰되었다. 첨가가 끝나면, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 트리이소프로필보레이트(109.2mL, 0.473mol)을 30분 동안 적가하였다. 첨가가 끝나자, 현탁액이 얻어졌다. 혼합물을 1시간 동안 0℃로 가온하고, 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물(300mL)을 적가하여 반응을 켄칭시켜 내부 온도를 20℃ 미만으로 하였다(아이스 냉각 필요). 혼합물을 밤새 실온으로 가온한 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 물(600mL)에 현탁하고, 진한 HCl을 조심해서 첨가하여 산성화하였다. 결과된 침전물을 여과에 의해 수거하고, 45℃에 진공중에 건조시켰다. 고체를 고운 분말로 연마하고, 석유에테르(40-60℃)로 저작하였다. 연한색 고체를 여과하고, 건조시켜 4-페녹시페닐보론산(68.8g, 83%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (250MHz, d_6-DMSO): 7.99 (1H, m), 7.91 (1H, t), 7.83 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.14 (1H, m), 6.92-7.07 (5H, m).

원소분석:

계산치: C (71.4%), H (5.45%).

실측치: C (70.25%), H (4.7%).

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(150g, 0.96mol)을 MeOH(1200mL)와 함께 질소 하에 용해될 때까지 교반하였다. 건조아이스/아세톤 베쓰 내에서 -5℃로 냉각하고, 2시간에 걸쳐 $NaBH_4$(72.6g, 1.82mol)을 조금씩 첨가하였다(T< 10℃). 첨가가 끝나면, 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, 실온으로 방치하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 결과 혼합물을 증발시키고, 얼음 냉각시킨 5N NaOH(400mL)로 처리하고, CH_2Cl_2(2x500mL)로 추출하고, 4:1 디클로로메탄:이소프로판올(2x250mL)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(2x200mL)로 세척하고, 밤새 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 무색 오일을 수득하였다. 이를 진공중에 추가 건조시켜 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(141.8g, 수율 93%)을 수득하였다.

^{1}H NMR: $CDCl_3$(250MHz) 3.91 (4H, m), 3.81 (1H, m), 1.21-1.88 (8H, m, 지방족 H's).

3-브로모-4-클로로-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 W)

질소 하의 0℃에서 THF(275mL)중의 3-브로모-4-클로로피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 B)(7.5g, 32mmol), 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)(15.17g, 96mmol), 트리페닐포스핀(16.86g, 64mmol)의 용액에 질소 하의 0℃에서 THF(50mL)중의 디에틸아조디카복실레이트(11.14g, 64mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 0℃로 가열하고, 실온으로 가온한 뒤, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 지공 중에 농축하고, 고온 헵탄/EtOAc/DCM(5:1:5)에 용해하였다. 헵탄, 헵탄/EtOAc(5/1) 및 헵탄/EtOAc(4/1)을 차례로 사용하여 섬광 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 고체를 수득하고, 이를 헵탄으로 저작하고, 여과에 의해 고체를 제거하여 백식 고체의 3-브로모-4-클로로-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 8.2g (69%)를 수득하였다[1:1 헵탄; EtOAc중 R_f=0.5].

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO): 8.89 (1H, s), 4.92 (1H, m), 3.90 (4H, m), 2.16 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.81 (6H, m) HPLC: Tr=17.11분, 96.6%

3-브로모-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 X)

3-브로모-4-클로로-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 W)(8.2g, 21mmol), 진한 암모니아(100mL) 및 디옥산(100mL)을 20시간 동안 Parr 감압 용기 내 120℃에서 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc와 물에 분배하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4상 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고체 형태의 3-브로모-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(4.7g, 61%)를 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO): 8.21 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.90 (4H, m), 2.11 (2H, m), 1.72-1.88 (6H, m) HPLC: Tr=11.84분, 92.1%

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민

디메톡시에탄(120mL)/물(60mL) 혼합물중의 3-브로모-1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 X)(4.0g, 11.3mmol), 4-페녹시페닐보론산(중간체 V)(2.66g, 12mmol), 탄산나트륨(2.87g, 27mmol), 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(0.78g, 0.6mmol)을 4시간 동안 질소 대기하에 85℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시켜 72시간 동안 방치하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물 및 디에틸에테르(각각 100mL)로 세척하였다. 3시간 동안 진공중에 건조시켜 베이지색 고체의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 4.2g(87%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 8.24 (1H, s), 7.67 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.19 (5H, m), 4.78 (1H, m), 3.90 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.71-1.84 (6H, m) 질량 스펙트럼: MH^+=444.2

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민의 두번째 경로

건조 디메틸아세트아마이드 200mL중의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(화합물 15)(4.9g)을 질소 하에 60% 수소화나트륨(2.0g)으로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일 4-메틸-1-벤젠술포네이트(중간체 Y)(15g)을 첨가하고, 혼합물을 42시간 동안 105℃에서 가열하였다. 진공중에 증발시키고, 물로 처리하여 고체를 수득하고 이를 수거하고, 물로 세척하고, 공기중에 건조시켰다. 고체를 디에틸에테르(6x120mL)와 함께 끓이고, 여과한 용액을 증발시켰다.

아세톤으로 처리하여 회색 고체의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민을 수득하고 이를 수거하고, 아세톤으로 세척하고, 공기 중에 건조시켰다(융점 200-202.5℃).

$C_{25}H_{25}N_5O_3$에 대한 원소분석:

계산치: C 67.7, H 5.6, N 15.8.

실측치: C 67.6, H 5.8, N 15.4.

실시예 10

4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(화합물 10)(중간체 J)

아세톤(200mL)중의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-4-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 9)(4.2g, 95mmol)에 염산(5N, 50mL)을 적가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 아세톤을 증발시키고, 수산화나트륨(5N, 60mL)로 염기성화하였다. EtAC(3 x 200mL)로 추출하였다. 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고체를 수득하고 이를 EtOAc:Et2O(1:20)으로 저작하고, 여과하여 크림색 고체의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(3.4g, 90%)을 수득하였다 (융점 203-205℃).

^{1}H NMR (400MHz, d$_6$-DMSO) 8.28 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.08-7.20 (5H, m), 6.1-7.3 (2H, bs), 5.26 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.24 (2H, m) HPLC: Tr=15.43분, 95%

실시예 11

3급-부틸 4-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥실-1-피페라진카복실레이트(화합물 11 및 12)

디클로로에탄(200mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(화합물 10)(2.0g, 5mmol) 및 3급-부톡시카르보닐피페라진(2.8g, 15mmol)의 용액에 빙초산(0.9g, 15mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.59g, 7.5mmol)을 첨가하였다. 질소 분위기 하의 실온에서 20시간 동안 교반하였다. NaOH 용액(2.5N, 200mL)로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 디클로로메탄(2x100mL)로 수성층을 추출하였다. 유기층을 합하여 불로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4) 및 여과하였다. 용액을 증발시켜 적색 오일을 수득하고, 10% 메탄올/에틸 아세테이트에서 메탄올을 2.5% 증가시켜가며 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하였다. 가장 빠른 물질의 분획(9:1 EtOAc: MeOH의 Rf=0.27)을 합하고 증발시켜 백색 고체의 3급-부틸 4-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥실-1-피페라진카복실레이트(1.48g, 53%)를 수득하였다(융점 170-172℃, 시스 입체이성질체로 확인됨, 화합물 11).

^{1}H NMR (400MHz, d$_6$-DMSO) 8.23 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (2H, m), 7.12-7.20 (5H, m), 4.82 (1H, m), 3.34 (4H, m), 2.40 (4H, m), 2.30 (3H, m), 2.04 (2H, m), 1.60-1.72 (4H, m), 1.39 (9H, s). HPLC: Tr=15.74분, 98.16%. 질량 스펙트럼: MH$^+$=570.1.

보다 느린 물질의 분획(9:1 EtOAc: MeOH의 Rf=0.18)을 합하고 증발시켜 크림색 고체의 3급-부틸 4-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-사이클로헥실-1-피페라진카복실레이트(0.5, 18%)를 수득하였다(융점 178-179℃, 트랜스 입체이성질체로 확인됨, 화합물 12).

^{1}H NMR (400MHz, d$_6$-DMSO) 8.23 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (2H, m), 7.11-7.20 (5H, m), 4.63 (1H, m), 3.34 (4H, m), 2.47 (5H, m), 1.89-2.06 (6H, m), 1.34-1.55 (11H, m) HPLC:Tr=15.29분, 98.15% 질량 스펙트럼:MH$^+$=570.1

실시예 12

시스-3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페라지노사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트(화합물 13)

디클로로메탄(35mL)중의 시스-3급-부틸 4-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-사이클로헥실-1-피페라진카복실레이트(화합물 11)((1.4g, 2.46mmol)에 TFA(6mL)를 질소 하의 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, NaOH(5N 수용액, 50mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3x50mL)로 추출하였다. 물로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 무색 오일(1.23g)을 수득하고 이를 EtOAc(40mL)에 용해하였다. 이 용액에 EtOAc(10mL)중의 말레산(913㎎)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 고체를 질소 스트림 하에 여과하고, 진공중에서 2시간 동안 건조시켰다. 이로써 백색 고체의 시스-3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페라지노사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트 1.8g(90%)을 수득하였다(융점 173-175℃).

^{1}H NMR (400MHz, d$_6$-DMSO) 8.26 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 (2H, m), 7.12-7.21 (5H, m), 6.19 (6H, s), 4.86 (1H, m), 3.18 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.67 (1H, m), 2.28 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.74-1.80 (4H, m) HPLC: Tr=12.52분, 100% 질량 스펙트럼:MH$^+$=470.3

$C_{39}H_{43}N_7O_{13}$에 대한 원소분석

계산치: C: 57.3% H:5.3% N:12.0%.

실측치: C:57.0% H:5.3% N:11.97%.

실시예 13

트랜스-3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페라지노사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트(화합물 14)

디클로로메탄(15mL)중의 트랜스-3급-부틸 4-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-사이클로헥실-1-피페라진카복실레이트(화합물 12)(0.5g, 0.88mmol)에 TFA(4mL)를 질소 하의 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. NaOH 용액(5N, 25mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄(3x25mL)로 추출하였다. 물로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 베이지색 고체(0.39g)을 수득하고 이를 EtOAc(20mL)에 용해하였다. 이 용액에 EtOAc(5mL)중의 말레산(290㎎)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 고체를 질소 스트림 하에 여과하고, 진공중에서 2시간 동안 건조시켰다. 이로써 백색 고체의 시스-3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페라지노사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 트리말레에이트 0.6g(83%)를 수득하였다(융점 153-155℃).

^{1}H NMR (400MHz, d $_6$ -DMSO) 8.25 (1H, s), 7.65 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.11-7.21 (5H, m), 6.17 (6H, s), 4.69 (1H, m), 3.20 (4H, m), 2.97 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.04-2.09 (6H, m), 1.59 (2H, m). HPLC: Tr=12.65분, 100%

질량 스펙트럼:MH^+ =470.1

C_{39} H_{43} N_7 O_{13} 에 대한 원소분석:

계산치:C: 57.3% H:5.3% N:12.0%.

실측치: C:57.1% H:5.4% N:12.10%.

실시예 14

4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(화합물 15)

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)

1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(150g, 0.96mol)을 MeOH(1200mL)와 함께 질소 하에 용해될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 건조아이스/아세톤 베쓰 내에서 -5℃로 냉각하고, 2시간에 걸쳐 $NaBH_4$ (72.6g, 1.82mol)을 조금씩 첨가하였다(T< 10℃). 첨가가 끝나면, 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, 실온으로 방치하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 결과 혼합물을 증발시키고, 얼음 냉각시킨 5N NaOH(400mL)로 처리하고, CH_2Cl_2 (2x500mL)로 추출하고, 4:1 디클로로메탄:이소프로판올(2x250mL)로 추출하였다. 추출액을 합하여 염수(2x200mL)로 세척하고, 밤새 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켜 무색 오일을 수득하였다. 이를 진공중에 추가 건조시켜 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(141.8g, 93%)을 수득하였다.

^{1}H NMR:$CDCl_3$ (250MHz):3.91 (4H, m), 3.81 (1H, m), 1.21-1.88 (8H, m, 지방족 H's).

1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일 4-메틸-1-벤젠술포네이트(중간체 Y)

질소 하에 0℃에서 피리딘(450mL)중의 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(중간체 M)(99.8g, 0.63mol)의 용액을 교반하고, 토실클로라이드(132.4g, 0.69mol)을 조금씩 첨가하여 온도를 2℃ 미만으로 하였다. 첨가를 끝내고, 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (750mL)로 처리하고, EtOAc(500mL 및 2x250mL)로 추출하였다. 추출액을 합하여 3N HCl(3x300mL) 및 염수(300mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상 건조시켰다. 여과하고, 증발시켜 엷은 황색 오일(200g 조생성물)을 수득하였다. 이 오일을 석유 에테르(40-60℃)(200mL)로 처리하고, 스크랫치하여 고체 형성을 유도하였다. 1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일 4-메틸-1-벤젠술포네이트를 여과하고, 석유 에테르(40-60℃)(200mL)로 세척하고, 진공중에 건조시켰다(수득=181.0g, 92%).

1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-페녹시페닐)에텐(중간체 Z)

4-페녹시벤조산(48g)을 티오닐 클로라이드 100mL에 첨가하고, 1시간 동안 온건하게 환류하며 가열하였다. 티오닐 클로라이드를 증류에 의해 제거하고, 잔류 오일을 톨루엔에 용해하고, 휘발성 물질을 80℃/20mbar에서 제거하였다. 결과 산염화물을 톨루엔 200mL 및 테트라히드로퓨란 35mL에 용해하였다. 말로노니트릴 14.8g을 첨가하고, 용액을 -10℃에서 교반하며 톨루엔 150mL중의 디이소프로필에틸에틸아민 57.9g을 0℃ 이하에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 방치한 후, 20℃에서 밤새 교반하였다. 아민 히드로클로라이드를 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공중에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 1.25M 황산과 염수로 차례로 세척하고, 황산나트륨 상 건조시켰다. 증발에 의해 반고체 잔류물을 수득하고, 이를 소량의 에틸아세테이트로 처리하여 백색 고체의 순수한 생성물 4.1g을 수득하였다(융점 160-162℃). 여액을 증발시켜 다음에 바로 사용할 수 있을 만큼 충분히 순수한 회갈색 고체 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-페녹시페닐)에텐 56.5g(96%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.18 (broad s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 2H).

1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-페녹시페닐)에텐(중간체 AA)

아세토니트릴 780mL 및 메탄올 85mL중의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-페녹시페닐)에텐(중간체 Z)(56.5g)을 0℃에서 질소 하에 교반하며, 디이소프로필에틸아민 52.5mL 및 THF중의 2M-트리메틸실릴디아조메탄 150mL를 차례로 첨가하였다. 20℃에서 2일 동안 교반한 후, 크로마토그래피를 위해 실리카를 첨가하고, 질소 발생이 없음을 확인하였다. 적갈색 용액을 진공중에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 물과 염수로 차례로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(3x250mL)로 추출하고, 불용성 오일을 기울여 따라내었다. 에테르 추출액을 증발시켜 거의 순수한(t.l.c. 3:2 에틸 아세테이트:사이클로헥산) 엷은 오렌지색 고체의 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-페녹시페닐)에텐 22.5g을 수득하였다. 불용성 오일은 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 황적색 오일 15.0g을 수득하였다. 합한 수율은 63%였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 7.71 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 3.93 (s, 3H).

3-아미노-4-시아노-5-(4-페녹시페닐)피라졸(중간체 AB)

1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-페녹시페닐)에텐(중간체 AA)(22.5g) 및 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-페녹시페닐)에텐 오일(15g)을 에탄올 25mL중의 히드라진 수화물 18mL 용액으로 처리하고, 1시간 동안 증기 베쓰 상에서 가열하고, 에탄올 15mL를 첨가하고, 물 10mL를 첨가하였다. 침전된 고체를 수거하고, 4:1 에탄올:물로 세척하고, 공기 중에서 건조시켜 엷은 오렌지색 고체의 3-아미노-4-시아노-5-(4-페녹시페닐)피라졸30.0g(80%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 12.11 (broad s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.47 (broad s, 2H).

$C_{16}H_{12}N_4O$에 대한 원소분석:

계산치: C 69.6, H 4.3, N 20.3.

실측치: C 69.5, H 4.4, N 20.2.

4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

3-아미노-4-시아노-5-(4-페녹시페닐)피라졸(중간체 AB)(29.5g)을 포름아마이드 300mL에 현탁하고, 4시간 동안 180℃의 질소하에 가열하고, 30℃로 냉각하고, 물 300mL를 첨가하고, 고체를 수거하고, 물과 메탄올로 차례로 세척하고, 공기 중에 건조시켜 순수한 생성물로 엷은 회갈색 고체의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 24.6g(80%)(융점 267-269℃)을 수득하였다.

$C_{17}H_{13}N_5O$에 대한 원소분석:

계산치: C 67.3, H 4.3, N 23.1.

실측치: C 67.0, H 4.4, N 23.1.

실시예 15

4-아미노-1-사이클로펜틸-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(화합물 16)

건조 디메틸아세트아마이드 50mL중의 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(화합물 15)(0.91g)을 25℃의 질소 하에 교반하면서 60% 수소화나트륨(0.20g)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 브로모사이클로펜탄(0.8mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 진공중에 증발시키고, 잔류물을 물로 처리하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 섬광 크로마토그래피(3:2 사이클로헥산:에틸아세테이트)로 용출하여 무색 오일의 1-사이클로펜틸-4-(사이클로펜틸아미노)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 0.36g을 수득하였다.

^{1}H n.m.r (DMSO) 8.319 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.09-7.23 (m, 5H), 5.926/5.955 (d, 1H), 5.17-5.29 (quin, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 8H), 1.39-1.72 (m, 8H).

에틸 아세테이트로 추가 용출하여 4-아미노-1-사이클로펜틸-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득하였다. 메틸 3급-부틸 에테르로 재결정화하여 무색 침상 고체(0.2g, 18%)를 수득하였다(융점 134.7-135.6℃).

^{1}H n.m.r. (DMSO) 8.237 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 5H), 6.85 (very broad s, 2H), 5.17-5.30 (quin, 1H), 1.67-2.09 (m, 8H).

실시예 16

3-(4-페녹시페닐)-1-(테트라히드로피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(화합물 17)

건조 디메틸아세트아마이드 33mL중의 3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(화합물 15)(0.97g)을 질소 하에 교반하면서 60% 수소화나트륨(0.22g)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 테트라히드로피란-4-일 토실레이트(1.0g)을 첨가하고, 혼합물을 105℃에서 4시간 동안 가열하고, 135℃에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 진공중에 증발시키고, 물로 처리하여 엷은 갈색 고체를 수득하고, 이를 수거하고, 물로 세척하고나서 공기 중에 건조시켰다. 섬광 크로마토그래피(19:1 에틸아세테이트:트리에틸아민)로 용출하여 3-(4-페녹시페닐)-1-(테트라히드로피란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민 0.22g(18%)을 수득하였다(융점 187-187.5℃).

$C_{22}H_{21}N_5O_2$에 대한 원소분석:

계산치: C 68.2, H 5.4, N 18.1.

실측치: C 68.1, H 5.5, N 18.0.

실시예 17

시스-(4-{아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메타논 디말레에이트(화합물 18) 및 트랜스-(4-{아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메타논 디말레에이트(화합물 19)

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논(중간체 AL)

N,N-디메틸포름아마이드(65mL)중의 4-브로모벤조페논(2.97g, 0.011mol), 디보론 피나콜 에스테르(3.47g, 0.014mol), 칼륨 아세테이트(3.34g, 0.034mol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.28g, 0.00034mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(50mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(5:95)를 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논(2.01g, 0.0065mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 7.85 (d, 2H), 7.71 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 1.32 (s, 12H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.36.

4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(중간체 AK)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(중간체 N)(13.12g, 32.7mmol)을 아세톤(240mL)에 현탁시키고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 5N HCl 수용액(200mL)을 적가하면서 온도를 4℃에 유지하였다. 첨가를 끝낸 후, 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 남겨진 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 중탄산나트륨 포화수용액으로 중성화하였다. 침전물을 여과에 의해 회수하고, 물로 세척하고, 진공중에 건조시켜 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(8.20g, 32.8mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.23 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 4H), 2.17-2.30 (m, 2H).

시스- 및 트랜스 3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AC 및 AD)

1,2-디클로로에탄(50mL)중의 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(중간체 AK)(1.32g, 0.0037mol), N-메틸피페라진(1.11g, 0.011mol) 및 아세트산(0.66g, 0.011mol)의 혼합물을 10분 동안 40℃에서 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.09g, 0.0052mol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 주변 온도에서 24시간 동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.25g, 0.0012mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(80mL)와 클로로포름(50mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 클로로포름(3x50mL)으로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘 상 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 화합물을 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(88:11:1)을 사용하여 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.93g, 0.0021mol)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.18 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.38-1.9 (m, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.5 (m, 4H); TLC (디클로로메탄/트리에틸아민=9:1) R_f 0.24.

및 백색 고체의 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.38g, 0.00086mol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.18 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 2.38-1.9 (m, 15H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (m, 2H); TLC (디클로로메탄/트리에틸아민=9:1) R_f 0.11

시스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메타논 디말레에이트

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논(중간체 AL)(0.241g, 0.00078mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AC)(0.30g, 0.00068mol), 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라듐(0.047g, 0.000041mol) 및 탄산나트륨(0.18g, 0.0017mol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10mL) 및 물(5mL) 중에서 질소 대기하에 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)와 에틸 아세테이트에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 2회 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(95:4:1)을 사용하여 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-{4-[4-아미노-1-(4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실)]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일-]-페닐}(페닐)메타논(0.195g, 0.0004mol)을 수득하였다. 이를 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 예비가열한 말레산 용액(0.137g, 0.0018mol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류하고, 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여가에 의해 수거하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 시스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐}(페닐)메타논 디말레에이트(0.221g, 0.0003mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.15 (s, 4H), 4.88 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 12.63분. MS: MH^+ 496.

트랜스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메타논 디말레에이트

유사한 트랜스-이성질체화 절차를 수행하여 백색 고체의 트랜스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메타논 디말레에이트(0.155g, 0.0002mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.17 (s, 4H), 4.77 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.68 (s, 3H), 2.05 (br, 6H), 1.61 (br, 2H) RP-HPLC (Hypersil C18, 5m, 100A, 25cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 12.59분. MS: MH^+ 496.

실시예 18

시스-3-(4-아닐리노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리말레에이트(화합물 20)

N-페닐-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(중간체 AE)

N,N-디메틸포름아마이드(25mL)중의 N,N-(4-브로모페닐)-페닐아민(0.60g, 0.0024mol), 디보론 피나콜 에스테르(0.74g, 0.0029mol), 칼륨 아세테이트(0.71g, 0.0073mol) 및 [1.1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.059g, 0.000073mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(50mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(2:98)를 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-페닐-N-[4-(4,4,

5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(0.33g, 0.0011mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.42 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 1.27 (s, 12H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.54.

시스-3-(4-아닐리노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리말레에이트

N-페닐-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(중간체 AE)(0.33g, 0.0011mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AC)(0.43g, 0.00097mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.0067g, 0.000058mol) 및 탄산나트륨(0.26g, 0.002 4mol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(16mL) 및 물(8mL) 중에서 질소 대기하에 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)와 에틸 아세테이트(50mL)에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 2회 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시키고, 감압하에 증발시켜 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(92:7:1)을 사용하여 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 3-(4-아닐리노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실)]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.400g, 0.00074mol)을 수득하였다. 이를 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 예비가열한 에탄올(8mL)중의 말레산(0.342g, 0.003mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류하고, 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여가에 의해 수거하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 시스-3-(4-아닐리노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리말레에이트(0.44g, 0.00053mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.89 (t, 1H), 6.19 (s, 6H), 4.83 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.72 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 13.12분. MH^+ 483.

실시예 19

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트(화합물 21) 및 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 말레에이트(화합물 22)

5-브로모-2-페녹시피리딘(중간체 AF)

N,N-디메틸포름아마이드(60mL)중의 페놀(1.99g, 0.021mol)의 용액을 0℃로 냉각하고, 파라핀(0.89g, 0.022mol) 중의 60% 수소화나트륨 현탁액을 한번에 첨가하였다. 이 온도에서 10분 동안 혼합물을 교반하고, 2,4-디브로모피리딘을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 질소 대기하에 교반하면서 주변 온도로 가온하고, 70℃에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트(150mL)에 용해하고, 중탄산나트륨 포화수용액(100mL)으로 세척하고, 염수(80mL)로 세척하고, 황산마그네슘상 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 RP-LCMS(Gilson-Micromass C18, 5m, 130A, 21cm, 9분 동안 0%-100% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 25mL/min)에 의해 정제하여 황색 오일의 2-브로모-5-페녹시피리딘(1.40g, 0.0056mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.04 (d, 1H); MS: MH^+ 250.

2-페녹시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘(중간체 AG)

N,N-디메틸포름아마이드(50mL)중의 5-브로모-2-페녹시피리딘(1.40g, 0.0056mol), 디보론 피나콜 에스테르(중간체 AF)(1.71g, 0.0067mol), 칼륨 아세테이트(1.65g, 0.0168mol) 및 [1.1']-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.137g, 0.00017mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(40mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:9)를 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 2-페녹시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-피리딘(순도 93%(HPLC), 1.20g, 0.004mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.36 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 1.30 (s, 12H); MS: MH^+ 298

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]-덱-8-일)-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AH)

2-페녹시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘(중간체 AG)(1.1g, 0.0037mol), 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]덱-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 N)(1.29g, 0.0032mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.22g, 0.00019mol) 및 탄산나트륨(0.85g, 0.008mol)의 혼합물을 질소 대기하에 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(40mL) 및 물(20mL) 중에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르르 감압하에 제거하였다. 침전물을 여과하여 수거하고, 물로 1회 세척하고, 아세토니트릴로 2회 세척하고, 디에틸 에테르로 2회 세척하여 회색 고체의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]-덱-8-일)-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.03g, 0.0023mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.88 (m, 6H); MS: MH^+ 445.

4-[4-아미노-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(중간체 AI)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]-덱-8-일)-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AH)(1.00g, 0.0022mol)을 아세톤(20mL) 중에서 저작하고, 5N 염산 용액을 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화용액으로 중성화하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 물로 2회 세척하고, 건조시켜 회색 고체의 4-[4-아미노-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(순도 94%(HPLC), 0.90g, 0.0022mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.35 (m, 6H); RP-HPLC (C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 14.29분.

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트 및 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 말레에이트

1,2-디클로에탄(40mL)중의 4-[4-아미노-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(중간체 AI)(0.90g, 0.0022mol), N-메틸피페라진(0.676g, 0.0067mol) 및 아세트산(0.405g, 0.0067mol)의 혼합물을 10분 동안 교반하고, 트리아세톡시보로하이드라이드(0.62g, 0.0029mol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 주변 온도에서 24시간 동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.30g, 0.0014mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(80mL)와 디클로로메탄(50mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(50mL)로 2회 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘 상 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 화합물을 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(89:10:1)을 사용하여 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AJ): TLC(디클로로메탄/트리에틸아민=9:1) R_f0.29 및 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민:TLC(디클로로메탄/트리에틸아민=9:1) R_f0.14를 수득하였다.

에틸 아세테이트(25mL) 및 에탄올(4mL)의 혼합물중의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AJ)(0.53g, 0.0011mol)의 용액을 환류하에 가열하고, 에틸 아세테이트(15mL)중의 예비가열한 말레산(0.51g, 0.0044mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 더 환류하고, 주변온도로 냉각하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트(0.61g, 0.00084mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.22 (m, 4H), 6.15 (s, 4H), 4.85 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.93분. MS: MH^+ 485.

유사한 트랜스-이성질체화 절차를 수행하여 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(6-페녹시-3-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 말레에이트(0.049g, 0.00008mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.22 (m, 4H), 6.21 (s, 4H), 4.70 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (br, 6H), 1.61 (br, 2H): RP-HPLC (Hypersil C18, 5m, 100A, 25㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t12.40분. MS: MH^+ 485.

실시예 20

트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트 디말레에이트(화합물 23)

벤질 N-(4-브로모-2-메톡시페닐)카르바메이트(중간체 AM)

물(35mL)중의 중탄산나트륨(3.12g, 0.0371mol)의 용액을 디옥산(50mL)중의 4-브로모-2-메톡시아닐린(3.00g, 0.0148mol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5분 동안 교반하고, 벤질 클로로포르메이트(3.8g, 0.022mol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서, 디옥산을 감압하에 제거하고, 물상을 에틸아세테

이트(각각 100mL)로 2회 추출하였다. 유기추출물을 합하여 황산마그네슘 상 건조하고, 여과한 후, 감압하에 농축하였다. 결과된 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(5:95)을 사용하여 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 벤질 N-(4-브로모-2-메톡시페닐)카르바메이트(3.75g, 0.011mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.72 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.21.

벤질 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(중간체 AN)

N,N-디메틸포름아마이드(70mL)중의 벤질 N-(4-브로모-2-메톡시페닐)카르바메이트(중간체 AM)(3.0g, 0.0089mol), 디보론 피나콜 에스테르(2.72g, 0.017mol), 칼륨 아세테이트(2.65g, 0.027mol) 및 [1.1']-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.219g, 0.00027mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(70mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:9)를 사용하며 실리카 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 벤질 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(1.6g, 0.0042mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.29 (s, 12H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.13

트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트 디말레에이트

벤질 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(중간체 AD)(1.26g, 0.0033mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.21g, 0.0027mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.19g, 0.00016mol) 및 탄산나트륨(0.726g, 0.00685mol)의 혼합물을 질소 대기하에 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(40mL) 및 물(20mL) 중에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(100mL)와 에틸아세테이트(100mL)에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(600mL)로 1회 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(94:5:1)을 사용하여 실리카상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트(중간체 AO)(1.29g, 0.0023mol)을 수득하였다. 트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트(중간체 AO)(0.222g, 0.00039mol)을 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 에탄올(8mL)중의 예비가열한 말레산(0.135g, 0.00117mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류시키고, 주변온도로 냉각하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트 디말레에이트(0.250g, 0.00031mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.15 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.57 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t13.86분. MS: MH^+ 570.

실시예 21

트랜스-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}벤즈아마이드 디말레에이트(화합물 24)

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AP)

에탄올(35mL)중의 트랜스-벤질-N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일-2-메톡시페닐}-카르바메이트(중간체 AO)(0.95g, 0.00167mol)의 용액을 교반하고, 10% 탄소상 팔라듐(0.33g)을 첨가하고, 결과 혼합물을 수소 대기압 하에 18시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하고, 여액을 감압하에 농축하여 백색 고체의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.71g, 0.00164mol)을 수득하였다.

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t8.81분. MS: MH^+ 437.

트랜스-N-(4-4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일-2-메톡시페닐)벤즈아마이드 디말레에이트

무수 디클로로메탄(10mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페리자노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AP)(0.31g, 0.00071mol) 및 벤조일 클로라이드(0.105g, 0.00075mol)의 용액을 교반하고, N-에틸-N,N-디이소프로필아민(0.11g, 0.00085mol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 질소 하에 4시간 더 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트(30mL)와 물(25mL)에 분배하였다. 유기상을 황산마그네슘상 건조시키고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(94:5:1)을 사용하여 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 트랜스-N-(4-4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤즈아마이드(0.250g, 0.00045mol)을 수득하였다. 이를 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 에탄올(8mL)중의 예비가열한 말레산(0.155g, 0.00133mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류시키고, 주변온도로 냉각하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 트랜스-N-(4-4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤즈아마이드 디말레에이트(0.196g, 0.000254mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 9.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 6.16 (s, 4H), 4.71 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.58 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t12.20분. MS:MH^+ 571.

실시예 22

N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}-N'-페닐술파미드 디말레에이트(화합물 25)

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AP)(0.37g, 0.00085mol) 및 트리에틸아민(0.086g, 0.00085mol)을 0℃의 무수 아세토니트릴(15mL)에 현탁하고, 무수 아세토니트릴(15mL)중의 N-페닐술파모일 클로라이드(0.88g, 0.0046mol)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 주변 온도로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 RP-HPLC(Rainin, Hypersil C18, 8m, 100A, 25cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트으로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}-N'-페닐술파미드(0.1g, 0.00017mol)을 수득하였다. 이를 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 에탄올(8mL)중의 예비가열한 말레산(0.155g, 0.00133mol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류시키고, 주변온도로 냉각하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}-N'-페닐술파미드 디말레에이트(0.89g, 0.00011mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 10.12 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19 (m, 6H), 6.99 (m, 1H), 6.15 (s, 4H), 4.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.57 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_f11.83분. MS:MH^+ 592.

실시예 23

시스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트(화합물 27) 및 트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트(화합물 26)

(4-브로모페닐)(페닐)메타논 O-메틸옥심(중간체 AQ)

4-브로모벤조페논(3.02g, 0.0116mol) 및 메톡실아민 히드로클로라이드(4.83g, 0.0578mol)의 혼합물을 질소 분위기 하의 에탄올(90mL) 및 피리딘(18mL)의 혼합물 중에서 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(150mL)과 디클로로메탄(100mL)에 분배하였다. 물상을 디클로로메탄(80mL)로 2회 더 추출하고, 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(2:98)을 사용하며 실리카겔 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일의 (4-브로모페닐)(페닐)메타논 O-메틸옥심(3.13g, 0.0108mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.44.

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 O-메틸옥심(중간체 AR)

N,N-디메틸포름아마이드(65mL)중의 (4-브로모페닐)(페닐)메타논 O-메틸옥심(중간체 AQ)(2.41g, 0.0083mol), 디보론 피나콜 에스테르(2.53g, 0.010mol), 칼륨 아세테이트(2.44g, 0.025mol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.203g, 0.00025mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(40mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(2:8)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 O-메틸옥심(1.9g, 0.0056mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 7.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 3.88 (s, 3H) 1.30 (s, 12H); TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f 0.27.

시스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 O-메틸옥심(중간체 AR)(0.701g, 0.0021mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AC)(0.80g, 0.0018mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.125g, 0.00011mol) 및 탄산나트륨(0.48g, 0.0045mol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(40mL) 및 물(20mL) 중에서 질소 대기하에 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(100mL)와 에틸 아세테이트(100mL)에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(70mL)로 2회 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(96:3:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심(0.700g, 0.00133mol)을 수득하였다.

시스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심(0.201g, 0.00039mol)을 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 에탄올(8mL)중의 예비가열한 말레산(0.178g, 0.0015mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류하고, 주변온도로 냉각하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 시스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트(0.212g, 0.00028mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.33 (d, 1H), 6.14 (s, 4H), 4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_f 14.25분. MS: MH^+ 525.

트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트

트랜스 3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AD)로 출발하는 유사한 트랜스-이성질체화 절차(c)를 수행하여 백색 고체의 트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 O-메틸옥심 디말레에이트(0.225, 0.00037mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.25 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.33 (d, 1H), 6.17 (s, 4H), 4.71 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (br, 6H), 1.59 (br, 2H) RP-HPLC (Hypersil C18, 5m, 100A, 25㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_f 14.10분. MS: MH^+ 525.

실시예 24

트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}(페닐)메타논 옥심 디말레에이트(화합물 28)

(4-브로모페닐)(페닐)메타논 옥심(중간체 AS)

4-브로모벤조페논(10.0g, 0.0383mol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드(13.3g, 0.192mol)의 혼합물을 질소 분위기 하의 에탄올(250mL) 및 피리딘(50mL)의 혼합물 중에서 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(300mL)과 디클로로메탄(300mL)에 분배하였다. 물상을 디클로로메탄(180mL)으로 2회 더 추출하고, 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:9)을 사용하며 실리카겔 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 회색 고체의 (4-브로모페닐)(페닐)메타논 옥심(9.93g, 0.036mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.33 (m, 7H). TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f 0.38

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 옥심(중간체 AT)

N,N-디메틸포름아마이드(30mL)중의 (4-브로모페닐)(페닐)메타논 옥심(중간체 AS)(1.02g, 0.0037mol), 디보론 피나콜 에스테르(1.13g, 0.0044mol), 칼륨 아세테이트(1.09g, 0.011mol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.09g, 0.00011mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(50mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:7)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 옥심(0.82g, 0.00254mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 11.40 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 1.32 (s, 12H); TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f 0.22.

트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 옥심 디말레에이트

페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메타논 옥심(중간체 AT)(0.357g, 0.0011mol), 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AD)(0.80g, 0.00096mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.067g, 0.00006mol) 및 탄산나트륨(0.26g, 0.0024mol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(22mL) 및 물(11mL) 중에서 질소 대기하에 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)와 에틸 아세테이트(50mL)에 분배하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(40mL)로 2회 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(93:6:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 옥심(0.211g, 0.00041mol)을 수득하였다.

이를 환류하는 클로로포름(17mL)에 현탁하고, 메탄올(4mL)을 첨가하면, 혼합물이 투명해졌다. 메탄올(8mL)중의 예비가열한 말레산(0.096g, 0.00082mol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하고, 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸아세테이트에 현탁하고, 침전물을 여과하여 회수하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 트랜스-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4

-d]피리미딘-3-일}-페닐}-(페닐)메타논 옥심 디말레에이트(0.295g, 0.0004mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.33 (d, 1H), 6.14 (s, 4H), 4.72 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.68 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.60 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_f 11.82분. MS: MH^+ 511.

실시예 25

트랜스-1-{4-[4-아미노-3-(4-(1-페닐암모니오)페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로헥실}-4-메틸헥사히드로피라진디움 트리[(Z)-3-카복시-2-프로페노에이트](화합물 29)

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AD) (0.33g, 0.00075mol)로 출발하는 화합물 20과 유사한 방법으로 트랜스-1-{4-[4-아미노-3-(4-(1-페닐암모니오)페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로헥실}-4-메틸헥사히드로피라진디움 트리[(Z)-3-카복시-2-프로페노에이트](0.245g, 0.00034mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.89 (t, 1H), 6.17 (s, 6H), 4.67 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (m, 6H), 1.56 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_f 12.63분. MH^+ 483.

실시예 26

시스1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물30)

5-브로모-2-페녹시피리미딘(중간체 AU)

톨루엔(75mL)중의 5-브로모-2-클로로피리미딘(5.00g, 0.0259mol), 페놀(3.16g, 0.0336mol), 디벤조-18-크라운-6(0.47g, 0.0013mol) 및 분쇄한 수산화칼륨(3.51g, 0.0626mol)의 혼합물을 환류하에 5시간 동안 물을 공비증류하며 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 물과 클로로포름에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성상을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 용출제으로 n-헵탄/에틸아세테이트(98:2)를 사용하며 실리카상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 5-브로모-2-페녹시피리미딘(3.55g, 0.141mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.80 (s, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.22 (d, 2H); TLC (n-헵탄/에틸 아세테이트=95:5) R_f 0.20

2-페녹시-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘(중간체 AV)

N,N-디메틸포름아마이드(70mL)중의 5-브로모-2-페녹시피리미딘(중간체 AU)(3.00g, 0.0119mol), 디보론 피나콜 에스테르(3.64g, 0.143mol), 칼륨 아세테이트(3.52g, 0.0358mol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.29g, 0.00036mol)의 혼합물을 질소 대기하에 밤새 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(70mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 짙은색 오일을 수득하였다. 이 잔류물을 디클로

로메탄(5mL)에 용해하고, 헵탄(75mL)에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 침전물을 헵탄(75mL)에 17시간 동안 슬러리화하였다. 여과하고, 건조시키고, 진공중에 건조시켜 회색 고체의 2-페녹시-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘(2.95g, 0.00989mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.75 (s, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 1.31 (s, 12H)

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AW)

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AC)(0.297g, 0.000674mol), 2-페녹시-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘(중간체 AV)(0.221g, 0.00074mol), 및 탄산나트륨(0.179g, 0.001684mol)의 혼합물을 1,2-디메톡시에탄(10mL) 및 물(20mL) 중에서 재빨리 교반하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)(0.047g, 0.000040mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)와 에틸 아세테이트(50mL)에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(3x25mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘상 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:05)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.185g, 0.000381mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.79 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 4.81 (m, 1H), 1.55-2.56 (m, 20H); TLC (디클로로메탄/메탄올/암모늄 하이드록사이드=90:10:0.5) R_f 0.23.

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스 말레에이트

무수 에탄올(15mL)중의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AW)(0.193g, 0.00040mol)의 용액을 환류하에 가열하였다. 78℃로 가열한 무수 에탄올(10mL)중의 말레산(0.184g, 0.00159mol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 형성된 백색 침전물을 여과에 의해 회수하고, 무수 에탄올(2x10mL)로 세척하였다. 잔류 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스 말레에이트(0.254g, 0.00035mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.81 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.14 (s, 4H), 4.87 (m, 1H), 1.60-2.85 (m, 20H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 11.12분.MS:MH^+ 486.

실시예 27

트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스 말레에이트(화합물31)

트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AX)

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AD)(0.300g, 0.00068mol), 2-페녹시-5-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리미딘(중간체 AV)(0.304g, 0.00102mol), 및 탄산나트륨(0.180g, 0.00170mol)의 혼합물을 1,2-디메톡시에탄(10mL) 및 물(20mL) 중에서 재빨리 교반하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)(0.047g, 0.000040mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)와 에틸 아세테이트(50mL)에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(3x25mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 황산마그네슘상 건조시키고, 용매를 진공중에 제거하였다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:0.5)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.155g, 0.00032mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.78 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 1.44-2.36 (m, 20H); TLC(디클로로메탄/메탄올/암모늄 하이드록사이드=90:10:0.5) R_t 0.33.

트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스 말레에이트(화합물 31)

무수 에탄올(15mL)중의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 AX)(0.155g, 0.00032mol)의 용액을 환류하에 가열하였다. 78℃로 가열한 무수 에탄올(10mL)중의 말레산(0.148g, 0.00128mol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 형성된 백색 침전물을 여과에 의해 회수하고, 무수 에탄올(2x10mL)로 세척하였다. 잔류 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-(2-페녹시-5-피리미디닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 비스 말레에이트(0.082g, 0.00011mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.78 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 1.50-3.00 (m, 20H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 10.83분.MS:MH^+ 486.

실시예 28

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-페녹시-5-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물32)

2-페녹시피리미딘(중간체 AY)

톨루엔(75mL)중의 5-클로로피리미딘(5.00g, 0.0437mol), 페놀(5.38g, 57.2mmol), 디벤조-18-크라운-6(0.84g, 0.0023mol) 및 분쇄한 수산화칼륨(5.92g, 0.1055mol)의 혼합물을 환류하에 3시간 동안 물을 공비증류하며 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 물과 클로로포름에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성상을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조하고, 여과하고, 증발시켜 백색 고체의 2-페녹시피리미딘(순도 95%, 4.56g, 0.0265mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.57 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (d 2H); TLC (n-헵탄/에틸 아세테이트 = 1:1) R_t 0.42.

2-(4-요오도페녹시)피리미딘(중간체 AZ)

트리플루오로아세트산(40mL)중의 2-페녹시피리미딘(중간체 AY)(4.03g, 0.0234mol) 및 N-요오도숙신이미드(10.52g, 0.0468mol) 및 무수 트리플루오로아세트산(8mL)의 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 물(75mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50mL로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)로 2회, 10% 티오황산나트륨(50mL) 및 염수(50mL)로 2회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공중에 제거하였다. 조생성물 고체를 용출제으로 n-헵탄/에틸아세테이트(3:1)을 사용하며 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색 고체의 2-(4-요오도페녹시)피리미딘(3.49g, 0.0117mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.57 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (d 2H); TLC (n-헵탄/에틸 아세테이트 = 1:1) R_t0.45

2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]피리미딘(중간체 BA)

N,N-디메틸포름아마이드(70mL)중의 2-(4-요오도페녹시)피리미딘(중간체 AZ)(3.58g, 0.0141mol), 디보론 피나콜 에스테르(3.58g, 0.0141mol), 칼륨 아세테이트(3.46g, 0.00346mol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.29g, 0.00035mol)의 혼합물을 질소 대기하에 밤새 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 대부분의 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(70mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 짙은색 오일을 수득하고, 이를 용출제으로 n-헵탄/에틸아세테이트(2:1)을 사용하며 실리카상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]피리미딘(2.95g, 0.00989mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.65 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 1.31 (s, 12H)

1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-8-일)-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 BB)

1,2-디메톡시에탄 40mL 및 물 20mL중의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 N)(1.50g, 0.0374mol), 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]피리미딘(중간체 BA)(1.23g, 0.00412mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)(0.26g, 0.00022mol) 및 탄산나트륨(0.993g, 0.00937mol)의 혼합물을 18시간 동안 80℃로 가열한 후, 추가로 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-8-일)-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.15g, 0.00037mol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 더 교반하고, 주변온도로 냉각하였다. 침전물을 여과하고, 1,2-디메톡시에탄으로 세척하고, 진공중에 건조시켜 백색 고체의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-8-일)-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.26g, 0.00283mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.68 (d, 2H), 8.254 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.30-7.20 (bs, 2H), 4.78-4.84 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 2.22-2.30 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 6H).

4-{4-아미노-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-사이클로헥사논(중간체 BC)

아세톤중의 1-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-8-일)-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 BB)(1.22g, 0.000274mol)의 슬러리를 0℃로 냉각하고, 5N 염산수용액(15mL)을 적가하고, 5℃ 미만의 온도를 유지하였다. 첨가가 끝나면, 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 중성화하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공중에 밤새 건조시켜 백색 고체의 4-{4-아미노-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-사이클로헥사논(0.937g, 0.00243mol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.68 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.30-7.20 (bs, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.24-2.43 (m, 6H)

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 BD)

4-{4-아미노-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-사이클로헥사논(중간체 BC)(0.925g, 0.0024mol), N-메틸피페라진(0.721g, 0.0072mol) 및 아세트산(0.432g, 0.0072mol)의 혼합물을 디클로로메탄(40mL) 중에서 재빨리 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.661g, 0.00312mol)를 30분 간격으로 두 번으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.300g, 0.00142mol)을 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(25mL) 및 중탄산나트륨 포화수요액에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 3회(25mL) 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조시키고, 용매를 진공중에 제거하였다. 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(87:10:3)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 시스- 및 트랜스-이성질체를 분리하였다. 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 분획(TLC(디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올=90:8:2) Rf 0.45)을 수득하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해하고, 1.0M 탄산나트륨수용액으로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 진공중에 용매를 제거하여, 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.272g, 0.00056mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.68 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.30-6.20 (bs, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 2.06-2.75 (m, 12H), 2.24-2.43 (m, 4H);

시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리스말레에이트

무수 에탄올(15mL)중의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 BD)(0.193g, 0.00040mol)의 용액을 환류하에 가열하였다. 78℃로 가열한 무수 에탄올(10mL)중의 말레산(0.184g, 0.00159mol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 형성된 백색 침전물을 여과에 의해 회수하고, 무수 에탄올(2x10mL)로 세척하였다. 잔류 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리스 말레에이트(0.222g, 0.00027mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.68 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.17 (s, 6H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.85-2.85 (br, 9H), 2.71 (s, 3H), 2.23-2.43 (bs, 2H), 2.03-2.18 (bs, 2H), 1.71-2.89 (bs, 4H) RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 9.56분. MS: MH^+ 486.

트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 BE)

트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.06g, 0.000124mol)으로 출발하며 유사한 절차를 수행하여 백색 고체의 트랜스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-피리미디닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트(화합물 33)(0.06g, 0.000084mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.68 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.18 (s, 4H), 4.71 (m, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H) 2.06 (m, 6H) 1.58 (m, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 9.45분. MS:MH^+ 486.

실시예 29

일련의 5mL 격막 뚜껑 바이알을 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜메틸)-1H-피라졸로[,4-d]피리미딘-4-일아민(300㎎, 0.776mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(247㎎, 1.16mmol) 및 적절한 알데하이드 또는 케톤(0.85mmol)로 채웠다. 디클로로에탄(5mL) 및 빙초산(50㎕, 0.87mmol)을 순서대로 첨가하였다. 바이알의 뚜껑을 막고, 오비탈 진탕기로 밤새 진탕하였다. 반응 혼합물을 HPLC한 결과 몇몇 반응에서 아직 출발 아민이 남아있는 것으로 나타났다. 이러한 반응의 경우는 더많은 알데하이드 또는 케톤(0.85mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(247㎎, 1.16mmol) 및 빙초산(50㎕)을 첨가하고, 결과 혼합물을 다시 밤새 진탕하였다. 물(2mL)을 첨가하고, 과량의 고체 중탄산나트륨을 더 이상 기체가 발생하지 않을 때까지 첨가하였다. 혼합물을 3M Empore 추출 디스크 카트리지(Octadecyl C18 SD)를 통과시켜 수성층을 제거하였다. 조생성물을 용출제으로 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 Supelco supelclean 실리카 카트리지(10g 사이즈)에 의해 정제하여 적절한 생성물을 수득하였다.

분석용 LCMS 조건

컬럼: Pecosphere, C18, 3㎛M, 33x4.6mm. 용출제: 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): LCMS 데이터는 다음과 같다.

실시예 30

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) (4-브로모페닐)(페닐)메탄아민

포름산암모늄(20.1g, 0.318mol)을 온도 조절기, 기계식 교반기, 및 응축기가 구비된 3-목 플라스크에 넣고, 150℃에서 가열하였다. 4-브로모벤조페논(7.2g, 0.0276mol)을 한번에 첨가하고, 온도를 165℃로 올리고, 혼합물을 환류하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 에틸아세테이트(350mL)로 저작하고, 목탄으로 처리하고, 셀라이트패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 진한 염산(120mL)에 현탁하고, 환류하에 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여과에 의해 수거하였다. 이를 물(120mL) 중에서 저작하고, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 염기성화하고 에틸아세테이트(2x250mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에 농축하여 백색 고체의 (4-브로모페닐)(페닐)메탄아민(5.25g, 0.02mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.46 (d, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.27 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 5.07 (s, 1H). RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t15.54분.

b) 3급-부틸 N-[(4-브로모페닐)(페닐)메틸]카르바메이트

디-3급-부틸-디카르보네이트(5.63g, 0.0258mol)을 무수 디클로로메탄(150mL)에 용해하고, 0℃로 냉각하고, 무수 디클로로메탄(30mL)중의 (4-브로모페닐)(페닐)메탄아민(5.2g, 0.0198mol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 유기층을 중탄산 나트륨 포화수용액(120mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(7:93)을 사용하며 실리카상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일의 3급-부틸 N-[(4-브로모페닐)(페닐)메틸]카르바메이트(5.9g, 0.0163mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.01 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (m, 7H), 5.81 (d, 1H), 1.39 (s, 9H). TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f0.24.

c) 3급-부틸-N-{페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메틸}카르바메이트

N,N-디메틸포름아마이드(80mL)중의 3급-부틸 N-[(4-브로모페닐)(페닐)메틸]카르바메이트(4.5g, 0.0123mol), 디보론 피나콜 에스테르(3.79g, 0.0149모), [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.305g, 0.000373mol) 및 칼륨 아세테이트(3.66g, 0.0373mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(80mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(1:()를 사용하며 실리카 상 섬광크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 분획들을 농축하고, 잔류물을 n-헵탄에 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 백색 고체의 3급-부틸-N-{페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메틸}카르바메이트(3.0g, 0.0073mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.01 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 5.81 (d, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (s, 12H). TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.34.

d) 시스-3급-부틸-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]카르바메이트

3급-부틸-N-{페닐-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]메틸}카르바메이트(3.0g, 0.00733mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.4g, 0.0054mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.381g, 0.0033mol) 및 탄산나트륨 일수화물(1.69g, 0.0136mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(80mL) 및 물(40mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(200mL)와 에틸 아세테이트(200mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(100mL)로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(96:3:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3급-부틸-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]카르바메이트(2.24g, 0.00375mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 5.91 (d, 4H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 9H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t14.45분.

e) 시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-3급-부틸-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]카르바메이트(2.05g, 0.00344 mol)을 무수 디클로로메탄(50mL) 중에서 저작하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산(10mL)을 적가하고, 결과 용액을 실온으로 가온하고, 질소 대기하에 1시간 반 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(50mL)에 현탁하고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 염기성화하였다. 이를 디클로로메탄(3x150mL)로 염기성화하였다. 디클로로메탄(3x150mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 제거하여 회색 고체의 시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.60g, 0.00322mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.20 (t, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t9.36분.

f) 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]아세트아마이드 디아세테이트

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 무수 아세트산(0.010g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트으로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]아세트아마이드 디아세테이트(0.015g, 0.000021mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.84 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.15분.

MS:MH^+ 539.

실시예 31

시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]벤즈아마이드 디아세테이트

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 벤조일 클로라이드(0.014g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민-3-일}페닐)(페닐)메틸]벤즈아마이드 디아세테이트(0.017g, 0.000024mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.32 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.58-7.29 (b, 10H), 6.51 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t13.53분.

MS:MH^+ 601.

실시예 32

시스-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]메탄술폰아마이드

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 메탄술포닐 클로라이드(0.011g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]메탄술폰아마이드 디아세테이트(0.021g, 0.00003mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.39 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.81분.

MS:MH^+ 575.

실시예 33

시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]-1-벤젠술폰아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 벤젠술포닐 클로라이드(0.018g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC

(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]-1-벤젠술폰아마이드 아세테이트(0.045g, 0.000065mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.89 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57-7.27 (br, 12H), 5.66 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t13.78분.

MS:MH^+ 637.

실시예 34

시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]-3-히드록시부탄아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol) 및 β-부티로락톤(0.009g, 0.0001mol)을 디옥산 중에서 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}(페닐)메틸]-3-히드록시부탄아마이드 아세테이트(0.027g, 0.000042mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.78(d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 15H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.07 (d, 3H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t10.97 및 11.13분.

MS:MH^+ 583.

실시예 35

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드

a) 4-(4-브로모페녹시)벤조니트릴

무수 아세토니트릴(100mL)중의 4-벤조페놀(4.56g, 0.0264mol), 4-플루오로벤조니트릴(0.0264mol), 18-크라운-6(0.7g, 0.00264mol) 및 알루미나 상 40% 불화칼륨(10.8g)을 질소분위기 하에 환류 상태로 12시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(120mL)와 물(100mL)에 분배하고, 유기층을 염화칼륨 수용액으로 추가 세척하고, 황산마그네슘상 건조하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(3:97)을 사용하며 실리카상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여

백색 고체의 4-(4-브로모페녹시)벤조니트릴(3.7g, 0.0135mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.85 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.13 (dd, 4H), TLC (에틸 아세테이트/헵탄 3:97) R_f0.21.

b) 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴

N,N-디메틸포름아마이드(90mL)중의 4-(4-브로모페녹시)벤조니트릴(4.55g, 0.0166mol), 디보론 피나콜 에스테르(5.06g, 0.020mol), [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.407g, 0.000498mol) 및 칼륨 아세테이트(4.88g, 0.0498mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(120mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(5:95)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 n-헵탄중에 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 백색 고체의 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴(2.75g, 0.0086mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.85 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.13 (dd, 4H), 1.28 (s, 12H) TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.63

c) 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴

4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴(2.63g, 0.00819mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.01g, 0.00683mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.473g, 0.00041mol) 및 탄산나트륨 일수화물(2.12g, 0.0171mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(80mL) 및 물(40mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(200mL)와 에틸 아세테이트(200mL)에 분배하여, 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(100mL)로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(96:3:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(2.45g, 0.00483mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t13.04분.

d) 시스-4-(4-{4-[아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.200g, 0.000394mol)을 디옥산(3mL)에 용해하고, 물(2mL)중의 수산화나트륨 용액(0.15g, 0.00197mol)을 첨가하고, 30% 과산화수소 수용액(5방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 1시간 30분 동안 환류하에 가열하고, 주변 온도로 냉각하고, 5% 시트르산 수용액으로 중성화하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제

조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 회색 고체의 시스-4-(4-{4-[아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드(0.120g, 0.000223mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t10.87분.

MS:MH^+ 527.

실시예 36

시스-4-(4-{4-[아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조산

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.200g, 0.000394mol)을 아세트산(15mL) 및 6N 염산수용액(15mL)의 혼합물에 용해하고, 용액을 환류하에 12시간 동안 가열하였다. 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 N,N-디메틸포름아마이드로부터 재결정화하여 회색 고체의 시스-4-(4-{4-[아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조산(0.100g, 0.00019mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t10.95분.

MS:MH^+ 528.

실시예 37

시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]아세트아마이드 아세테이트

a) 시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.600g, 0.00118mol)을 메탄올(50mL) 및 진한 수산화암모늄 수용액(3mL)에 용해하고, 라니니켈 50% 수중 슬러리(2mL)를 첨가하고, 결과 혼합물을 대기압에서 18시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트패드를 통해 여과하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄(50mL)에 저작하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 디에틸 에테르(25mL)에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 건조시켜 시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.45g, 0.0088mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t9.72분.

b) 시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]아세트아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.051g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 무수 아세트산(0.010g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC (Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]아세트아마이드 아세테이트(0.046g, 0.0000749mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.38 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.33분.

MS:MH^+ 555.

실시예 38

시스-N-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]메탄술폰아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.051g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 메탄술포닐 클로라이드(0.011g, 0.0001mol)을 첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]메탄술폰아마이드 아세테이트(0.011g, 0.000017mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.97분.

MS:MH^+ 591.

시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 및 그의 유도체를 제조하는 프로토콜은 적절한 출발 물질을 사용하여 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 및 그의 유도체를 제조하는 것과 동일하다.

실시예 39

시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드 디아세테이트

a) 3-(4-브로모페녹시)벤조니트릴

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.59 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (d, 2H),

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 3:97) R_f0.19

b) 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.65 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 1.27 (s, 12H)

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.56

c) 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t12.96분.

d) 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t10.99분.

MS:MH^+ 527.

실시예 40

시스-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조산

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 11.01분.

MS:MH^+ 528.

실시예 41

시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]아세트아미드 아세테이트

a) 시스-3-{4-[3-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 9.32분.

b) 시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]아세트아마이드 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.38 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 700 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 11.44분.

MS:MH^+ 555.

실시예 42

시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]벤즈아마이드

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.10 (m, 5H), 4.78 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t 13.58분.

MS:MH^+ 617.

실시예 43

시스-N-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]메탄술폰아마이드 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 5%-85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t12.12분.

MS:MH^+ 591

실시예 44

시스-벤질 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트 디말레에이트

벤질 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(2.00g, 0.0052mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.92g, 0.0044mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.300g, 0.0026mol) 및 탄산나트륨(1.35g, 0.0109mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(75mL) 및 물(30mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(150mL)와 에틸 아세테이트(180mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(250mL)로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(96:3:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-벤질 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트(1.88g, 0.0023mol)을 수득하였다. 시스-벤질 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트(0.206g, 0.00036mol)을 환류하는 에탄올(17mL)에 용해하고, 예비가열한 에탄올(8mL)중의 말레산(0.126g, 0.00108mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 환류하고, 주변 온도로 냉각하고, 여과에 의해 침전물을 수거하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 백색 고체의 시스-벤질 N-{4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐}카르바메이트 디말레에이트(0.224g, 0.00028mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.15 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.1 (br, 11H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.57 (m, 4H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.83 분

MS:MH^+ 571

실시예 45

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-N'-벤질우레아 아세테이트

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.082g, 0.000188mol)을 무수 피리딘(1mL)에 용해하고, 벤질 이소시아네이트(0.025g, 0.000188mol)을

첨가하고, 결과 용액을 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-N'-벤질우레아 아세테이트(0.009g, 0.0000142mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.29 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5%-85% 20분 동안 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 11.35분

MS:MH^+ 570

시스- 또는 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시콜로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 일반적인 환원성 알킬화 절차

시스- 또는 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시콜로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 혼합물 (또는 시스 또는 트랜스)(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)을 무수 1,2-디클로로에탄 중에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 다시 농축하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

합성 및 정제(방법 A) 후, 잔류물을 디클로로메탄(1mL)로 저작하고, 트리코넥스 컬럼(7 cm) 상에 선적하고, 디클로로메탄(5mL)로 용출하였다. 원하는 밴드(UV-검색)를 절단하고, 화합물을 디클로로메탄:메탄올:트리에틸아민(90:5:5)의 혼합물(10mL)로 추출하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(4mL)에 현탁하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고 건조시켰다.

실시예 46

시스-3-[4-(벤질아미노)-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.90 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.81분

MS:MH^+ 527

실시예 47

시스-3-(3-메톡시-4-[4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.14 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.50분

MS:MH^+ 595

실시예 48

시스-3-{4-[(1H-4-이미다졸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ11.85 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (br, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 8.70분

MS:MH^+ 517

실시예 49

트랜스-3-[4-(벤질아미노)-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디마레이트

트랜스-3-[4-(벤질아미노)-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 방법 A에 따라 제조하였다. 트랜스-3-[4-(벤질아미노)-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.190g, 0.00036mol)을 에탄올(20mL)에 용해하고, 용액을 환류하에 가열하였다. 말레산 용액(0.126g, 0.00108mol)을 한번에 첨가하고, 10분 더 환류시켰다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 건조시켰다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.16 (d, 4H), 4.68 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.57 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.89분

MS:MH^+ 527

실시예 50

트랜스-3-{4-[(2,6-디메톡시벤질)아미노]-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.83 (m, 9H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.87분

MS:MH^+ 587

실시예 51

트랜스-3-{4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)아미노]-3-메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.21 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.23분

MS:MH^+ 579

환원성 알킬화를 위한 중간체

시스- 및 트랜스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민

디-3급-부틸-디카르보네이트(16.5g, 0.0756mol)을 무수 디클로로메탄(150mL)에 용해하고, 0℃로 냉각하고, 무수 디클로로메탄(30mL)중의 4-브로모아닐린(9.75g, 0.0567mol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 질소 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 유기층을 중탄산 나트륨 포화수용액(120mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(3:97)을 사용하며 실리카상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일의 3급-부틸 N-[(4-브로모페닐)카르바메이트(7.1g, 0.0257mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.49 (s, 1H), 7.42 (s, 4H), 1.47 (s, 9H).

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.74

b) 3급-부틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트

N,N-디메틸포름아마이드(120mL)중의 3급-부틸 N-[(4-브로모페닐)]카르바메이트(5.95g, 0.219mol), 디보론 피나콜 에스테르(6.67g, 0.0263mol), [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.536g, 0.00066mol) 및 칼륨 아세테이트(6.47g, 0.066mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(100mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(7:93)을 사용하며 실리카 상 섬광크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 분획들을 농축하고, 잔류물을 n-헵탄에 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 백색 고체의 3급-부틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(6.0g, 0.0188mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.50 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 12H).

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.56.

c) 시스-3급-부틸-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트

3급-부틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(3.71g, 0.0116mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(4.46g, 0.0101mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.700g, 0.00061mol) 및 탄산나트륨 일수화물(3.13g, 0.0253mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(140mL) 및 물(70mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(300mL)와 에틸 아세테이트(300mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(150mL)로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 이동상으로 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(95:4:1)을 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3급-부틸-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트(4.1g, 0.0081mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 9H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (m, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.41분

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-3급-부틸-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트(4.0g, 0.0079mol)을 무수 디클로로메탄(75mL) 중에서 저작하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 트리플루오로아세트산(10mL)을 적가하고, 결과 용액을 실온으로 가온하고, 질소 대기하에 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(70mL)에 현탁하고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 염기성화하였다.

이를 디클로로메탄(3x150mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압하에 제거하여 회색 고체의 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.0g, 0.00739mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.18 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 8.64분

트랜스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민과 유사한 경로로 제조하였다.

트랜스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.50 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 8.32분

시스- 또는 트랜스-3-(4-아미노-페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시콜로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 일반적인 환원성 알킬화 절차

시스- 또는 트랜스-3-(4-아미노-페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시콜로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 혼합물 (또는 시스 또는 트랜스)(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)의 혼합물을 무수 1,2-디클로로에탄 중에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 다시 농축하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

합성 및 정제(방법 C) 후, 잔류물을 디클로로메탄(1mL)로 저작하고, 트리코넥스 컬럼(7 cm) 상에 선적하고, 디클로로메탄(5mL)으로 용출하였다. 원하는 밴드(UV-검색)를 절단하고, 화합물을 디클로로메탄:메탄올:트리에틸아민(90:5:5)의 혼합물(10mL)로 추출하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(4mL)에 현탁하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고 건조시켰다.

실시예 52

시스-3-[4-(벤질아미노)-페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.26 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.62 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.10분

MS:MH^+ 497

실시예 53

시스-3-{4-[(2-메틸벤질)아미노]아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.25분

MS:MH^+ 511

실시예 54

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-(4-[2-(트리플루오로메틸)벤질]아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.52 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.95분

MS:MH^+ 565

실시예 55

시스-3-{4-[(2-클로로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.38 (m, 6H), 6.74 (d, 2H), 6.55 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.43분

MS:MH^+ 531

실시예 56

시스-3-{4-[(2-브로모벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 6.70 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.76분

MS:MH^+ 576

실시예 57

시스-3-{4-[(2-에톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.42 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (t, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.71분

MS:MH^+ 541

실시예 58

시스-3-(4-[2-(디플루오로메톡시)벤질]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.33 (m, 7H), 6.83 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 4.76(m, 1H), 4.38 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.25분

MS:MH^+ 563

실시예 59

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]--3-(4-[2-(트리플루오로메톡시)벤질]아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 6.73 (d, 2H), 6.64 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.33분

MS:MH^+ 581

실시예 60

시스-2-[2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페녹시-1-에탄올 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.42 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.08분

MS:MH^+ 557

실시예 61

시스-2[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]벤조니트릴 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.73 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.72분

MS:MH^+ 522

실시예 62

시스-3-{4-[(2,6-디플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.17 (dd, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.38 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.59분

MS:MH^+ 533

실시예 63

시스-3-4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.29 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.38 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.36분

MS:MH^+ 549

실시예 64

시스-3-(4-[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤질]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.18 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.38 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.02분

MS:MH^+ 583

실시예 65

시스-3-{4-[(2-플루오로-6-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) 2-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드

무수테트라히드로푸란중의 3-플루오로아니솔(3.36g, 0.0266mol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, 헥산중의 n-부틸리튬 1.4M 용액(19mL, 0.0266mol)을 적가하면서 반응 혼합물을 -78℃ 미만의 온도에 유지하였다. 첨가가 끝나면, N,

N,N',N',N" -펜타메틸디에틸렌트리아민을 적가하고, -78℃에 질소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아마이드(3.89g, 0.0532mol)을 적가하고, 반응 혼합물을 서서히 가온하면서 1시간 반 동안 교반하였다. 1N 염산을 적가하여 켄칭하고, 층을 분리시켰다. 수성층을 에틸아세테이트(2x150mL)로 추가 추출하고, 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조하였다. 유기상을 감압하에 농축하고, 잔류물을 n-헵탄중에 저작하였다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 건조시켜 회색 고체의 2-플루오로-6-메톡시벤즈알데하이드(2.95g, 0.0191mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ10.31 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H).

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 5:95)R_f0.24

b) 시스-3-{4-[(2-플루오로-6-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.90 (m, 4H), 6.08 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.84분

MS:MH^+ 550

실시예 66

시스-3-{4-[(2,6-디클로로벤질)아미노]페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 6.18 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.44 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.20분

MS:MH^+ 566

실시예 67

시스-3-{4-[(2,6-디메톡시벤질)아미노]페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.75 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.01분

MS:MH^+ 557

실시예 68

시스-3-{4-[(2-플루오로-4-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) 2-플루오로-4-메톡시벤즈알데하이드

무수 테트라히드로푸란중의 3-플루오로톨루엔(2.91g, 0.0266mol)의 용액을 -78℃로 냉각하고, 헥산중의 n-부틸리튬 1.4M 용액(19mL, 0.0266mol)을 적가하면서 반응 혼합물을 -75℃ 미만의 온도에 유지하였다. 첨가가 끝나면, N,N,N',N',N"-펜타메틸디에틸렌트리아민을 적가하고, -78℃에 질소 대기하에 2시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아마이드(3.89g, 0.0532mol)을 적가하고, 반응 혼합물을 서서히 가온하면서 1시간 반 동안 교반하였다. 1N 염산을 적가하여 켄칭하고, 층을 분리시켰다. 수성층을 에틸아세테이트(2x150mL)로 추가 추출하고, 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조하였다. 유기상을 감압하에 농축하고, 잔류물을 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(5:95)을 사용하며 실리카 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 2-플루오로-4-메틸벤즈알데하이드(0.83g, 0.006mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ10.17 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 5:95) R_f0.18

b) 시스-3-{4-[(2-플루오로-4-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.58분

MS:MH^+ 529

실시예 69

시스-3-{4-[(1H-2-인돌일메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ11.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.46 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.75분

MS:MH^+ 536

실시예 70

시스-3-(4-[(1-메틸-1H-2-인돌일)메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.50 (t, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.84분

MS:MH^+ 550

실시예 71

트랜스-3-[4-(벤질아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리스말레에이트

트랜스-3-[4-(벤질아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 방법 C에 따라 제조하였다. 트랜스-3-[4-(벤질아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.215g, 0.00043mol)을 에탄올(20mL)에 용해하고, 용액을 환류하에 가열하였다. 말레산(0.151g, 0.00129mol) 용액을 한번에 첨가하고, 10분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고 건조시켰다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.34 (m, 7H),,6.74 (d, 2H), 6.16 (s, 6H), 4.65 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.57 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.09분

MS:MH^+ 497

실시예 72

트랜스-3-{4-[(2-메틸벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.74 (d, 2H), 6.42 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.44 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.24분

MS:MH^+ 511

실시예 73

트랜스-3-{4-[(2,6-디메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.75 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.15분

MS:MH^+ 557

실시예 74

트랜스-3-{4-[(2-클로로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.40 (m, 6H), 6.65 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.53분

MS:MH^+ 531

실시예 75

트랜스-3-{4-[(2-브로모벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 6.65 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.79분

MS:MH^+ 576

3-(4-아미노-페닐)-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 일반적인 환원성 알킬화 절차

3-(4-아미노-페닐)-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)의 혼합물을 무수 1,2-디클로로에탄 중에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하고, 다시 농축하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

합성 및 정제(방법 E) 후, 잔류물을 디클로로메탄(1mL)로 저작하고, 트리코넥스 컬럼(7 cm) 상에 선적하고, 디클로로메탄(5mL)로 용출하였다. 원하는 밴드(UV-검색)를 절단하고, 화합물을 디클로로메탄:메탄올:트리에틸아민(90:5:5)의 혼합물(10mL)로 추출하고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(4mL)에 현탁하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고 건조시켰다.

실시예 76

3-[4-(벤질아미노)-페닐]-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.89 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.25 (br, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.69 (d, 2H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.88분

MS:MH^+ 527

실시예 77

3-{4-[(2,6-디메톡시벤질)아미노]-페닐}-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 4.81 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.82 (s, 9H), 2.98 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.25 (br, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.69 (d, 2H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.71분

MS:MH^+ 587

실시예 78

3-{4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.21 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.25 (br, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.69 (d, 2H), 1.46 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.94분

MS:MH^+ 579

실시예 79

시스-3-4-[벤질(메틸)아미노]페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) N-벤질-N-메틸-N-페닐아민

광유(2.37g, 0.0592mol)중의 수소화나트륨 60% 분산액을 0℃의 무수 N,N-디메틸포름아마이드(200mL)중의 N-페닐-N-벤질아민(10.33g, 0.0564mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변온도로 가온하고, 45분 동안 교반하였다. 요오도메탄(7.99g, 0.0564mol)을 적가하고, 질소 분위기 하의 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(250mL) 와 물(200mL)에 분배하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(2:98)을 사용하며 실리카 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일의 N-벤질-N-메틸-N-페닐아민(4.4g, 0.0223mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 6.70 (d, 2H), 6.60 (t, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.99 (s, 3H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 5:95) R_f0.53

b) N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-메틸아민

N-벤질-N-메틸-N-페닐아민(4.41g, 0.0224mol)을 무수 디클로로메탄(150mL)에 용해하고, 2,4,4,6-테트라브로모사이클로헥사디엔-1-온(9.16g, 0.0244mol)을 30 분에 걸쳐 10개 부분으로 나누어 첨가하였다. 질소 분위기 하의 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 유기층을 수산화나트륨 0.5N 수용액(100mL), 수산화나트륨 1N 수용액(100mL), 물(120mL) 및 염수(120mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(1:99)을 사용하며 실리카 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제

하여 무색 오일의 N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-메틸아민(3.52g, 0.0127mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.27 (m, 7H), 6.65 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.99 (s, 3H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 5:95) R_f0.67

c) N-벤질-N-메틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민

N,N-디메틸포름아마이드(75mL)중의 N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-메틸아민(3.52g, 0.0128mol), 디보론 피나콜 에스테르(3.89g, 0.0153mol), [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.312g, 0.00038mol) 및 칼륨 아세테이트(3.72g, 0.038mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(120mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(2:98)을 사용하며 실리카 상 섬광크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 분획들을 농축하고, 잔류물을 n-헵탄에 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 백색 고체의 N-벤질-N-메틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(0.75g, 0.00232mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.45 (d, 2H), 7.30 (m, 5H), 6.68 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.27 (s, 12H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 5:95) R_f0.62

d) 시스-3-{4-[벤질(메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

N-벤질-N-메틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(0.076g, 0.000235mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.080g, 0.000191mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.012g, 0.00011mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.056g, 0.00045mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5mL) 및 물(3mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3-{4-[벤질(메틸)아미노]페닐}-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.069g, 0.00011 mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) 8.19 (s, 1H), (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s,3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.60분

MS:MH^+ 511

실시예 80

시스-3-{4-[벤질(에틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-에틸아민

N-벤질-N-페닐-N-에틸아민(2.25g, 0.0107mol)을 무수 디클로로메탄(80mL)에 용해하고, 2,4,4,6-테트라브로모사이클로헥사디엔-1-온(4.36g, 0.0107mol)을 20분 동안 6번으로 나누어 첨가하였다. 질소 분위기 하의 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 유기층을 수산화나트륨 0.5N 수용액(50mL), 수산화나트륨 1N 수용액(500mL), 물(70mL) 및 염수(75mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(1:99)을 사용하며 실리카 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 오일의 N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-에틸아민(3.52g, 0.0127mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.27 (m, 7H), 6.59 (d, 2H), 4.51 (s,2H), 3.46 (q, 2H), l.ll(t, 3H); TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1:99) R_f0.23

b) N-벤질-N-에틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민

N,N-디메틸포름아마이드(50mL)중의 N-벤질-N-(4-브로모페닐)-N-에틸아민(2.22g, 0.00765mol), 디보론 피나콜 에스테르(2.33g, 0.00919mol), [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.188g, 0.00023mol) 및 칼륨 아세테이트(2.25g, 0.023mol)의 혼합물을 질소 대기하에 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물에 디클로로메탄(100mL)을 첨가하고, 결과 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 이동상으로 에틸 아세테이트/n-헵탄(3:97)을 사용하며 실리카 상 섬광크로마토그래피에 의해 정제하였다. 얻어진 분획들을 농축하고, 잔류물을 n-헵탄에 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 백색 고체의 N-벤질-N-에틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(0.24g, 0.000712mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.42 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), b.63 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.48 (q, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.09 (t, 3H);

TLC (에틸 아세테이트/헵탄 1;99) R_f0.14.

c) 시스-3-{4-[벤질(에틸)아미노]페닐}-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

N-벤질-N-에틸-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민(0.065g, 0.000193mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.071g, 0.000161mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.011g, 0.00001mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.056g, 0.00045mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5mL) 및 물(3mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 16 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3-{4-[벤질(에틸)아미노]페닐}-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.049g, 0.000076mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.55 (q, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H),1.58 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.47분

MS:MH^+ 525

실시예 81

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐아세트아마이드 디아세테이트

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.255g, 0.00063mol) 및 페닐아세틸 클로라이드(0.102g, 0.00066mol)을 무수 디클로로메탄(20mL)에 용해하고, 결과 혼합물을 질소 대기하에 5분 동안 주변 온도에서 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.097g, 0.00076mol)을 적가하고, 16시간 동안 교반하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액(25mL)으로 세척하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐아세트아마이드 디아세테이트(0.250g, 0.000388mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 11.86분

MS:MH^+ 525

실시예 82

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-[4-(펜에틸아미노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐아세트아마이드 디아세테이트(0.200g, 0.00031mol)을 무수 테트라히드로푸란(15mL)에 현탁하고, 현탁액을 0℃로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.177g, 0.00416mol)을 한번에 첨가하였다. 결과 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 질소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 물을 적가하여 켄칭하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-[4-(펜에틸아미노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.039g, 0.0000619mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.07 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.5-2 1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.03분

MS:MH^+ 511

실시예 83

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐프로판아마이드 디아세테이트

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.250g, 0.000616mol) 및 페닐프로파노일 클로라이드(0.109g, 0.000646mol)을 무수 디클로로메탄(20mL)에 용해하고, 결과 혼합물을 질소 대기하에 5분 동안 주변 온도에서 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.095g, 0.00074mol)을 적가하고, 16시간 동안 교반하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액(25mL)으로 세척하고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐프로판아마이드 디아세테이트(0.225g, 0.00034mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO$_6$, 400MHz) δ 10.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.67 (m 2H), 2.5-2.1 (br,13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.57분

MS:MH^+ 539

실시예 84

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(3-페닐프로필)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-페닐프로판아마이드 디아세테이트(0.090g, 0.000167mol)을 무수 테트라히드로푸란(5mL)에 현탁하고, 현탁액을 0℃로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.01g, 0.00025mol)을 한번에 첨가하였다. 결과 혼합물을 주변 온도로 가온하고, 질소 대기하에 18시간 동안 교반하였다. 물을 적가하여 켄칭하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1% 암모늄 아세테이트 25분, 21mL/min)에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(3-페닐프로필)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.037g, 0.000057mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.29 (m, 7H), 6.70 (d, 2H), 6.02 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (m, 8H), 1.68 (m, 2H),1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.84분

MS:MH^+ 525

중간체 A

3-(벤질옥시)페닐보론산

-78℃에서 THF(10mL)중의 3-벤질옥소브로모벤젠(0.590g, 2.24mmol, 1당량)의 혼합물에 n-부틸리튬(헥산중의 1.6M 용액2.9mL, 4.7mmol, 2.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반한 후, 트리이소프로필보레이트(0.77mL, 3.4mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반하고, 2시간 동안 주변온도로 가온하였다. HCl(2.5M, 10mL)을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 Et_2O(50mL)로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 $MsSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 잔류물을 헵탄(100mL)로부터 저작하고, 침전물을 여과에 의해 수거하여 엷은 자주색 고체의 3-(벤질옥시)페닐보론산(0.111g, 0.486mmol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.00 (2H, bs), 7.02-7.46 (9H, m), 및 5.09 (2H, s).

중간체 B

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀

에탄올(50mL)중의 3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.47g, 6.41mmol, 1당량), Pd 블랙(0.341g, 3.20mmol, 0.5 당량) 및 포름산 암모늄(2.02g, 32 mmol, 5 당량)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 결과 고체를 EtOH(300mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 엷은 황색 고체를 수득하고, 이를 CH_2Cl_2(200mL)로 세척하여 백색 고체의 4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(1.89g, 6.4mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.22 (1H, s), 7.45 (2H, d, J= 8.5 Hz), 6.92 (2H, d, J= 8.5 Hz), 5.17-5.24 (1H, m), 2.01-2.10 (4H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 1.67-1.70 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.13분

MS:MH^+ 296

중간체 C

3급-부틸 N-(3-브로모페닐)카르바메이트

CH_2Cl_2(75mL)중의 di-t-부틸디카르보네이트(9mL, 39mmol, 1.3당량)의 0℃ 혼합물에 CH_2Cl_2(75mL)중의 3-브로모아니린(3.3mL, 30mmol, 1당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 서서히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)과 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 유기층을 부닐하고, 수성층을 EtOAc(100mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농추가여 적색 오일을 수득하였다. 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제 3% EtOAc/헵탄 1l 및 5% EtOAc/헵탄 1l)에 의해 정제하여 3급-부틸 N-(3-브로모페닐)카르바메이트(9.0g, 33mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 9.54 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 및 1.47 (9H, s).

중간체 D

3급-부틸 N-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트

DMF(150mL)중의 3급-부틸 N-(3-브로모페닐)카르바메이트(8.19g, 30.1 mmol, 1당량), PdCl2(에??)2(0.675 g, 0.90mmol, 0.03당량), 디보론피나콜 에스테르(9.17g, 36.1mmol, 1.2 당량) 및 칼륨 아세테이트(8.86g, 90.3 mol, 3.0당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2(100mL)에 용해하고, 결과 고체를 CH_2Cl_2(100mL) 및 Et2O(100mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5% EtOAc/헵탄 1l)에 의해 정제하여 3급-부틸 N-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(6.77g, 21.2mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 9.30 (lH, s), 7.85 (lH, s), 7.45-7.50 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 1.47 (9H, s) 및 1.29(12H, s).

중간체 E

시스-3급-부틸 N-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트

물(13mL) 및 DME(18mL) 중에서 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.89g, 4.28mmol, 1당량), 3급-부틸 N-[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(1.64g, 5.14mmol, 1.2당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.271g, 0.257mmol, 0.06당량), 및 탄산나트륨 일수화물(1.28g, 10.3mmol, 2.4당량)의 혼합물을 85℃로 14시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하였다. 중탄산나트륨 포화수용액(15mL)을 첨가하고, 수성츠을 에틸 아세테이트(30mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 엷은 황색 고체를 수득하였다. 실리카 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 디클로로메탄/트리에틸아민/메탄올(95:4:1))에 의해 정제하여 백색 고체의 시스-3급-부틸 N-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트(1.76g, 3.47mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR(d_6DMSO, 400MHz): δH 9.55 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.40-7.52 (2H, m), 7.24 (1H, d, J= 7.5 Hz), 4.79-4.81 (1H, m), 2.05-2.44 (llH, m), 2.14 (3H, s), 1.54-1.70 (6H, m), 1.49 (9H, s).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.61분.

중간체 F

시스-3-(3-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-3급-부틸 N-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)카르바메이트(1.7g, 3.3mmol, 1당량) 및 디클로로메탄(40mL)의 혼합물을 0℃로 냉각하고, 트리플루오로아세트산(10.5mL, 137mmol, 41당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온으로 가온하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2(50mL)와 물(50mL)에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 중탄산나트륨 포화수용액(50mL)으로 처리하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여 백색 고체의 시스-3-(3-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.34g, 3.30mmol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz); δH 8.21 (1H, s), 7.17-7.21 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.72-6.74 (1H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 5.36 (2H, bs), 4.75-4.80 (1H, m), 2.22-2.51 (11H, m), 2.20 (3H, s), 2.06-2.08 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.06분

MS:MH^+ 407

중간체 G

2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴

DMF(70mL)중의 [2-(4-브로모페녹시)페닐](메틸리딘)암모늄(4.00g, 14.6mmol, 1당량), $PdCl_2(dppf)_2$(0.320g, 0.44mmol, 0.03당량), 디보론피나콜 에스테르(4.45g, 17.5mmol, 1.2당량) 및 칼륨 아세테이트(4.30g, 43.8mmol, 3.0당량)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하여 흑색 슬러지를 수득하였다. 결과 고체를 CH_2Cl_2(200mL) 및 EtOAc(200mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 진한 갈색 오일을 수득하고, 이를 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH/CH_2Cl_2 1l)에 의해 정제하여 엷은 황색 오일의 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴(2.04g, 6.35mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz); δH 7.92-7.94 (1H, m), 7.69-7.92 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.08-7.12 (3H, m), 및 1.30 (12H, s).

실시예 85

1-사이클로펜틸-3-[4-(3-메톡시페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.195g, 0.660mmol, 1당량), 3-메톡시보론산(0.240g, 1.58mmol, 2.4당량), 구리(II) 아세테이트(0.180g, 0.990mmol, 1.5당량), 및 4Å 분자체의 혼합물을 피리딘(0.27mL) 중에서 환류하에 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, CH_2Cl_2(20mL) 및 MeOH(20mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 녹색 유성 고체를 수득하고, 이를 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: CH_2Cl_2 1l, 20% MeOH/CH_2Cl_2 600mL 및 40% MeOH/CH_2Cl_2 600mL)에 의해 정제하여 황갈색 고체의 1-사이클로펜틸-3-[4-(3-메톡시페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민((0.072g, 0.179mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.23 (1H, s), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34 (1H, t, J=8.2Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 5.21-5.25 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.02-2.11 (4H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.35분

MS:MH^+ 402

실시예 86

3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

DME(100mL)중의 1-사이클로펜틸-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(5.41g, 17.1mmol, 1당량) 및 4-(벤질옥시)페닐보론산(4.87g, 21.4mmol, 1.2당량)의 혼합물에 테트라키스(트리페니포스핀)팔라듐(1.19g, 1.03mmol, 0.06당량) 및 물(54mL)중의 탄산나트륨 일수화물(5.09g, 41mmol, 2.4당량)을첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 추가로 테트라키스(트리페니포스핀)팔라듐(1.19g, 1.03mmol, 0.06당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 백색 결정성 고체(3.868g)을 여과에 의해 수거하였다. 보다 많은 생성물을 수거하기 위해, 여액을 진공중에 농축하고, 잔류물을 물(50mL)과 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(150mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 물(100mL) 및 염수(100mL)로 3회 세척하고, 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 고체(0.916g)를 수득하였다. en 고체를 합하여 고온 EtOAc로부터 재결정화하여 백색 고체의 3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.41g, 8.8mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.22 (1H, s), 7.19-7.62 (7H, m), 7.18 (2H, d, J= 6.9 Hz), 5.18-5.23 (1H, m), 5.22 (2H, s), 2.00-2.10 (4H, m), 1.87-1.89 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 15분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.05분

실시예 87

1-사이클로펜틸-3-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.151g, 0.511mmol, 1당량), 4-(플루오로페닐)보론산(0.357g, 2.55mmol, 5.0당량), 구리(II) 아세테이트(0.139g, 0.766mmol, 1.5당량), 및 4Å 분자체의 혼합물을 피리딘(0.21mL) 중에서 환류하에 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 얻어진 고체를 MeOH(20mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: CH_2Cl_2 300mL, 10% MeOH/CH_2Cl_2 400mL 및 20% MeOH/CH_2Cl_2 400mL)에 의해 정제하여 적색 오일을 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300Å, 25㎝; 50%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 추가 정제하였다. 용매를 진공중에 제거하여 백색 고체의 1-사이클로펜틸-3-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.010g, 0.025mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($d_6$$CDCl_3$, 400MHz): δH 8.37 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.26 (6H, m), 5.59 (2H, bs), 5.27-5.35 (1H, m), 2.09-2.21 (4H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.63분

MS:MH^+ 390

실시예 88

1-사이클로펜틸-3-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.170g, 0.576mmol, 1당량), 3-(트리플루오로메틸페닐)보론산(0.328g, 1.73mmol, 3.0당량), 구리(II) 아세테이트(0.108g, 0.594mmol, 1.0당량), 및 4Å 분자체의 혼합물을 피리딘(0.23mL) 및 디클로로에탄(5.8mL) 중에서 환류하에 16시간 동안 가열하였다. 추가로 분자체 및 3-(트리플루오로메틸페닐)보론산(0.250g, 2.3당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 54시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 얻어진 고체를 MeOH(20mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과

하여 제거하였다. 여액을 농축하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 헵탄 40mL, 10% 에틸아세테이트/헵탄 400mL, 20% 에틸아세테이트/헵탄 400mL 및 50% 에틸아세테이트/헵탄 400mL)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 제조용 RP-LCMS(Gilson-Micromass C18, 5㎛, 130Å, 21㎝; 0%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 9분, 25mL/min)에 의해 추가 정제하고, 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조하여 밝은 갈색 고체의 1-사이클로펜틸-3-4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.017g, 0.039mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.29 (1H, s), 7.68-7.74 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.24 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.7 (2H, bs), 5.20-5.28 (1H, m), 2.03-2.11 (4H, m), 1.90-1.91 (2H, m), 1.68-1.70 (2H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.72분

MS:MH^+ 440

실시예 89

1-사이클로펜틸-3-[4-(3-니트로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.202g, 0.684mmol, 1당량), 3-니트로페닐보론산(0.571g, 3.42mmol, 5.0당량), 구리(II) 아세테이트(0.186g, 1.02mmol, 1.5당량), 및 4Å 분자체의 혼합물을 피리딘(0.28mL) 및 디클로로에탄(6.8mL) 중에서 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변온도로 냉각하였다. 잔류물에 디클로로메탄(25mL)을 첨가하고, 얻어진 고체를 MeOH(20mL)를 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 갈색 액체를 수득하고, 이를 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 헵탄 40mL, 10% 에틸아세테이트/헵탄 400mL, 20% 에틸아세테이트/헵탄 400mL 및 메탄올 800mL)에 의해 정제하여 적색 오일을 수득하고, 이를 제조용 RP-LCMS(Gilson-Micromass C18, 5㎛, 130Å, 21㎝; 0%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 9분, 25mL/min)에 의해 추가 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조하여 엷은 황색 고체의 1-사이클로펜틸-3-[4-(3-니트로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.034g, 0.081mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.22 (1H, s), 7.28-7.74 (6H, m), 7.18 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.7 (2H, bs), 5.13-5.26 (1H, m), 2.02-2.10 (4H, m), 1.89-1.91 (2H, m), 1.68-1.70 (2H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 19.98분

MS:MH^+ 417

실시예 90

1-사이클로펜틸-3-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.100g, 0.339mmol, 1당량), 4-트리플루오로메톡시페닐보론산(0.349g, 1.69mmol, 5.0당량), 구리(II) 아세테이트(0.92g, 0.51mmol, 1.5당량), 및 4Å 분자체의 혼합물을 피리딘(0.12mL) 및 디클로로에탄(3.4mL) 중에서 환류하에 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼

합물을 주변온도로 냉각하였다. 잔류물에 디클로로메탄(25mL)을 첨가하고, 얻어진 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하였다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300Å, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조하여 백색 고체의 1-사이클로펜틸-3-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.020g, 0.044mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6CDC1$_3$, 400MHz): δH 8.53 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07-7.26 (6H, m), 5.55 (2H, bs), 5.28-5.36 (1H, m), 2.16-2.21 (4H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 16.33분

MS:MH$^+$ 456

실시예 91

1-사이클로펜틸-3-4-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

1-사이클로펜틸-3-4-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민에 대해 기재한 절차를 이용하여 1-사이클로펜틸-3-4-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체(0.008g, 0.018mmol)로 제조하였다.

^{1}H NMR (d_6CDCl$_3$, 400MHz): δH 8.34 (1H, s), 7.60-7.73 (4H, m), 7.05-7.32 (4H, m), 5.89 (2H, bs), 5,27-5.34 (1H, m), 2.17-2.21 (4H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 15.77분

MS:MH$^+$ 440

실시예 92

3-[3-(벤질옥시)페닐]-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

DME(6mL)중의 1-사이클로펜틸-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.200g, 0.631mmol, 1당량) 및 3-(벤질옥시)페닐보론산(0.110g, 0.487밀리모, 1.0당량)의 혼합물에 테트라키스(트리페니포스핀)팔라듐(0.044g, 0.038mmol, 0.07당량) 및 물(2mL)중의 탄산나트륨 일수화물(0.187g, 1.51mmol, 2.4당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열하로나서, 주변온도로 냉각하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 물(50mL)과 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상 건조하고, 여과하고, 농축하여 적황색 유성 고체를 수득하였다. 고온 EtOAc로부터 재결정화하여 적황색 고체를 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300Å, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체의 3-[3-(벤질옥시)페닐]-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.023g, 0.060mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6CDCl$_3$, 400MHz): δH 8.34 (1H, s), 7.27-7.46 (8H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 5.63 (2H, bs), 5.31 (1H, quint, J=7.6 Hz), 5.16 (2H, s), 2.15-2.20 (4H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 1.72-1.75 (2H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 14.00분

MS:MH^+ 386

실시예 93-99

[치환(메틸아미노]페닐-피라졸로피리미딘의 합성을 위한 일반적인 절차는 다음과 같다.

디클로로에탄중의 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 0.10M 용액에 치환된 벤즈알데하이드 1.5당량, 빙초산 3.8당량 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 3.5 당량을 첨가하였다. 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 3.3당량을 첨가하였다(필요한 경우). 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 디클로로에탄(5mL)으로 희석하고, 중탄산나트륨 포화수용액(5mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 (10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300Å, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

상기 절차에 의해 합성된 화합물은 다음과 같다.

실시예 93

시스-3-{4-[(3-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염, HPLC Rt 13.25분, M+ 515.3

실시예 94

시스-3-{4-[(2-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염, HPLC Rt 13.24분, M+ 515.3

실시예 95

시스-3-{4-[(4-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트염, HPLC Rt 13.08분, M+ 527.3

실시예 96

시스-3-{4-[(3-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염, HPLC Rt 13.12분, M+ 527.3

실시예 97

시스-3-{4-[(4-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염, HPLC Rt 13.35분, M+ 515.3

실시예 98

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-4-[(3-피리딜메틸)아미노]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, HPLC Rt 10.19분, M+ 498.5

실시예 99

시스-3-{4-[(2-메톡시벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, HPLC Rt 13.57분, M+ 527.4

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min)

실시예 100

시스-3-[3-(벤질아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염

디클로로에탄(2mL)중의 시스-3-(3-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.104g, 0.256mmol, 1당량)의 용액에, 벤즈알데하이드(0.03mL, 0.282mmol, 1.1당량), 빙초산(0.06mL, 1.0mmol, 3.9당량) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.212g, 1.0mmol, 3.9당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화수용액(5mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2(15mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 오일을 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300Å, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 2회 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체의 시스-3-[3-(벤질아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리아세테이트염(0.023g, 0.046mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.21 (1H, s), 7.40 (4H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 6.88 (1H, s), 6.78 (1H, d, J= 7.7 Hz), 6.67-6.69 (1H, m), 6.56-6.58 (1H, m), 4.75-4.79 (1H, m), 4.32 (2H, d, J= 5.8 Hz), 2.21-2.49 (11H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-2.14 (2H, m), 1.89 (9H, s), 1.54-1.68 (4H, m).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 15분 동안 5%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.04분

MS:MH^+ 497

실시예 101

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.29g, 5.19mmol, 1당량), 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]벤조니트릴(2.0g, 6.2mmol, 1.2당량), 테트라키스(트리페니포스핀)팔라듐(0.329g, 0.311mmol, 0.06당량), DME(21mL)의 혼합물 및 물(16mL)중의 탄산나트륨 일수화물(1.54g, 12.5mmol, 2.4당량)을 60시간 동안 85℃로 가열하였다. 추가로 테트라키스(트리페니포스핀)팔라듐(0.100g, 0.02당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃에서 6.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 중탄산나트륨 포화수용액(25mL)와 EtOAc(25mL)에 분배하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 Et2O에 저작하고, 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5% MeOH/CH_2Cl_2 1l, 10% MeOH/CH_2Cl_2 1l, 20% MeOH/CH_2Cl_2 1l 및 25% MeOH/CH_2Cl_2 1l)에 의해 정제하여 엷은 황색 고체의 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(1.79g, 3.52mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMS0, 400MHz): δH 8.24 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.68-7.73 (3H, m), 7.31-7.34 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.78-4.83 (1H, m), 2.21-2.51 (11H, m), 2.19 (3H, s), 2.05-2.08 (2H, m), 1.56-1.71 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.16분

MS:MH^+ 509

실시예 102

시스-2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드 트리아세테이트염

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.111g, 0.218mol, 1당량), 25% 수산화나트륨 수용액(1mL) 및 디옥산(1mL)중의 30% H_2O_2 (1mL)의 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 가열하였다. 추가로 30% H_2O_2 (1mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, CH_2Cl_2 (15mL)로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 감압하에 제거하여 엷은 황색 고체를 수득하고 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300A, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 회색 고체의 시스-2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈아마이드 트리아세테이트염(0.020g, 0.038mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.64 (3H, d, J=6.7 Hz), 7.56 (lH, s), 7.48 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.7 Hz), 4.76-4.82 (1H, m), 2.20-2.50 (llH, m), 2.14 (3H, s), 2.04-2.08 (2H, m), 1.89 (9H, s), 1.58-1.70 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 10.79분

MS:MH^+ 527

실시예 103

시스-3-4-[2-(아미노메틸)페녹시]페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

THF(2mL)중의 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.097g, 0.19mmol, 1당량) 및 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.036g, 0.95mmol, 5당량)의 혼합물을 66℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 빙수(30mL)와 CH_2Cl_2 (50mL)에 분배하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 고체를 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300A, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체의 시스-3-4-[2-(아미노메틸)페녹시]페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.078g, 0.152mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.22 (1H, s), 7.57-7.64 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.76-4.81 (1H, m), 3.74 (2H, s), 2.20-2.51 (11H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-2.08 (2H, m), 1.57-1.70 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.85분

MS:MH^+ 513

실시예 104

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-4-[2-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트염

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤조니트릴(0.070g, 0.14mmol, 1당량) 및 아지도트리부틸 틴(0.8mL, 2.4mmol, 17당량)의 혼합물을 85℃에서 80시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(15mL)로 희석하였다. 얻어진 침전물을 여과에 의해 수거하여 베이지색 고체를 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300A, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층을 중탄산나트륨 포화수용액(10mL)으로 처리하여 잔류 아세트산을 제거하였다. 수성층 혼합물을 CH_2Cl_2(25mL)로 추출하고, 유기 추출물을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-4-[2-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)페녹시]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트염(0.009g, 0.016mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.20 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 4.73-4.80 (1H, m), 2.23-2.34 (11H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-2.07 (2H, m), 1.68 (6H, s), 1.56-1.65 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 10.86분

MS:MH^+ 552

실시예 105

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-[4-(2-니트로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트염

4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(0.200g, 0.491mmol, 1당량) 및 디옥산(4.9mL)중의 수소화나트륨(0.020g, 0.49mmol, 1당량)의 혼합물을 주변 온도에서 20분 동안 교반하였다. 2-플루오로벤젠(0.06mL, 0.06mmol, 1.1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 추가 수소화나트륨(0.010g, 0.24mmol, 0.5당량) 및 2-플루오로니트로벤젠(0.02mL, 0.2mmol, 0.4당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 얻어진 고체는 CH_2Cl_2(10mL) 및 EtOAc(10mL)에 의해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 황색 반고체를 수득하고, 이를 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8㎛, 300A, 25㎝; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층을 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체의 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-[4-(2-니트로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트염(0.023g, 0.043mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.23 (lH, s), 8.10 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.68-7.73 (3H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.7 Hz), 4.76-4.82 (1H, m), 2.26-2.51 (llH, m), 2.24 (3H, s), 2.17-2.21 (2H, m), 2.05 (6H, s), 1.56-1.71 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 13.09분

실시예 106

시스-3-[4-(2-아미노페녹시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

에탄올(1mL)중의 시스-1-[4-(4-메틸피페리자노)사이클로헥실]-3-[4-(2-니트로페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.059g, 0.091mmol, 1당량), 빙초산(0.03mL, 0.5mmol, 5당량) 및 10% 탄소상 팔라듐(0.024g, 0.4wt/wt 당량)의 혼합물을 주변 온도에서 H_2 대기 하에 16시간 동안 교반하였다. 고체를 CH_2Cl_2 (10mL)에 의해 여과하여 제거하고, 여액을 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 잔류물을 제조용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300A, 25cm; 10%-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 진공중에 제거하고, 수성층 혼합물을 동결건조시켜 회색 고체의 시스-3-[4-(2-아미노페녹시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.018g, 0.036mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz): δH 8.22 (1H, s), 7.59 (2H, d, J= 8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.85-6.98 (3H, m), 6.58-6.61 (1H, m), 4.93 (2H, bs), 4.78-4.80 (1H, m), 2.20-2.50 (11H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-2.09 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12.00분

MS:MH^+ 499

실시예 107

[2-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-5-페녹시페닐]메탄올

a) (2-브로모-5-페녹시페닐)메탄올

무수 아세토니트릴중의 3-페녹시페닐 메탄올(4.0g, 0.020mol)의 용액에 1-브로모-2,5-피롤리딘디온(3.73g, 0.021mol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하의 실온에서 1시간 반동안 교반하였다. 테트라클로로메탄(100mL)를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하여, 잔류물을 수득하고, 이 잔류물은 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)를 사용하며 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-브로모-5-페녹시페닐)메탄올(4.7g, 0.017mol)을 수득하였다. RP-HPLC(Hypercil C18, 5μm, 250x4.6mm; 10분 동안 25%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 11.7분

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:5) Rf 0.18

b) 5-페녹시-1,3-디히드로-2,1-벤족사보롤-1-올

n-헥산중의 n-부틸 리튬 용액(2.24M, 8.6mL, 0.019mol)을 질소 분위기 하의 -78℃에서 무수 테트라히드로푸란(50mL)중의 (2-브로모-5-페녹시페닐)메탄올(2.21g, 0.0079mol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분간 교반한 후, -25℃에서 20분간 교반하였다. 반응을 -50℃로 냉각시키고, 트리이소프로필코레이트(4.075g, 0.0216mol)을 서서히 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 1N 염산(20mL) 수용액을 첨가하여 pH를 5로하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸에테르(3x40mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 물(60mL) 및 염수(60mL)로 세척하고, 황산나트륨상 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)과 에틸아세테이트/n-헵탄(1:4)를 사용하며 실리카 상 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-페녹시-1,3-디히드로-2,1-벤족사보롤-1-올(1.3g, 0.0068mol)을 수득하였다.

RP-HPLC(Hypercil C18, 5μm, 250x4.6mm; 10분 동안 25%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 10.8min

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:2) Rf 0.24

c) [2-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-5-페녹시페닐]메탄올

시스-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.36g, 0.0011mol), 5-페녹시-1,3-디히드로-2,1-벤족사보롤-1-올(0.30g, 0.0013mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.077g, 0.000067mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.34g, 0.0028mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(7mL) 및 물(5mL)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 17 시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화수용액(20mL)와 에틸 아세테이트(20mL)에 분배하였다. 수성층을 에틸아세테이트(3x20mL)로 추출하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트(15mL)를 잔류물을 첨가하여 백색 침전물을 형성하였다. 고체를 여과하고, 아세톤(2x15mL) 및 디클로로메탄(1x15mL)으로 세척하여 [2-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-5-페녹시페닐]메탄올(0.267g, 0.00067mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.00 (m, 1H); 5.28 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 2.08 (br, 2H), 1.98 (br, 2H), 1.86 (br, 2H), 1.68 (br, 2H).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 250x4.6mm; 10분 동안 25%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 10.5분

MS:MH^+ 402

실시예 108

시스-1-(아미노메틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀 말레에이트

a) 시스-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

메틸 술폭사이트(4mL)중의 트리메틸 술폭소늄 요오다이드(0.33g, 0.0015mol) 및 수소화나트륨(오일중의 60%, 0.055g, 0.00138mol)의 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10℃로 냉각하고, 메틸술폭사이드(2mL)중의 4-[4-아미노-4-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(0.5g, 0.00125mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하의 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염화암모늄 포화수용액(20mL) 및 디클로로메탄에 분배하고, 수성층을 디클로로메탄(3x20mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 시스-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.527g, 0.00125mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.25 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 4.90 (br, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.17 (br, 4H), 1.97 (br, 2H), 1.32 (br, 2H).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 250x4.6mm; 10분 동안 25%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 11.7분

MS:MH^+ 413

b) 시스-1-(아미노메틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀 말레에이트

암모니아(메탄올중의 2M, 15mL)중의 시스-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.62g, 0.0015mol) 및 이소프로판올(15mL)중의 20% N,N-디메틸포름아마이드 용액을 감압 용기내에서 65℃에서 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 이동상으로 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:5:93) 및 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:8:90)을 사용하며 실리카겔 상 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-1-(아미노메틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀(0.11g, 0.00026mol)을 수득하였다. 이 화합물을 40℃의 에틸아세테이트(10mL) 중에 용해하고, 예비 가열한 에틸 아세테이트(2mL)중의 말레산(0.060g, 0.000512 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 40℃에서 가열하고, 주변 온도로 냉각하고, 여과에 의해 침전물을 수거하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 시스-1-(아미노메틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀 말레에이트(0.140g, 0.00026mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.24 (s, 1H), 7.73 (br, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.01 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.70 (br, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.36 (br, 2H), 1.76 (br, 4H), 1.58 (br,2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 8.9분

MS:MH^+ 431

실시예 109

시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀 말레이트

a) 시스-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-히드로사이클로헥실}메틸 시아나이드

시스-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(4.4g, 0.011mol) 및 리튬 퍼콜레이트(1.7g, 0.016mol)의 혼합물에 아세토니트릴(600ml)중의 칼륨 시아나이드(1.04g, 0.016mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 혼합물을 물(200ml)로 희석하고, 디에틸 에테르(2x300ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 밤새 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 시스-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-히드로사이클로헥실}메틸 시아나이드(4.30g, 0.0098mol)을 수득하였다. RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 10.4min.

MS:MH^+ 441

b) 시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사놀 말레에이트

메탄올(100mL) 및 수산화암모늄(5mL) 중의 시스-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-히드로사이클로헥실}메틸 시아나이드(3.4g, 0.0077mol)에 Raney ™ 니켈(물 중의 50% 슬러리, 3mL)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 대기(1atm) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공중에 제거하여 미정제 시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-사이클로헥사놀(1.82g, 0.0041mol)을 수득하였다. 미정제 시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-사이클로헥사놀 0.8g을 이동상으로 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:3:95) 및 이어서 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:12:86)을 사용하며 실라카겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-사이클로헥사놀(0.423g, 0.00095mol)을 수득하였다. 이 화합물을 40℃의 에틸아세테이트(40mL)에 용해하고, 에틸아세테이트(5mL)중의 말레산(0.13g, 0.0014mol)의 예비가열한 용액을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 10분동안 가열하고, 주변 온도로 냉각하고, 침전물을 여과에 의해 수거하고, 에틸아세테이트로 세척하고, 건조시켜 시스-1-(2-아미노에틸)-4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-사이클로헥사놀 말레에이트(0.186g, 0.00033mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (br, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 6.01 (s, 2H), 4.73 (br, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.92 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 1.72 (br, 6H), 1.54 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.1min.

MS: MH^+ 445

c) 시스-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-히드록시사이클로헥실}아세트아마이드

메틸 술폭사이드(20mL)중의 시스-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥실}메틸 시아나이드(0.972g, 0.0022mol) 및 탄산칼륨(1.28g, 0.00093mol)의 혼합물에 20℃의 30% 과산화수소 수용액(3mL)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온엣 18시간 동안 교반하였다. 반응 플라스크를 아이스베쓰에 보관하고, 빙수(20ml)를 반응 혼합물에 서서히 부었다. 혼합물을 에틸아세테이트(2x30ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상 건조시켰다. 용매를 진공중에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(8mL)로 저작하고, 고체를 여과하여, 시스-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-히드록시사이클로헥실}아세트아마이드(0.542g, 0.0012mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.24 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.16 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.65 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.70 (br, 6H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.6min.

MS:MH^+ 459

실시예 110

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) 3급-부틸-3-히드록시-1-아제탄카복실레이트

1-벤즈히드릴-3-아제타놀(7.5g, 0.031mol) 및 디-3급-부틸 디카르보네이트(10.3g, 0.047mol)의 혼합물에 에틸 아세테이트(200mL) 중의 20% 탄소상 수산화팔라듐(1.0g)을 첨가하였다. 혼합물을 Parr-수소화 장치를 이용하여 실온에서 수소하에 20시간 동안 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄 후 메탄올/디클로로메탄(5:95)을 사용하며 실리카겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸-3-히드록시-1-아제탄카복실레이트(5.015g, 0.029mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (Chloroform-d, 400MHz) δ4.59 (m, lH), 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.55 (br, 1H), 1.50 (s, 9H).

TLC(메탄올/디클로로메탄=2:98) Rf 0.13

b) 3급-부틸-3-[(메틸술포닐)옥시]-1-아제탄카복실레이트

무수 피리딘(50mL)중의 3급-부틸-3-히드록시-1-아제탄카복실레이트(4.0g, 0.023mol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드(5.3g, 0.046mol)을 질소 대기하에 -20℃에서 첨가하였다. 황색 불균일 혼합물을 -20℃ 내지 -30℃에서 1시간 동안 교반하고, 0℃ 내지 -5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(50mL)에 부었다. 물층을 에틸아세테이트(2x50mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(1x50mL), 5% 시트르산(4x50mL), 물(1x50mL), 중탄산나트륨 포화용액(1x50mL) 및 염수(1x50mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 갈색 오일의 3급-부틸-3-[(메틸술포닐)옥시]-1-아제탄카복실레이트(4.85g, 0.019mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (Chloroform-d, 400MHz) δ5.19 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

TLC(메탄올/디클로로메탄=2:98) Rf 0.28

c) 3급-부틸-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제탄카복실레이트

무수 N,N-디메틸포름아미드(30mL)중의 3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 0.0033mol) 및 탄산세슘(2.14g, 0.0066mol)의 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드(20mL)중의 3급-부틸-3-[(메틸술포닐)옥시]-1-아제탄카복실레이트(1.66g, 0.0066mol)을 질소 대기하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(50mL)에 부었다. 물층을 에틸아세테이트(3x50mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(1x70mL) 및 염수(1x70mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄 후 메탄올/디클로로메탄(5:95)을 사용하며 실리카겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제탄카복실레이트(0.81g, 0.0018mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.25 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.70 (br, 1H), 4.35 (br, 4H), 1.39 (s, 9H).

RP-HPLC(Hypercil C18, 5㎛, 250x4.6mm; 10분 동안 25%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 12분

MS:MH^+ 459

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디클로로메탄(5mL)중의 3급-부틸-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제탄카복실레이트(0.81g, 0.0018mol)의 용액에 질소 대기하에 0℃에서 디클로로메탄(10mL)중의 트리플루오로아세트산20% 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 5N 수산화나트륨 수용액을 0℃에서 잔류물에 첨가하여 pH 11로 조정하였다. 물층을 에틸아세테이트(2x30mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(1x60mL) 및 염수(1x60mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.44g, 0.0012mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.28 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.05 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 8.8min.

MS:MH^+ 359

일반적인 절차

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 알킬화

실온에서 무수 아세토니트릴중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol, 1당량) 및 탄산칼륨(0.0058g, 0.00042mol, 3당량)의 혼합물에 대응하는 알킬 브로마이드(0.00014mol, 1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(3mL)에 요애하고, 물(2mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 RP-HPLC(Hypercil C18, 8㎛, 250x21.1mm; 35분 동안 5%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 대응하는 알킬 아제티딘을 수득하였다.

실시예 111

a) 알킬 브로마이드: 2-브로모-1-에탄올

2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-1-에탄올

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 5.41 (m, 1H), 4.69 (br, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.62 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.0min.

MS:MH^+ 403

실시예 112

b) 알킬 브로마이드: 2-브로모에틸 메틸 에테르

1-[1-(2-메톡시에틸)-3-아제타닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.09 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.08 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.6min.

MS:MH^+ 417

실시예 113

c) 알킬 브로마이드: 1-브로모-2-(2-메톡시에톡시)에탄

1-{1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-3-아제타닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.24 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 5.41 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.44 (br, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.69 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.6min.

MS:MH^+ 461

실시예 114

1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-3-아제타닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디클로로에탄(2.5mL)중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.6g, 0.00017mol), 1-메틸-4-피페리디논(0.057g, 0.0005mol) 및 아세트산(0.03g, 0.0005mol)의 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 1시간 반동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.072g, 0.00034mol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 질소 대기하에 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 이동상으로 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:15:83)을 사용하며 실리카겔에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-3-아제타닐]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.029g, 0.000064mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (Chloroform-d, 400MHz) δ8.38 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.57 (br, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.83 (br, 2H), 2.40 (br, 3H), 2.00 (br, 1H), 1.78 (br, 4H), 1.46 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.6min.

MS:MH^+ 456

실시예 115

1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-3-아제타닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디클로로에탄(2.5mL)중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.6g, 0.00017mol), 1-메틸-1H-2-이미다졸카복실산(0.056g, 0.0005mol) 및 아세트산(0.03g, 0.0005mol)의 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 1시간 반동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.072g, 0.00034mol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 질소 대기하에 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 RP-HPLC(Hypercil C18, 8㎛, 250x21.1mm; 25분 동안 5%-100% 0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 21mL/min)에 의해 정제하여 1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-3-아제타닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.020g, 0.000044mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d, 400MHz) δ8.35 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (d, 3H), 7.18 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.59 (m, 3H), 3.93 (m, 6H), 3.85 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.5min.

MS:MH^+ 453

실시예 116

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-아제타닐}-1-에타논

실온에서 무수 N,N-디메틸포름아미드(1mL)중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.020g, 0.000056mol) 및 탄산칼륨(0.016g, 0.00012mol)의 혼합물에 무수 아세트산(0.009g, 0.000084mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 5㎛, 100x20nm; 7.5분 동안 20% 내지 85% 0.05M 암모늄 아세테이트로 용출, 251mL/min)에 의해 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]1-아제타닐}-1-에타논(0.014g, 0.000035mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.27 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.17(m, 5H), 5.72 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 1 84 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 10분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) Rt 9.9min.

MS:MH^+ 401

실시예 117

시스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올

a) 3-프로필리덴사이클로부틸 메탄설포네이트

피리딘(5mL)중의 3-프로필리덴-1-사이클로부탄올(0.344g, 0.00307mol) 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드(0.422g, 0.00369mol)을 적가하고 온도를 2℃이하로 유지시켰다. 혼합물을 2시간동안 교반시킨 후, 얼음물(15mL)에 붓고 에틸 에테르(2 x 10mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(3 x 10mL)로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하여 3-프로필리덴사이클로부틸 메탄설포네이트(0.492g, 0.0

0221mol)를 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ5.25-5.29(m,1H), 4.98-5.04(m,1H), 3.17(s,3H), 2.98-3.16(m,2H), 2.78-2.96(m,2H), 1.86-1.91(m,2H), 0.91(t,3H).

b) 3-(4-페녹시페닐)-1-(3-프로필리덴사이클로부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

N,N-디메틸포름아마이드(20mL)중의 3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.743g, 0.00245mol) 용액을 70℃에서 3일동안 3-프로필리덴사이클로부틸 메탄설포네이트(0.699g, 0.00367mol) 및 탄산 세슘(0.866g, 0.00367mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 15mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(2 x 20mL) 및 염수(20mL)로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(98:2)를 사용하여 실리카상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 3-(4-페녹시페닐)-1-(3-프로필리덴사이클로부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.655g, 0.00165mol)을 황갈색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.25(s,1H), 7.69(d,2H), 7.44(t,2H), 7.10-7.19(m,5H), 5.35-5.40(m,1H), 5.38-5.33(m,1H), 3.09-3.38(m,4H), 1.90-1.97(m,2H), 0.96(t,3H);

MS : MH^+ 398

TLC(디클로로메탄/메탄올 95 : 5) R_f0.52.

c) 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부타논

디클로로메탄(25mL)중의 3-(4-페녹시페닐)-1-(3-프로필리덴사이클로부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.156g, 0.00039mol) 용액을 -78℃로 냉각시키고 용액이 청색이 될 때까지 오존을 버블시켰다. 반응 혼합물을 5분동안 교반시키고, 청색이 없어질 때까지 질소 가스를 버블시켰다. 디메틸 설피드(0.12mL, 0.097g, 0.00157mol)를 첨가하고 혼합물을 실온으로 하였다. 용매를 진공에서 제거하여 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부타논(0.144g, 0.00038mol)을 황갈색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.29(s,1H), 7.69(d,2H), 7.44(t,2H), 7.11-7.22(m,5H), 5.61-5.66(m,1H), 3.65-3.74(m,4H);

MS : MH^+ 372;

TLC(디클로로메탄/메탄올 90 : 10) R_f0.62.

시스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올

테트라하이드로푸란(10mL) 및 무수 에탄올(5mL)중의 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부타논(0.208g, 0.00056mol) 용액을 실온에서 4시간동안 나트륨 보로하이드라이드(0.021g, 0.00056mol)과 반응시켰다. 물(5mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(3 x 15mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산 마그네슘상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(98:2)를 사용하여 실리카상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 시스 3-[4-아미노-3-(4-페

녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올(0.090g, 0.00024mol)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23(s,1H), 7.68(d,2H), 7.44(t,2H), 7.11-7.22(m,5H), 5.31(d,1H), 4.82-4.89(m,1H), 4.04-4.10(m,1H), 2.70-2.73(m,2H), 2.50-2.60(m,2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) R_t14.50분;

MS : MH^+ 374.

실시예 118

트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올

a) 트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸 4-니트로벤조에이트

테트라하이드로푸란(5mL)중의 시스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올(0.113g, 0.000302mol), 4-니트로벤조산(0.101g, 0.000605mol) 및 트리페닐포스핀(0.159g, 0.000605mol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 디에틸 아조디카복실레이트(0.096mL, 0.159g, 0.000605mol)을 적가하고, 온도를 10℃ 이하로 유지시켰다. 혼합물을 18시간에 걸쳐 실온으로 하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 헵탄/에틸 아세테이트(3:1)를 사용하여 실리카상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸 4-니트로벤조에이트(0.081g, 0.000164mol)을 황갈색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.39(d,2H), 8.29(d,2H), 8.26(s,1H), 7.72(d,2H), 7.44(t,2H), 7.12-7.22(m,5H), 5.60-5.69(m,1H), 3.03-3.12(m,2H), 2.85-2.94(m,2H).

트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올

메탄올(5mL)중의 트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸 4-니트로벤조에이트(0.081g, 0.000164mol) 용액을 1시간동안 환류하에 수산화 칼륨(0.091g, 0.00164mol)과 반응시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 물(10mL) 및 에틸 아세테이트(5mL) 사이에서 분배시켰다. 층들을 분리하고 수층을 수성 에틸 아세테이트(2 x 5mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 1N의 수성 수산화 나트륨(5mL) 및 염수(5mL)로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물에 현탁시키고 동결건조하여 트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올(0.055g, 0.000147mol)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23(s,1H), 7.68(d,2H), 7.44(t,2H), 7.11-7.22(m,5H), 5.43-5.52(m,1H), 4.53-4.65(m,1H), 2.75-2.80(m,2H), 2.39-2.44(m,2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) R_t14.77분;

MS : MH^+ 374.

실시예 119

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸}-4-메틸헥사하이드로피라진디움 디말레에이트

1,2-디클로로에탄(20mL)중의 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부타논(0.300g, 0.00081mol), N-메틸피페라진(0.243g, 0.00242mol) 및 아세트산(0.146g, 0.00242mol)의 혼합물을 20분 동안 40℃에서 교반시키고 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.223g, 0.00105mol)을 1시간에 걸쳐 세 분액으로 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 18시간동안 교반시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 수성 포화 중탄산 나트륨 용액(30mL) 및 클로로포름(15mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 수성층을 클로로포름으로 3회(각 15mL)로 추가로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하고 클로로메탄/메탄올(97:3)을 사용하는 실리카 겔에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 유동상으로서 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물(0.120g, 0.000263mol)을 무수 에탄올(10mL)에서 용해시켰다. 무수 에탄올(5mL)중의 말레산(0.122g, 0.001053mol) 용액을 첨가하고 혼합물을 환류하에 15분동안 교반시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고 침전물을 여과한 후 무수 에탄올(3 x 5mL)로 세정하였다. 용매를 진공에서 제거하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부탄올}-4-메틸헥사하이드로피라진디움 디말레에이트(0.181g, 0.000397mmol)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR($DMSO-d_6$, 400MHz) δ8.25(s,1H), 7.67(d,2H), 7.44(t,2H), 7.10-7.20(m,5H), 6.14(s,4H), 5.05-5.16(m,1H), 2.77(s,1H), 2.48-3.00(m,5H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) R_t13.35분;

MS : MH^+ 456.

실시예 120

트랜스 1-{3-[(벤질옥시)메틸)]사이클로부틸}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) 시스 3-[(벤질옥시)메틸]사이클로부틸 메탄설포네이트

피리딘(50mL)중의 시스 3-((벤질옥시)메틸)-1-사이클로부탄올(2.50g, 0.0130mol) 용액을 0℃로 냉각시켰다. 메탄설포닐 클로라이드(1.21mL, 1.79g, 0.0126mol)을 적가하고 온도를 2℃이하로 유지시켰다. 혼합물을 4시간동안 교반시키고, 얼음물(100mL)에 붓고, 에틸 에테르(2 x 50mL)로 추출하였다. 조합된 유기??을 물(3 x 50mL) 및 염수(50mL)로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하여 시스 3-[(벤질옥시)메틸]사이클로부틸 메탄설포네이트(2.73g, 0.0101mol)를 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ7.29-7.38(m,5H), 4.88-4.94(m,1H), 4.52(s,2H), 3.45(d,2H), 2.99(s,3H), 2.50-2.56(m,2H), 2.12-2.19(m,3H).

b) 트랜스 1-{3-[(벤질옥시)메틸)]사이클로부틸}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

N,N-디메틸포름아마이드(10mL)중의 3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.452g, 0.00149mol) 용액을 시스 3-[(벤질옥시)메틸]사이클로부틸 메탄설포네이트(0.483g, 0.00179mol) 및 탄산 세슘(0.582g, 0.00179mol)과 70℃에서 2일동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물(30mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 15mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(2 x 20mL) 및 염수(20mL)로 세정하였다. 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(98:2)를 사용하여 실리카상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 트랜스 1-{3-[(벤질옥시)메틸)]사이클로부틸}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.325g, 0.000681mol)을 황갈색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23(s,1H), 7.69(d,2H), 7.44(t,2H), 7.37-7.39(m,4H), 7.29-7.31(m,1H), 7.11-7.21(m,5H), 5.42-5.47(m,1H), 4.57(s,1H), 3.63(d,2H), 2.76-2.81(m,2H), 2.60-2.70(m,1H), 2.28-2.34(m,2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18.5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) R_t21.92분;

MS : MH^+ 478.

트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸메탄올

디클로로메탄(10mL)중의 트랜스 1-{3-[(벤질옥시)메틸)]사이클로부틸}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.244g, 0.00051mol) 용액을 -78℃로 냉각시키고 디클로로메탄(1.53mL, 0.00153mol)중의 1M의 삼염화 붕소 용액을 적가하고 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 7시간동안 교반시키고 메탄올(1.5mL)중의 8M 암모니아 용액을 첨가하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(97:3)를 사용하여 실리카상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 트랜스 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]사이클로부틸메탄올(0.192g, 0.00049mol)을 백색 고형물로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23(s,1H), 7.69(d,2H), 7.44(t,2H), 7.11-7.22(m,5H), 5.36-5.46(m,1H), 4.70-4.80(br,1H), 3.58(d,2H), 2.70-2.75(m,2H), 2.43-2.50(m,1H), 2.26-2.32(m,2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 1mL/min) R_t15.31분;

MS : MH^+ 388.

실시예 121 내지 137

아릴 알킬 시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유사체의 합성의 일반적인 절차

시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.118mmol)을 1,2-디클로로에탄(4mL)에 현탁시켰다. 적절한 알데히드(0.177mmol), 아세트산(35㎎, 0.59mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(50㎎, 0.236mmol)을 현탁액에 첨가하였다. 다음, 반응 혼합물을 100℃에서 1.5시간동안 가열하였다. TLC 및/또는 HPLC 분석에 기초하였을 때, 모든 반응은 불완전하였다. 부가적인 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(100㎎, 0.472mmol)을 총 3 내지 5일간에 걸쳐 두 개의 배치에서 각 반응에 첨가하고 실온에서 계속 진탕하였다. 각 반응을 디클로로메탄(4mL)로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨(4mL)로

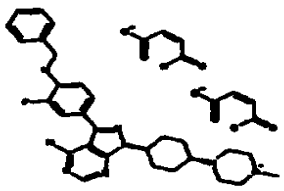
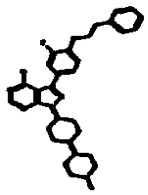
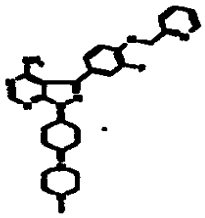
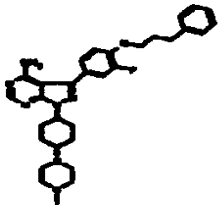
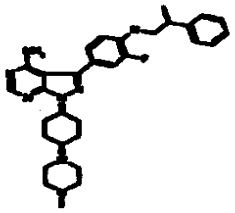
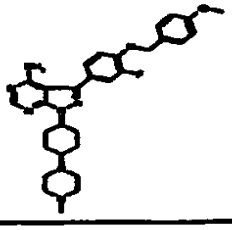
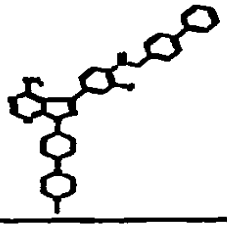
켄칭하였다. 유화액이 형성되면 염수(1mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리한 후 감압하에서 농축시켰다. 조질의 시료를 질량 작동(mass actuation)(Micromass/Gilson, Hypersil BDS C18,5㎛, 100 x 21.2mm 컬럼; 0 내지 100% 아세토니트릴 및 0.05M 암모늄 아세테이트 pH 4.5로 완충, 12.5분, 25mL/min) 또는 uv 작동(Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)을 사용하는 RP-HPLC에서 정제하였다. 바라는 최종 화합물은 RP-HPLC(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼)에 의해 분석할 때 80 내지 100%의 순도로 수득하였다.

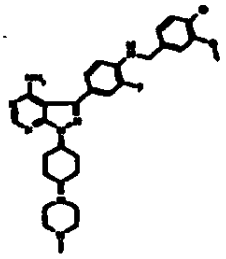
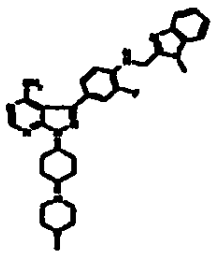
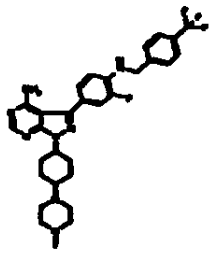
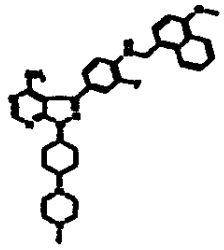
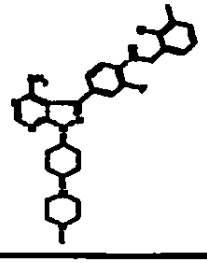
말레에이트 염의 생성을 위한 일반 절차

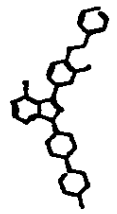
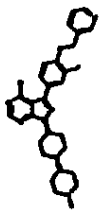
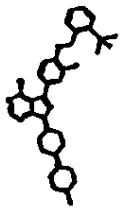
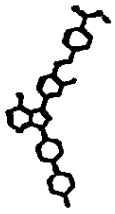
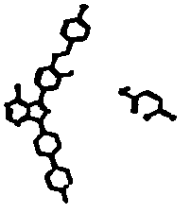
실시예 137

시스-3-{4-[(4-브로모벤질)아미노]-3-플루오로페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리스 말레에이트 염

유리 염기의 시스-3-{4-[(4-브로모벤질)아미노]-3-플루오로페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(36㎎, 0.061mmol)을 에탄올(2mL)에 용해시키고 말레산(14㎎, 0.121mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 대부분 맑은 용액으로 제조하였다. 용액이 냉각될 때 침전물이 형성되었다. 고형물을 여과에 의해 수취하고, 최소 부피의 에탄올로 세정하고 감압하에서 건조시켰다. 16㎎의 시스-3-{4-[(4-브로모벤질)아미노]-3-플루오로페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 트리스 말레에이트 염이 수취되었다.

Ex	Structure	m/z (MH+)	HPLC Rt (min)
121		515.2	13.74
122		529.3	14.04
123		516.3	10.82
124		543.3	14.91
125		557.4	15.53
126		545.3	13.27
127		591.4	15.89

Ex	Structure	m/z (MH^+)	HPLC Rt (min)
128		561.0	11.58
129		569.3	11.27
130		583.3	14.83
131		595.4	15.48
132		545.3	12.91

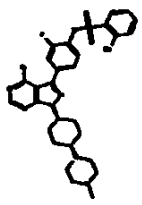
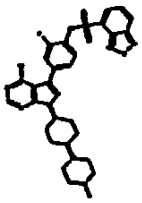
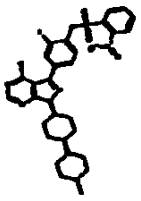
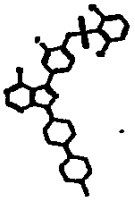
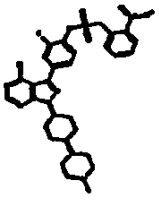
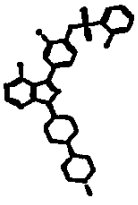
133		516.3	10.10
134		516.2	10.41
135		583.3	14.78
136		573.3	13.10
137		594.8	14.61

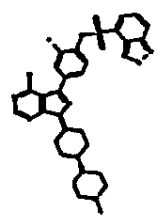
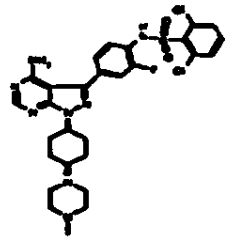
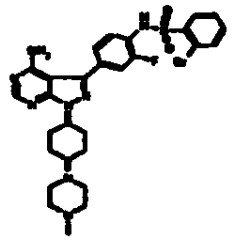
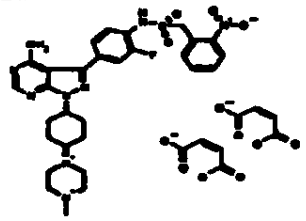
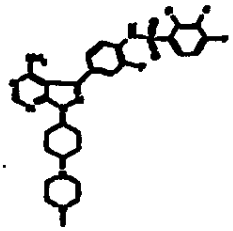
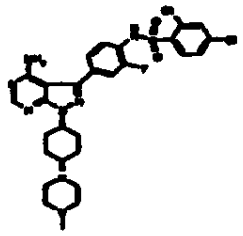
실시예 138 내지 153

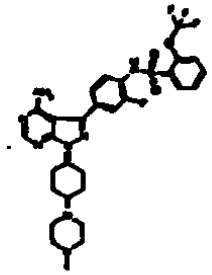
시스 및 트랜스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 설폰아마이드 변형체의 합성의 일반적인 절차

시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.236mmol)을 피리딘(3mL)에 용해시켰다. 적절한 설포닐 클로라이드(0.472mmol)을 피리딘(0.25mL)중의 용액으로서 또는 고형물로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 질소 대기하에 약 1 내지 7일 동안 가열하였다. 필요에 따라 부가적인 설포닐 클로라이드(0.5당량)을 첨가하였다. 각 반응을 원래 부피의 반으로 농축시키고 N,N-디메틸포름아마이드(1.5mL)로 희석시켰다. 이 시료를 질량 작동(Micromass/Gilson, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100 x 21.2mm 컬럼; 0 내지 100% 아세토니트릴 및 0.05M 암모늄 아세테이트 pH 4.5로 완충, 12.5분, 25mL/min) 또는 uv 작동(Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)을 사용하는 RP-HPLC에서 정제하

였다. 바라는 최종 화합물은 RP-HPLC(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼)에 의해 분석할 때 80 내지 100%의 순도로 수득하였다. 말레에이트 염은 특정 경우에 제조되었다.

Ex	Structure	m/z (MH^+)	HPLC Rt (min)
140		645.1	12.22
141		623.3	11.30
142		610.2	11.85
143		633.2	12.50
144		624.3	11.86
145		583.3	11.29

147		623.2	11.14
148		633.2	12.38
149		643.2	12.04
150		624.3	11.67
151		619.2	12.22
152		633.2	13.09

Ex	Structure	m/z (MH^+)	HPLC Rt (min)
153		649.3	12.81

실시예 154

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2,4-디플루오로페닐)우레아

시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.236mmol)을 아세트 산(6mL)에 용해시키고, 2,4-디플루오로페닐 이소시아네이트(44㎎, 0.283mmol)을 실온에서 천천히 첨가하였다. 2일 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 밝은 황색 오일로서 조질의 생성물(185㎎)을 수득하였다. 조질의 물질을 RP-HPLC(Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)에서 정제하였다. 바라는 최종 생성물은 백색 고형물로서 수취되었다(52㎎, 0.090mmol). HPLC-RT: 13.19분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=580.3.

실시예 155

트랜스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메톡시페닐)우레아 모노아세테이트 염

트랜스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(77㎎, 0.182mmol)을 피리딘(1mL)에 현탁시켰다. 피리딘(1mL)중의 3-메톡시페닐이소시아네이트(30㎎, 0.200mmol) 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 19시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 담황색 오일로서 조질의 생성물(149㎎)을 수득하였다. 조질의 물질을 RP-HPLC(Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)에서 정제하여 트랜스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메톡시페닐)우레아를 백색 고형물로서 수득하였다(76㎎, 0.133mmol). HPLC-RT: 12.33분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=574.2.

실시예 156

트랜스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아 모노아세테이트 염

상기 표제의 화합물은 상술한 바와 동일한 방식에 의해 제조되었다.

HPLC-RT: 13.02분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=558.3.

실시예 157

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

상기 표제의 화합물은 트랜스 이성질체에 대해 상술한 바와 동일한 방법에 의해 제조되었다.

HPLC-RT: 13.03분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=558.5.

실시예 158

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N-에틸-N'-(3-메틸페닐)우레아

a) 시스-3-[4-(에틸아미노)-3-플루오로페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(75㎎, 0.177mmol)을 1,2-디클로로에탄(6mL)에 현탁시켰다. 1,2-디클로로에탄(0.300mL) 및 아세트산(42㎎, 0.708mmol)중의 아세트알데히드(12㎎, 0.266mmol) 용액을 첨가하고 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(75㎎, 0.354mmol)을 첨가하였다. 16시간 후, 더욱 많은 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(37㎎, 0.175mmol)을 첨가하고 또 다시 3시간동안 반응을 계속하였다. 다음, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 디틀로로메탄(75mL)에 용해시킨 다음, 포화 수성 중탄산 나트륨(100mL) 및 염소(100mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨에서 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 조질의 생성물(80㎎)이 무색 오일로서 수취되었다(m/z(MH^+)=453.3).

b) 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플로오로페닐)-N-에틸-N'-(3-메틸페닐)우레아

시스-3-[4-(에틸아미노)-3-플루오로페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(80㎎, 0.177mmol)을 피리딘(3mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. m-톨릴이소시아네이트(26㎎, 0.194mmol)를 반응에 첨가하고 0℃에서 2.5시간동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, 밤새 교반하였다. 부가의 m-톨릴이소시아네이트(13㎎, 0.101mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 1주일 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 밝은 황색 오일로서 조질의 생성물(110㎎)을 수득하였다. RP-HPLC (Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)에 의해 정제하였다. 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N-에틸-N'-(3-메틸페닐)우레아를 백색 고형물로서 수득하였다(10㎎). HPLC-RT: 13.18분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=586.5.

실시예 159

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N-벤질-N'-(2,4-디플로오로페닐)우레아

시스-3-[4-(벤질아미노)-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(28㎎, 0.054mmol)을 아세트산(3mL)에 용해시키고, 2,4-디플루오로페닐이소시아네이트(28㎎, 0.183mmol)를 4일에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 가압하에서 농축시켜 밝은 황색 오일(65㎎)을 수득하였다. RP-HPLC (Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)에 의해 정제하면 시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N-벤질-N'-(2,4-디플루오로페닐)우레아를 백색 고형물로서 수득하였다(13㎎, 0.019mmol). HPLC-RT: 14.66분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH $^+$)=670.1.

실시예 160

시스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.123mmol)을 피리딘(3.5mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. m-톨릴이소시아네이트(18㎎, 0.135mmol)를 첨가하고 반응을 16시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 담황색 오일(200㎎)을 수득하였다. RP-HPLC (Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)에 의해 정제하였다. 바라는 생성물을 백색 고형물로서 수득하였다(52㎎). HPLC-RT: 12.58분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH $^+$)=540.1.

실시예 161-164

N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아의 아마이드 유사체

a. 3급-부틸 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트

3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.12g, 6.48mmol)을 1:1 디옥산/물(20ml)에 용해시켰다. 탄산나트륨(1.03g, 9.72mmol) 및 디-3급-부틸디카르보네이트(1.55g, 7.12mmol)을 바응 혼합물에 첨가하였다. 3 시간 후, 반응을 감압하에 농축하였다. 남아있는 잔류물을 디클로로메타(100ml)과 물(100ml)에 분배하고, 디클로로메탄(200ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수(100ml)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상 건조시키고, 감압하에 농축하여 황갈색 포움(2.85g, 6.67mmol)을 수득하였다.

a. 3급-부틸 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

3급-부틸 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트(600mg, 1.41mmol)을 첨가하고, 반응을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 황갈색 포움의 미정제 생성물(841mg)을 수득하였다. 25%-50% 에틸 아세테이트/헵탄 구배후 5% 메탄올/디클로로메탄을 용출제로 사용하며 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 황색 고체의 3급-부틸 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(243mg, 0.434mmol)를 수득하였다. HPLC-RT: 12.58분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH $^+$)=561.4

a. N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 디히드로클로라이드 염

3급-부틸 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(117mg, 0.209mmol)을 아세톤(7ml)에 현탁시키고, 0℃로 냉각하였다. 염산 수용액(6N, 1.6ml)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 50℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한 후, 디클로로메탄(25ml)로 저작하여 회색 고체의 N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 디히드로클로라이드 염(111mg, 0.241mmol)을 수득하였다. HPLC-RT: 11.98min((유속:1mL/min, λ= 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=461.3

a. N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아의 아마이드 유사체의 일반적이 합성

I) 일반적인 절차(A): 보호되지 않은 아미노산

실시예 161

N-[4-(4-아미노-1-{1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 디히드로클로라이드염(50mg, 0.109mmol)을 디클로로메탄에 용해하고, N-에틸-N-이소프로필아민(0.095ml)에 용해하였다. N,N-디메틸 글리신(14mg, 0.136mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(15mg, 0.109mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(26mg, 0.136mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(100ml)로 희석하고, 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 남아있는 잔류물을 디에틸에테르(25ml)로 저작하여 엷은 황색 고체(52mg, 0.097mmol)를 수득하였다. Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ= 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)을 사용하는 RP-HPLC에서 정제하여 백색 고체의 N-[4-(4-아미노-1-{1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아(27mg, 0.050mmol)을 얻었다. RP-HPLC(유속:1mL/min, λ= 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=546.0

실시예 162

N-[4-(4-아미노-1-{1-[3-(디에틸아미노)프로파노일]-4-피페리딜}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 모노아세테이트 염

일반적인 절차 A에 따라 제조하였다. HPLC RT: 13.16 min (유속:1mL/min, λ= 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=588.2

d. ii) 일반적인 절차 B: 3급-부톡시카르보닐 보호 아미노산

실시예 163

N-[4-(4-아미노-1-{1-[2-(메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

N-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 디히드로클로라이드염(63mg, 0.118mmol)을 디클로로메탄(7ml) 및 N-에틸-N-이소프로필아민(0.113ml)에 용해하였다. 2-[(3급-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]아세트산(28mg, 0.147mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(16mg, 0.118mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클라이드(28mg, 0.147mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(75ml)로 희석하고, 물(75ml)로 세척하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축하였다 조생성물을 엷은 황색 고체로 단리하였다(75mg, 0.119mmol).

미정제 3급-부틸 N-{2-[4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-피페리디노]-2-옥소에틸}-N-메틸카르바메이트(75mg, 0.119mmol)을 아세톤(5ml)에 용해하고, 염산 수용액(6N, 1ml)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 2.5 시간 동안 가열하고, 감압하에 농축하였다. 남아있는 잔류물을 디클로로메탄(25ml)로 저작하여 밝은 황색의 고체를 얻었다. Waters PrepLC 4000, 유속:10mL/min, λ = 254nm 구배: 10% 내지 30% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분; Deltapak C18, 300A, 15㎛, 40 x 100mm 컬럼)을 사용하는 RP-HPLC에서 정제하여 백색 고체의 N-[4-(4-아미노-1-{1-[2-(디메틸아미노)아세틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아(40mg, 0.075mmol)을 수득하였다. RP-HPLC RT 12.22min (유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=532.1

실시예 164

N-{4-[4-아미노-1-(1-{3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로파노일}-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 모노아세테이트염

a) 3-[(3급-부톡시카르보닐)(2-히드록시에틸)아미노]프로판산

구입가능한 3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로판산(76mg, 0.571mmol)을 디옥산/물(1.5ml/1.5ml)에 용해시켰다. 탄산나트륨(91mg, 0.886mmol) 및 디-3급-부틸디카르보네이트(137mg, 0.628mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 무색 오일의 3-[(3급-부톡시카르보닐)(2-히드록시에틸)아미노]프로판산(135mg, 0.579mmol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 1.40 (s, 9H); 2.36 (br s, 2H); 3.27 (br s, 3H); 3.46 (br s, 2H); 3.64 (br s, 2H); 5.71 (br s, 1H).

b) N-{4-[4-아미노-1-(1-{3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로파노일}-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 모노아세테이트염은 d.ii) 일반적인 절차B에 기재된 방법에 따라 수행하였다.

HPLC-RT: 12.19분(유속:1mL/min, λ = 254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분; Deltapak C18, 300A, 5㎛, 150 x 3.9mm 컬럼); m/z(MH^+)=576.3

실시예 165

시스-3-{4-[(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-4-아민

a) N2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민

2-클로로-1-메틸벤즈이미다졸(0.639g, 3.84mmol) 및 4-브로모아닐린(0.710g, 4.12mmol)을 21시간 동안 170℃에서 가열하였다. 얻어진 갈색 고체를 실온으로 냉각하고, 헵탄 5ml로 3회 세척하고, 톨루엔으로 저작하여 갈색 분말의 N2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(1.120g, 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9.10 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.29 (s, 12H); RP-HPLC (25 to 100% CH_3CN in 0.1 N equous 암모늄 아세테이트 10분 동안at 1mL/분 using a Hypersil HS C18, 250 x 4.6mm column) tr=11.70분, 90%; m/z 350 (MH^+).

b) N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민

질소 하의 디메틸포름아마이드(15mL)중의 N2-(4-브로모페닐)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(1.12g, 3.71mmol)의 용액에 디보론 피나콜 에스테르(1.129g, 4.448mmol), 칼륨 아세테이트(1.204g, 12.27mmol) 및 [1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 착물(1:1)(0.334g, 0.409mmol)을 첨가하였다. 자주색 용액을 80℃에서 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 얻어진 짙은 갈색 혼합물을 진공중에 농축하여 짙은 갈색 고체를 얻었다. 이 물질을 디클로로메탄으로 저작하고, 여과하고, 여액을 농축하여 짙은 갈색 오일을 얻었다. 실리카겔상 섬광 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출)에 의해 정제하여 백색 분말의 N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(0.515g, 40%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9.10 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.29 (s, 12H); RP-HPLC (25 to 100% CH_3CN in 0.1 N equous 암모늄 아세테이트 10분 동안at 1mL/분 using a Hypersil HS C18, 250 x 4.6mm column) tr=11.70분, 90%; m/z 350 (MH^+).

c) 시스-3-{4-[(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3mL) 및 물중의 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.227mmol)의 용액에 질소하에 N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민(0.099g, 0.28mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)파랄듐(0)(0.013mg, 0.011mmol), 및 탄산나트륨(0.060mg, 0.568mmol)을 첨가하였다. 본 용액을 83℃에서 15시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 혼합물을 지공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 예비 HPLC(0.1N 수성 암모늄 아세테이트중 25 내지 100% CH_3CN을 8μHypersil HS C18, 250 x 21mm 컬럼을 이용한 21mL/분에서 20분 동안, tr= 7.3-11.2분)에 의한 정제하면 시스-3-{4-[(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민이 회색 고체로 생성된다:

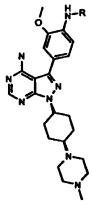
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 9.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.76 (s,3H), 2.50-2.07 (m, 12H), 1.80-1.60 (m, 8H); RP-HPLC (25 to 100% CH_3CN in 0.1 N aqueous 암모늄 아세테이트 10분 동안 at 1 mL/분 using a Hypersil HS C18, 250 x 4.6mm column) tr=4.92분, 99%; m/Z 537 (MH^+)

실시예 166-170

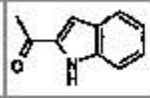
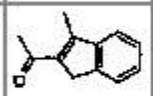
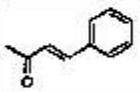
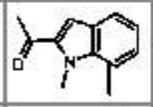
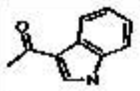
시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민으로부터 유도된 아마이드

대표적인 절차

디클로로메탄(1.5mL)중의 적절한 카복실산(0.46mmol)에 옥살릴 클로라이드(400μℓ, 0.2mmol) 및 DMF(1 방울)을 첨가하였다. 바이알을 격막으로 봉하고, 작은 바늘구멍을 각각의 격막에 삽입하여 압력을 낮추었다. 바이알을 J-Kem 진탕기로 밤새 진탕하였다. 용액의 50%를 분리한 후, 질소를 흘려주면서 진공 하에 12-포트 Supelco 매니폴드로 과잉의 옥살릴 클로라이드와 디클로로메탄을 제거하였다. 미정제 산 염화물(0.23mmol)을 건조 피리딘(0.8mL)중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(40㎎, 0.09mmol)에 첨가하고 실온에서 교반하였다. 결과 용액을 바로 제조용 HPLC로 정제하였다(Hypersil BSD C18, 5㎛, 100x21mm, 0%-100% 아세토니트릴/0.05M 암모늄 아에테이트, 10분, 25.0mL/min). 얻어진 생성물을 디클로로메탄(4mL)과 1.0N 수산화나트륨(2mL)에 분배하고 EMporeTM 고성능 추출 디스크 카트리지(C18-SD 옥타데실)에 통과시켜 추가 정제하여 해당 생성물을 수득하였다. 각 화합물들을 대응하는 LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min) 데이터와 함께 다음 페이지에 상세히 기재하였다.



[표 1]

화합물명	R	실시예	Qty. (mg)	MH^+	R_t (분)
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아미드		166	34	580.5	1.98
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-1H-2-인덴카복스아미드		167	14	593.3	3.2
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(E)-3-페닐-2-프로판아미드		168	17	567.3	2.85
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인도카복스아미드		169	20	594.3	3.18
N3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-3-인돌카복스아미드		170	16	580.4	2.74

실시예 171

시스-N1-(4-{4-아미노-1[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아미드

디클로로메탄(2.5mL) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(75mg, 0.17mmol) 및 트리에틸아민(34mg, 0.34mmol)의 용액에 디클로로메탄(0.5ml) 중의 히드로신나모일 클로라이드(34mg, 0.20mmol)을 적가하였다. 용액을 실온에서 48시간 동안 교반

하고, 동일한 당량의 히드로신나모일 클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 더 교반하였다. 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(4ml)와 2N NaOH(1.5ml)에 분배하고, Empore 추출 카트리지를 통과시켰다. 용매를 증발시켜 유성 고체를 수득하고, 이를 20% MeOH/디클로로메탄을 사용하며 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-(4-{4-아미노-1[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아미드(12mg, 13%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ H 8.55 (1H, d), 8.36 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.25 (7H, m), 5.51 (2H, bs), 4.91 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.34-2.59 (9H, m), 2.29 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.85 (4H, m), 1.66 (2H, m).

LCMS(Micromass-컬럼: Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6mm 용출제: 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min) Rt=1.92min, MH^+ = 569.6

실시예 172

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아미드 트리말레에이트 염

피리딘(5mL) 중의 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(500mg, 1.15mmol)의 용액에 4-(디메틸아미노)벤조일클로라이드(420mg, 2.28 mol)을 적거하였다. 용액을 밤새 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄과 2N NaOH 용액에 분배하였다. 수성층을 디클로로메탄(x3)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 EtOAc/Et2O(1:4)로 저작하여 고체를 수득하였다. 이를 EtOAcdp 용해하고, 말레산(3당량)으로 처리하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아미드(320mg, 30%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δH 9.05 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8Hz), 7.84 (2H, d, J=9.2Hz), 7.29 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 6.17 (6H, s), 4.71 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.01 (6H, s), 2.83-3.18 (9H, m), 2.68 (3H, s), 2.08 (6H, m), 1.56 (2H, m). HPLC (5.23분, 100%)

실시예 173

N-4-[4-아미노-1-(3-시아노-2-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-메틸페닐)우레아

a) 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일)-3-피리딜 시아나이드

수소화나트륨(광유중의 60% 분산액, 3.825mmol, 153mg)을 DMF(5mL)중의 4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘(1.0g, 3.825mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 10분후, 2-클로로-3-시아노피리딘(531mg)을 첨가하고, 반응을 16시간 동안 60℃로 가열하였다. 얻어진 짙은색 혼합물을 빙수(50mL)에 붓고, 고체를 여과에 의해 수거하여 갈색 고체의 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일)-3-피리딜 시아나이드(1.1g, 79%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ7.82 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.64 (1H, m) 및 8.93 (1H, m); RP-HPLC (Pecosher e, C18, 3㎛, 33 x 4.6mm column, 0% to 100% 아세토니트릴 in 50mM 암모늄 아세테이트, 완충액ed to pH 4.5, at 3.5 mL/분) R_t 2.16분.

b) 2-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일]-3-피리딜 시아나이드

2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일)-3-피리딜 시아나이드(1.35g), 3급-부틸-N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(1.5g), 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(253mg) 및 탄산나트륨(1.153g)을 탈기수(10mL) 및 DME(20mL)에 현탁하고, 16시간 동안 85℃로 가열하였다. 용매를 진공중에 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트(200mL)와 물(200mL)에 분배하였다. 얻어진 고체 침전물을 제거하고, 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 에틸아세테이트로 결정화하여 회색 고체의 3급-부틸-N-4-[4-아미노-1-(3-시아노-2-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐카르바메이트(400mg)를 수득하였다.

디클로로메탄(4mL)중의 3급-부틸-N-4-[4-아미노-1-(3-시아노-2-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐카르바메이트(400mg)의 현탁액에 TFA(4mL)를 서서히 첨가하였다. 1시간 후, 얻어진 적색 용액을 감압하에 농축하고 오일 잔류물을 탄산나트륨 포화수용액으로 중성화하여 황색 침전물의 2-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일]-3-피리딜 시아나이드(300mg)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 5.61 (2H, br s), 6.92 (1H, t), 7.36 (2H, m), 7.76 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.62 (1H, m) and 8.93 (1H, M);

RP-HPLC(Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6mm 컬럼, pH 4.5로 완충시킨 50mM 암모늄아세테이트 중의 0% 내지 100% 아세토니트릴, 3.5 mL/min) Rt 2.25min

c) N-4-[4-아미노-1-(3-시아노-2-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-메틸페닐)우레아

m-토실 이소시아네이트(0.1mmol)을 피리딘중의 2-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일]-3-피리딜 시아나이드(35mg, 0.1mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응을 진공중에 농축하였다. 중량 작용 제조용 RP-HPLC(마이크로매스/길슨, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100x21.2mm 컬럼; pH4.5로 완충시킨 0.05M 암모늄아세테이트중의 0-100% 아세토니트릴, 25mL/min, 12.5분)를 이용하여 정제함으로써 N-4-[4-아미노-1-(3-시아노-2-피리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-메틸페닐)우레아(4mg)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 2.30 (3H, s), 6.84 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.25 (1H, m), 7.33 (1H, br s), 7.58 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, t), 8.65 (1H, m), 8.80 (1H, br s), 8.95 (1H, m) and 9.10 (1H, br s).

RP-HPLC(Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6mm 컬럼, pH 4.5로 완충시킨 50mM 암모늄아세테이트 중의 0% 내지 100% 아세토니트릴, 3.5 mL/min) Rt 3.09 min

실시예 174-185

N 1-4(4-아미노-1-{4-[2-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐-1-아릴술폰아마이드로의 일반적인 경로

a) 3급-부틸 4-(4-아미노-3-4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]3-3-플루오로페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피레리딘카복실레이트

3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(8.756g, 20.26mmol), 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(10.25g, 30.38mmol), 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(940㎎, 0.81mmol) 및 탄산나트륨(4.20g, 50.64mmol)의 혼합물을 탈기수(57mL) 및 DME(323mL) 중에 현탁시키고, 18 시간 동안 80℃로 가열하였다. 진공중에 용매를 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트(200mL) 및 10% 탄산나트륨수용액(200mL)에 분리시켰다. 유기층을 10% 탄산나트륨수용액(2x200mL)으로 추가 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 용출액으로 1:1 에틸아세테이트:헵탄을 사용한 후 순수한 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 불순물이 섞인 분획을 수득하였다. 이 분획을 에틸아세테이트로 결정화하여 추가 정제함으로써 3급-부틸 4-(4-아미노-3-4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]-3-플루오로페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(7.256g, 68%)를 수득하였다;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 1.43 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.00 (2H, br m), 4.04 (2H, br d), 4.90 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.83 (1H, t), 8.24 (1H, s) and 9.17 (1H, br s).

b)3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3급-부틸 4-(4-아미노-3-{4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]-3-플루오로페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(6.26g, 11.9mmol), 5M HCl(95mL) 및 아세톤(390mL)의 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 탄산나트륨으로 반응물을 염기성화하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (200mL) 및 물(200mL)에 분리시키고, 수성상을 CH_2Cl_2 (2x200mL)로 추가 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 건조될때까지 증발시켜 3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.427g, 88%)을 수득하였다;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 1.85 (2H, br t), 2.06 (2H, m), 2.65 (2H, m), 3.10 (2H, m), 4.72 (1H, m), 5.45 (2H, br s), 6.89 (1H, m), 7.22 (2H, m) and 8.19 (1H, s).

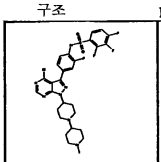
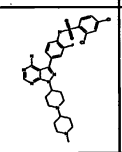
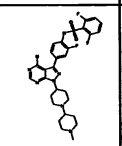
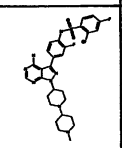
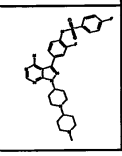
c) N 1-4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐아닐린

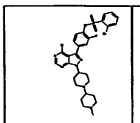
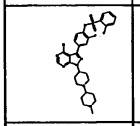
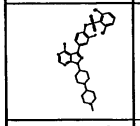
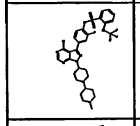
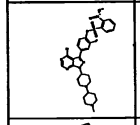
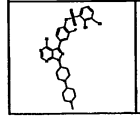
질소 하에 N-메틸피롤리디논(100mL)중의 3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.6g,6.11mmol), N-메틸피페리드-4-온(0.69g, 6.11mmol, 0.8mL) 및 빙초산(1.25mL)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.5당량, 1.94g, 9.16mmol)을 첨가하였다. 용액을 18시간 동안 교반하고나서, 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드(0.6당량, 0.78g)와 N-메틸피페리드-4-온(0.4당량, 0.32mL)을 추가로 첨가하고, 18시간 더 반응을 진행시켰다. 반응물을 진공중에 농축하고, 디클로로메탄(100mL) 및 NaHCO3 포화수용액(100mL)에 분리시켰다. 수성층을 디클로로메탄(4x100mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 무수 황산마그네슘상 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켜 황색 포움(0.95g)을 수득하였다. 용출제으로 디클로로메탄:메탄올(4:1)을 사용하여 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 건조될 때 까지 N 1-4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐아닐린(1.67g, 72%)을 수득하였다;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 1.44 (2H, m), 1.69 (3H, m), 1.83 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.28 (4H, m), 2.78 (2H, br d), 2.98 (2H, br d), 4.58 (1H, m), 5.25 (2H, br s), 6.89 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, d) and 8.19 (1H, s).

d) N 1-4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐아닐린의 술포닐화를 위한 일반적인 절차

N 1-4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐아닐린(100㎎, 0.236mmol) 및 피리딘(2mL)중의 아릴술포닐클로라이드(2당량, 0.471mmol)의 혼합물을 3일 동안 40℃에서 가열하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 질량 작용 제조용 RP-HPLC(마이크로매스/길슨, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100x21.2mm 컬럼; pH4.5로 완충시킨 0.05M 암모늄아세테이트중의 0-100% 아세토니트릴, 25mL/min, 12.5분)를 이용하여 정제함으로써 하기 화합물들을 수득하였다:

	구조	HPLC Rt (min)	순도 %	m/z (MH+)
174		11.045	98.6	619.2
175		11.982	91.6	633.1
176		10.099	77.9	601.2
177		11.059	93.9	617.2
178		10.332	92.5	583.5

	구조	HPLC Rt(min)	순도 %	m/z (MH+)
180		10.929	84.3	643.2
181		10.074	87.1	583.2
182		11.256	90.5	633.1
183		11.807	75.7	649.2
184		10.617	100	610.2
185		11.895	88.4	633.2

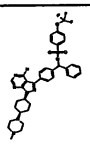
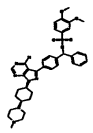
분석용 RP-HPLC 조건: pH4.5로 완충시킨 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 10 내지 90% CH3CN, 2mL/min, 12분, Waters Symmetry C18, 5㎛, 250x4.6mm 컬럼

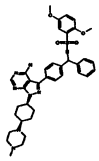
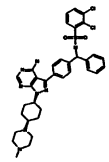
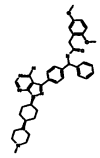
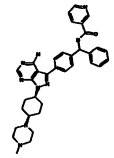
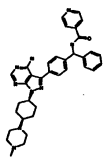
실시예 186-189

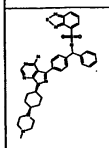
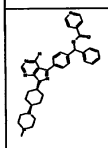
시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유사체

a. 술폰아마이드 및 카복스아마이드 유도체로의 일반적인 합성 경로

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.10mmol), 대응하는 친전자체(술포닐클로라이드 또는 산 클로라이드)(1당량) 및 피리딘(1mL)의 혼합물을 40℃에서 24 내지 72시간 동안 가열하였다 (몇몇 경우, 반응이 완결되도록 추가 친전자체(대개 1당량)가 필요하였다). 용매를 진공중에 제거하였다. 질량 작용 제조용 RP-HPLC(마이크로매스/길슨, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100x21.2mm 컬럼; pH4.5로 완충시킨 0.05M 암모늄아세테이트중의 0-100% 아세토니트릴, 25mL/min, 12.5분)를 이용하여 정제함으로써 하기 화합물들을 수득하였다:

실시예	구조	HPLC Rt (min)	순도 (%)	m/z (MH+)
186		15.76	94.9	721.6
187		13.21	94.9	697.3

실시예	구조	HPLC Rt (min)	순도 (%)	m/z (MH+)
188		14.20	91.3	697.4
189		15.30	96.8	705.3
190		14.00	100	675.4
191		12.00	99	602.4
192		12.08	100	602.3

구조	HPLC Rt (min)	순도 (%)	m/z (MH+)
	13.68	100	695
	12.08	100	100

분석용 RP-HPLC 조건: pH4.5로 완충시킨 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 10 내지 90% CH3CN, 2mL/min, 12분, Waters Symmetry C18 사용, 5㎛, 250x4.6mm 컬럼

실시예 195

1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(펜에틸아미노)(페닐)메틸]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

질소 하에 1,2-디클로로에탄(1mL)중의 시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.10mmol), 페닐아세트알데하이드(13㎎) 및 빙초산(0.013mL)의 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2당량, 43㎎)을 첨가하였다. 용액을 18시간 동안 교반하고나서, 진공중에 농축하고, 디클로로메탄(10mL) 및 $NaHCO_3$ 포화수용액(10mL)에 분리시키고, 유기층을 분리하였다. 수성층은 디클로로메탄(4x10mL)으로 추가 추출하고, 유기층을 합하여 무수 황산마그네슘상 건조시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 질량 작용 제조용 RP-HPLC(마이크로매스/길슨, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100x21.2mm 컬럼; pH4.5로 완충시킨 0.05M 암모늄아세테이트중의 0-100% 아세토니트릴, 25mL/min, 12.5분)를 이용하여 정제함으로써 1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(펜에틸아미노)페닐)메틸]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(28㎎)을 수득하였다; RP-HPLC (pH4.5로 완충시킨 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 10 내지 90% CH3CN, 2mL/min, 12분, Waters Symmetry C18 사용, 5㎛, 250x4.6mm 컬럼) Rt=12.269 분, 95.2%; m/z(MH^+) 601.3

실시예 196

N-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아

m-톨릴 이소시아네이트(1.2당량, 37.7㎎, 0.283mmol)을 피리딘중의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(80.3㎎, 0.236mmol)의 용액에 첨가하였다. 40℃에서 16시간 방치한 후, 반응을 물(2mL)로 켄칭시키고, 건조될 때까지 증발시켰다. 제조용 RP-HPLC(pH4.5로 완충시킨 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 10 내지 40% CH_3CN, 10mL/min, 60분, Waters Deltapak C18 사용, 5㎛, 100x40mm 컬럼, λ=254nm)로 정제하여 N-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아(91㎎, 84%)를 수득하였다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 2.26 (2H, br s), 2.30 (3H, s), 2.43 (4H, m), 2.69 (2H, m), 5.26 (1H, m), 6.82 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.25 (1H, br d), 7.32 (1H, br s), 7.45 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, t), 8.72 (1H, d) and 9.05 (1H, s).

분석용 RP-HPLC(pH4.5로 완충시킨 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 10 내지 90% CH_3CN, 2mL/min, 12분, Waters Symmetry C18 사용, 5㎛, 250x4.6mm 컬럼) Rt=15.433분, 97.9%

실시예 197

에틸 2-[4-아미노-3-(4-[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

a) 에틸 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트

수소화나트륨(60%, 0.138g, 3.45mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(9mL)중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 현??액에 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 균질한 용액이 얻어질 때까지 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 브로포아세테이트(0.447mL, 4.03mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 대기하에 주변온도에서 14 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 결과된 고체를 물(25mL) 및 에테르/석유에테르(4:1, 50mL)로 순차적으로 적정하여 갈색 고체의 에틸 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트(0.791g, 2.28mmol)을 수득하였다;

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.21 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (qt, 2H), 1.20 (t, 3H); RP-HPLC(10분 동안 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% CH_3CN로 용출, 1mL/min, Hypersil HS C18 사용, 250x4.6mm 컬럼) Rt=6.87분.

b) 에틸 2-(4-아미노-3-4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]-3-플루오로페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트

N,N-디메틸포름아마이드(12mL) 및 물(2mL)중의 에틸 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트(0.790g, 2.28mmol), 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(1.08g, 3.19mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.105g, 0.091mmol) 및 중탄산나트륨(0.478g, 5.69mmol)의 현탁액을 질소 대기하에 14 시간 동안 90℃로 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔류물을 염화나트륨 포화수용액(50mL)와 에티랑세테이트(30mL)에 분리하였다. 수성층을 분리하고, 에틸아세테이트(3x30mL)로 추가추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 황산마그네슘 상 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 이동상으로 에틸아세테이트/헵탄(9:1)을 사용하여 실리카겔 상 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 에틸 2-(4-아미노-3-4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]-3-플루오로페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트(0.193g, 0.449mmol)을 수득하였다;

^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.47 (br, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.25 (qt, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.27 (t, 3H); RP-HP(10분 동안 0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% 아세토니트릴로 용출, Hypersil HS C18 사용, 250x4.6mm 컬럼) Rt=9.47분.

c) 에틸 2-[4-아미노-3-(4-[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

디옥산(4M, 6mL) 및 에탄올(6mL)중의 염화수소 용액이 담긴 50 mL 플라스크에 에틸 2-(4-아미노-3-4-[(3급-부톡시카르보닐)아미노]-3-플루오로페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트(0.452g, 1.05mmol)을 첨가하였다. 공기 응축기를 플라스크에 부착하고, 혼합물을 질소 대기하에 50℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 염산수용액(0.5M, 30mL) 및 에테르(20m

L)에 분리시켰다. 유기층을 분리하여 폐기하였다. 수성층을 중탄산나트륨 포화수용액(30mL)로 염기성화하고, 경과 혼합물을 에틸아세테이트(3x30mL)로 추출하였다. 에틸아세테이트 추출물을 합하여 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 고체(0.295g)를 수득하였다.

이 황색 고체를 피리딘(5mL)중의 2,3-디클로로벤젠술포닐 클로라이드(0.263g,1.07mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.005g, 0.041mmol)의 용액에 첨가하고, 결과된 용액을 질소 대기하에 3일 동안 교반하였다. 메탄올/디클로로메탄(1:19, 100mL)을 첨가하고, 결과 혼합물을 중탄산나트륨 수용액(3x10mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘상 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물 일부를 제조용 HPLC(0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% 아세토니트릴, 21mL/min로 용출, 8μ Hypersil HS C18 사용, 250x21mm 컬럼, Rt 12.4-13.9분)에 의해 정제하여 백색 고체의 에틸 2-[4-아미노-3-(4-[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.011g, 0.020mmol)을 수득하였다: RP-HP(0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% CH_3CN, 1mL/min, 10분, Hypersil HS C18 사용, 250x4.6mm 컬럼) Rt 9.78 분. 데이터

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 10.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.15 (qt, 2H), 1.20 (t, 3H); MS: MH^+ 539.

실시예 198

N1-4-[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐-2,3-디클로로-1-벤젠술폰아마이드

에틸 2-[4-아미노-3-(4-[(2,3-디클로로페닐)술포닐]아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.120g, 0.222mmol)를 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(2mL) 중에 현탁시키고, 이 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.025g, 0.660mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하였다. 24 시간 후, 염화 수용액(0.5M, 10mL)을 첨가하여 과잉 수소화물을 켄칭하였다. 수성층을 에틸아세테이트(2x7mL)로 추출하고, 유기 추출물은 폐기하였다. 수성층을 중탄산나트륨 포화수용액(10mL)으로 염기성화하고, 염화나트륨으로 포화시키고, 메탄올/디클로로메탄(1:9, 4x20mL)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 제조용 HPLC(0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% 아세토니트릴, 21mL/min, 20분, Hypersil HS C18 사용, 250x21mm 컬럼, Rt 8.93-9.90분)에 의해 정제하여 회색 고체의 N1-4-[4-아미노-1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐-2,3-디클로로-1-벤젠술폰아마이드(0.004g, 0.008mmol)를 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 10.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.90 (br, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.04 (t, 2H); MS: $(M-H)^-$ 495.

실시예 199

N1-(4-{4-아미노-1-[2-시아노-4-(4-메틸피페라지노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-2,3-디클로로-1-벤젠술폰아마이드

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.172g, 0.66mmol), 수소화나트륨(60%, 0.030g, 0.75mmol), 2,5-디플루오로벤조니트릴(0.105g, 0.75mmol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(2.5 mL)의 현탁액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄(50mL) 및 물(10mL)에 분리시켰다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다.

이 생성물(0.045g) 및 탄산세슘(0.115g, 0.353mmol)을 1-메틸피페라진(1mL) 중에 현탁하고, 혼합물을 밀봉된 시험관 내에서 20시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 염산수용액(1M, 10mL)으로 산성화하고, 수성상을 에테르(10mL)로 추출하였다. 유기상을 폐기하고, 수성상을 탄산나트륨 수용액(3M, 10mL)으로 염기성화하였다. 수성상을 디클로로메탄(3x15mL)으로 추출하고, 유기 분획을 합하고, 황산마그네슘 상 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 이 물질을 (b) 절차를 이용하여 증발시키고, 탈보호하고, (c) 절차를 이용하여 술포닐화하였다. 제조용 HPLC(0.1N 암모늄아세테이트 수용액중의 25 내지 100% CH_3CN, 21 mL/min, 20분, Hypersil HS C18 사용, 250x21mm 컬럼, Rt 8.4-9.4분)에 의해 정제하여 황색 고체의 N1-(4-{4-아미노-1-[2-시아노-4-(4-메틸피페라지노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-2,3-디클로로-1-벤젠술폰아마이드(0.007g, 0.011mmol)를 수득하였다:

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (m, 6H), 3.30 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); MS (M-H)$^-$ 650.

실시예 200

시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

a) 4-브로모-2-메톡시벤조니트릴

테트라히드로푸란(40mL)중의 칼륨 메톡사이드(4.24g, 60.0mmol)의 현탁액을 -50℃의 테트라히드로푸란(50mL) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴(8.0g, 40.0mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 1시간 후, 건조 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(250mL)에 붓고, 여과에 의해 고체를 회수하여 4-브로모-2-메톡시벤조니트릴(7.85g, 92%)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3.94 (s, 3H), 7.32 (d, J=8.23Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.23Hz, 1H).

b) 4-브로모-2-메톡시벤조산

4-브로모-2-메톡시벤조니트릴(7.35g, 35mmol)을 디옥산(400mL) 중에 용해시켰다. 수산화나트륨(2.0N, 200mL)을 첨가하고, 현탁액을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 유기용매를 감압하에 제거하고, 수성 혼합물을 여과하여 물로 세척하였다. 여액을 염산(5.0N)으로 pH 1까지 중성화하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 4-브로모-2-메톡시벤조산(3g, 37%)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3.84 (s, 3H), 7.21 (d, J=8.25Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.23Hz, 1H).

c) 4-브로모-2-메톡시-1-벤젠카르보닐 클로라이드

4-브로모-2-메톡시벤조산(2.934g, 12.70mmol)을 탄산나트륨(2.2g, 26.51mmol)과 혼합하였다. 티오닐 클로라이드(20mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 과잉 티오닐 클로라이드를 증류해내고, 헵탄을 첨가하고, 여과에 의해 고체를 회수하여 4-브로모-2-메톡시-1-벤젠카르보닐 클로라이드(3.16g,100%)를 수득하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.94 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.51Hz, 1H).

d) N1-페닐-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드

아닐린 (1.24mL, 13.62mmol)을 디클로로메탄(13.mL)중의 4-브로모-2-메톡시-1-벤젠카르보닐 클로라이드(3.24g, 12.98mmol) 및 트리에틸아민(2.7mL, 19.48mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 N1-페닐-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(2.92g, 74%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.92 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.15Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 10.10 (s, 1H).

e) 4-(아닐리노카르보닐)-3-메톡시페닐보론산

n-부틸 리튬(헥산중의 1.6M 용액, 5.1mL, 8.16mmol)을 -78℃의 테트라히드로푸란(25mL)중의 N1-페닐-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.0g, 3.26mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(1.13mL, 4.90mmol)을 재빨리 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염산(2.5N, 18mL)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 4-(아닐리노카르보닐)-3-메톡시페닐보론산(0.549g, 62%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.91 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.57Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.73 (d, J=7.36Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 10.10 (s, 1H).

f) 시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(148㎎, 0.335mmol), 4-(아닐리노카르보닐)-3-메톡시페닐보론산(100㎎, 0.369mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(23㎎, 0.020mmol) 및 탄산나트륨(85㎎, 0.845mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(4mL) 및 물(2mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(125㎎, 69%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.69 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.44 (m, 11H), 4.15 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 5.69 (bs, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.41 (m, 2H), 9.77 (s, 1H).

LCMS (Micoromass-Column: Pecoshere, C18, 3㎛, 33x4.6mm. 용리액: 0% B/A to 100% B/A in 4.5분.(B: 아세토니트릴, A: 50mm 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.5 mL/분.): MH^+=541.2, R_t=2.58분.

실시예 201

트랜스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-아민(266㎎, 0.604mmol), 4-(아닐리노카르보닐)-3-메톡시페닐보론산(180㎎, 0.664mmol), 팔라듐 테트라키스페닐포스핀(42㎎, 0.036mmol) 및 탄산나트륨(154㎎, 1.449mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(8mL) 및 물(4mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(226㎎, 69%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.58 (m, 4H), 2.17 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.69 (2.69 , 3H), 4.16 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.49 (bs, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.69 (m, 2H), 8.44 (m, 2H), 9.77 (s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=541.2, Rt=2.61분

실시예 202

시스-N1-벤질-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

a) N1-벤질-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드

벤질아민(0.69mL, 6.31mmol)을 디클로로메탄(60mL)중의 4-브로모-2-메톡시-1-벤젠카르보닐 클로라이드(1.5g, 6.01mmol) 및 트리에틸아민(1.3mL, 9.02mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 N1-벤질-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.654g, 86%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.92 (s, 3H), 4.67 (d, J=5.67Hz, 32H), 7.31 (m, 7H), 8.03 (bs, 1H), 8.13 (d, J=8.41, 1H).

b) 4-[(벤질아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산

n-부틸 리튬 (헥산중의 1.6M 용액, 8.0mL, 12.88mmol)을 -78℃의 테트라히드로푸란(40mL)중의 N1-벤질-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.65g, 5.15mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(1.8mL, 7.73mmol)을 재빨리 첨가하였다. 13분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염산(2.5N, 36mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 유기층을 제거하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄/메탄올 (95:5)를 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[(벤질아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산(0.675g, 46%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 3.90 (s, 3H), 4.51 (d, J=6.18Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.43 (d, J=7.55Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.55Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.69 (m, 1H).

c) 시스-N1-벤질-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(141㎎, 0.319mmol), 4-[(벤질아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산(100㎎, 0.351mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(22㎎, 0.019mmol) 및 탄산나트륨(81㎎, 0.765mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(4mL) 및 물(2mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-벤질-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(126㎎, 71%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1.83 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 11H), 4.02 (s, 3H), 4.43 (d, J=5.66Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.52 (bs, 2H), 7.37 (m, 7H), 8.18 (m, 1H), 8.41 (m, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=555.5, Rt=2.65분

실시예 203

시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

a) N1-펜에틸-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드

펜에틸아민(0.79mL, 6.31mmol)을 디클로로메탄(60mL)중의 4-브로모-2-메톡시-1-벤젠카르보닐 클로라이드(1.5g, 6.01mmol) 및 트리에틸아민(1.3mL, 9.02mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 2시간 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄/에틸 아세테이트(97:3)를 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-펜에틸-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.81g, 90%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.83 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.31 (m, 7H), 7.65 (d, J=8.28Hz, 1H), 8.15 (m, 1H).

b) 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산

n-부틸 리튬 (헥산중의 1.6M 용액, 8.5mL, 13.54mmol)을 -78℃의 테트라히드로푸란(40mL)중의 N1-펜에틸-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.81g, 5.41mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(1.87mL, 8.12mmol)을 재빨리 첨가하였다. 13분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 염산(2.5N, 40mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄/메탄올 (95:5)를 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산(0.916g, 56%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.88 (s,3H), 7.31 (m, 7H), 7.70 (d, J=7.61Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 9.10 (m, 1H).

c) 시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(154㎎, 0.349mmol), 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]-3-메톡시페닐보론산(115㎎, 0.384mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(24㎎, 0.021mmol) 및 탄산나트륨(89㎎, 0.839mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(4mL) 및 물(2mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(64㎎, 32%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$-d): δ 1.62 (m, 4H), 2.16 (m, 16H), 2.87 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.31 (m, 7H), 7.95 (m, 1H), 8.22 (m, 2H). LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=569.3, Rt=2.50분

실시예 204

시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드

a) N1-페닐-4-브로모벤즈아마이드

아닐린(0.87mL, 9.57mmol)을 디클로로메탄(95mL)중의 4-브로모-1-벤젠카르보닐 클로라이드(2.0g, 9.11mmol) 및 트리에틸아민(1.9mL, 13.67mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 N1-페닐-4-브로모벤즈아마이드(1.00g, 40%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.11 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.76 (m, 4H), 7.92 (m, 2H), 10.30 (s, 1H).

b) 4-(아닐리노카르보닐)페닐보론산

n-부틸 리튬 (헥산중의 1.6M 용액, 5.7mL, 9.05mmol)을 -78℃의 테트라히드로푸란(27mL)중의 N1-페닐-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.0g, 3.62mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(1.25mL, 5.43mmol)을 재빨리 첨가하였다. 13분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 염산(2.5N, 27mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 4-(아닐리노카르보닐)페닐보론산(0.354g, 40%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.10 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.92 (m,2H), 8.23 (s, 2H), 10.23 (s, 1H).

c) 시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.226mmol), 4-(아닐리노카르보닐)페닐보론산(60㎎, 0.249mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(16㎎, 0.014mmol) 및 탄산나트륨(58㎎, 0.544mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3mL) 및 물(1.5mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:05)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-페닐-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드(32㎎, 27%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.60 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (m, 11H), 4.84 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.81 (m, 4H), 8.16 (d, J=8.30Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=511.2, Rt=2.41분

실시예 205

시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드

a) N1-펜에틸-4-브로모벤즈아마이드

펜에틸아민(1.2mL, 9.57mmol)을 디클로로메탄(95mL)중의 4-브로모-1-벤젠카르보닐 클로라이드(2.0g, 9.11mmol) 및 트리에틸아민(1.9mL, 13.67mmol)의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 N1-펜에틸-4-브로모벤즈아마이드(1.925g, 69%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.84 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.67 (d, J=8.59Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.59Hz, 4H), 8.64 (m, 1H).

b) 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]페닐보론산

n-부틸 리튬 (헥산중의 1.6M 용액, 10mL, 15.78mmol)을 -78℃의 테트라히드로푸란(47mL)중의 N1-펜에틸-4-브로모-2-메톡시벤즈아마이드(1.0g, 6.31mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트(2.2mL, 9.47mmol)를 재빨리 첨가하였다. 13분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 염산(2.5N, 47mL)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 재결정화하여 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]펜에틸보론산(0.486g, 28%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.85 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.73 (m, 4H), 8.17 (s, 2H), 8.54 (m, 1H).

c) 시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.226mmol), 4-[(펜에틸아미노)카르보닐]펜에틸보론산(60㎎, 0.249mmol), 팔라듐 테트라키스트리펜에틸포스핀(16㎎, 0.014mmol) 및 탄산나트륨(58㎎, 0.544mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3mL) 및 물(1.5mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시스-N1-펜에틸-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈아마이드(28㎎, 23%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.62 (m, 4H), 2.24 (m, 16H), 2.88 (m,2H), 3.54 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 7.29 (m, 7H), 8.73 (d, J=8.10Hz, 2H), 7.99 (d, 8.17Hz, 1H), 8.67 (m, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=539.3, Rt=2.50분

실시예 206

트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드, 트리말레에이트 염

a) 트랜스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(4.0g, 9.06mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(3.48g, 9.97mmol), 팔라듐 테트라키스트리펜에틸포스핀(0.63g, 0.64mmol) 및 탄산나트륨(2.30g, 21.75mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(100mL) 및 물(50mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.75g, 98%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.48 (m, 11H), 2.02 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (m, 5H), 2.53 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.15, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

b) 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 150mL)의 혼합물을 0℃의 디클로로메탄(100mL)중의 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.75g, 8.85mmol)의 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 아이스 베쓰를 제거하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해하였다. 수산화나트륨(1.0N)을 첨가하여 pH를 약 10으로 조정하였다. 유기용매를 제거하여 형성된 고체를 여과에 의해 회수하여 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.85g, 100%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.44 (m, 2H), 1.96 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (m, 5H), 2.53 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.03 (bs, 2H), 6.76 (d, J=7.91Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 8.19 (s, 1H).

c) 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드

디클로로메탄(14mL)중의 1H-2-인돌카복실산(0.738g, 4.58mmol)에 옥살릴 클로라이드(4mL, 45.8mmol) 및 DMF(1 방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL) 중에 용해하였다. 디클로로메탄 용액의 반(2.5mL)을 0℃의 피리딘(6mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.50g, 1.145mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 여과하여 고체를 회수하였다. 이어서, 고체에 물을 첨가하고, 용액의 pH를 수산화나트륨(1.0N)을 이용하여 10으로 조정하였다. 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드(0.312g, 47%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.49 (m, 2H), 2.05 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (m, 5H), 251 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.98Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.14Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

d) 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 트리말레에이트염

트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드(312㎎, 0.539mmol)을 고온 에틸 아세테이트(35mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(5mL)중의 말레산(187㎎, 1.614mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디말레에이트염(473㎎, 95%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.60 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.84-3.19(bm, 9H), 3.97(s, 3H), 4.73(m, 1H), 6.17(s, 6H), 7.11(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.49(d, J=8.21, 1H), 7.68(d, J=8.02Hz, 1H), 8.13(d, J=8.15Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 9.44(s, 1H), 11.38(s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=580.4, Rt=2.01분

실시예 207

트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드, 트리말레에이트 염

a) 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)1-메틸-1H-인돌카복스아마이드

디클로로메탄(14mL)중의 1-메틸-1H-2-인돌카복실산(0.802g, 4.58mmol)에 옥살릴 클로라이드(4mL, 45.8mmol) 및 DMF(1 방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄(5mL) 중에 용해하였다. 디클로로메탄 용액의 반(2.5mL)을 0℃의 피리딘(6mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시클롤헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.50g, 1.145mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 여과하여 고체를 회수하였다. 이어서, 고체에 물을 첨가하고, 용액의 pH를 수산화나트륨(1.0N)을 이용하여 10으로 조정하였다. 디클로로메탄으로 수성층을 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드(0.545g, 80%)를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.49(m, 2H), 2.02(m, 6H), 2.17(s, 3H), 2.36(m, 5H), 2.55(m, 4H), 3.96(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.66(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.28-7.35(m, 4H), 7.58(d, J=8.42Hz, 1H), 7.70(d, J=7.96Hz, 1H), 8.11(d, J=8.14, 1H), 8.24(s, 1H), 9.43(s, 1H).

b) 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 트리말레에이트염

트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드(545㎎, 0.917mmol)을 고온 에틸 아세테이트(60mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(5mL)중의 말레산(320㎎, 2.75mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 트랜스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디말레에이트염(473㎎)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.60(m, 2H), 2.06(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.83-3.57(bm, 9H), 3.96(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.72(m, 1H), 6.18(s, 6H), 7.16(m, 1H), 7.28-7.36(m, 4H), 7.59(d, J=8.44Hz, 1H), 7.72(d, J=7.94Hz, 1H), 8.13(d, J=8.15, 1H), 8.28(s, 1H), 9.44(s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=594.4, Rt=2.24분

실시예 208

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드, 트리말레에이트 염

a) 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드

디클로로메탄(1mL)중의 4-(트리플루오로메틸)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(262㎎, 1.256mmol)을 0℃의 피리딘(8mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(500㎎, 1.145mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 아이스 베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드(516㎎, 74%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 1.55(m, 2H), 1.74(m, 2H), 2.10-2.27(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.51(m, 4H), 2.66(m, 3H), 3.96(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.78(m, 1H), 5.57(bs, 2H), 7.30(m, 2H), 7.79(d, J=8.25(Hz, 2H), 8.04(d, J=8.05Hz, 2H), 8.38(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.68(d, J=8.20Hz, 1H).

b) 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드, 트리말레에이트 염

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드(510㎎, 0.838mmol)을 고온 에틸 아세테이트(55mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(5mL)중의 말레산(292㎎, 2.513mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 디말레에이트염(802㎎, 100%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.60(m, 2H), 2.06(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.83-3.17(bm, 9H), 3.93(s, 3H), 4.72(m, 1H), 6.17(s, 6H), 7.29(d, J=8.12Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.92(d, J=8.34Hz, 2H), 8.02(d, J=8.12Hz, 1H), 8.17(d, J=8.12Hz, 2H), 8.26(s, 1H), 9.83(s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=609.4, Rt=2.16분

실시예 209

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드, 트리말레에이트염

a) 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드

디클로로메탄(1mL)중의 4-(트리플루오로메톡시)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(283㎎, 1.256mmol)을 0℃의 피리딘(8mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(500㎎, 1.145mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 아이스 베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(80:20)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]

-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(526㎎, 74%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.57(m, 2H), 1.74(m, 2H), 2.10-2.27(m, 6H), 2.30(s, 3H), 2.51(m, 4H), 2.66(m, 3H), 4.03(s, 3H), 4.77(m, 3H), 5.56(bs, 2H), 7.26-7.37(m, 4H), 7.99(m, 2H), 8.38(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.67(d, J=8.21Hz, 1H).

b) 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드, 트리말레에이트염

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(520㎎, 0.832mmol)을 고온 에틸 아세테이트(55mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(5mL)중의 말레산(290㎎, 2.497mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 디말레에이트염(780㎎, 96%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.60(m, 2H), 2.06(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.83-3.17(bm, 9H), 3.93(s, 3H), 4.72(m, 1H), 6.18(s, 6H), 7.28(d, J=8.14Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.54(d, J=8.47Hz, 2H), 8.01(d, J=8.12Hz, 1H), 8.10(d, J=8.69Hz, 2H), 8.26(s, 1H), 9.69(s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=625.4, Rt=2.21분

실시예 210

N1-{4-아미노-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드

a) 3급-부틸 4-히드록시-1-피페리딘카복실레이트

나트륨 보로하이드라이드(3.8g, 100.4mmol)을 0℃의 메탄올(600mL)중의 3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(20g, 100.4 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 15분 후, 빙수 베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 수산화나트륨(1.0N, 100mL)을 첨가하고, 유기 용매를 증발시켰다. 수성층을 에테르로 4회 추출하고, 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 3급-부틸 4-히드록시-1-피페리딘카복실레이트(20.48g, 100%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 1.48(s, 9H), 1.63(m, 2H), 1.87(m, 2H), 3.03(m, 2H), 3.83(m, 3H).

b) 3급-부틸-4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(10g, 38.3mmol), 3급-부틸 4-히드록시-1-피페리딘카복실레이트(16.96g, 84.2mmol) 및 트리페닐포스핀(20.09g, 76.0mmol)을 테트라히드루포룬(425mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 빙수 베쓰 내에서 냉각시키고, 디에틸 아조디카복실레이트(12.09mL, 76.0 mmol)를 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 5시간 후, 용매를 감압하에 제거하고, 가열하며, 디클로로메탄(65mL)을 첨가하였다. 고체를 여과하고, 디클로로메탄(20mL)로 세척하였다. 고체를 에틸아세테이트(5x20mL)로 추가 세척하여 디에

틸 1,2-히드라진디카복실레이트와 3급-부틸-4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(1:1, 14.98g, 63%)의 혼합물을 얻었으며, 상기는 추가 정제 없이 사용하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.48(s, 9H), 1.95(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.92(m, 2H), 4.23(m, 2H), 4.84(m, 1H), 8.31(s, 1H).

c) 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 250mL)의 혼합물을 0℃의 디클로로메탄(100mL)중의 3급-부틸-4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(10.72g, 24.1mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후, 아이스베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해하였다. 염산(5.0N)을 첨가하고, 수성층을 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 수산화나트륨(50%)을 첨가하여 pH를 약 10으로 조정하였다. 현탁액을 동결건조시켜 부피를 원래 부피의 1/3로 줄였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(8.109g, 97%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.81(m, 2H), 1.99(m, 2H), 2.65(m, 2H), 3.07(m, 2H), 4.68(m, 1H), 8.19(s, 1H).

d) 3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)]-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.00g, 5.81mmol), 1-메틸-4-피페리돈(2.14mL, 17.41 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.45g, 11.62 mmol) 및 빙초산(1.05g, 17.42 mmol)을 1,2-디클로로에탄(75mL)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)]-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.39g, 93%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.52(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.05(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.28(m, 3H), 2.91(m, 2H), 3.00(m, 2H), 4.55(m, 1H), 8.18(s, 1H).

e) 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.39g, 5.41mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(2.08g, 5.96mmol), 팔라듐 테트라키스트리펜에틸포스핀(0.375g, 0.32mmol) 및 탄산나트륨(1.38g, 13.00mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(80mL) 및 물(40mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:0.5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트(1.67g, 57%)를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.48(m, 1H), 1.71(m, 2H), 1.86(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.18(m, 3H), 2.32(m, 2H), 2.80(m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.64(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.91(d, J=8.12, 1H), 8.03(s, 1H), 8.21(s, 1H).

f) N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-3-페닐프로판아마이드

3-페닐프로파노일 클로라이드(77㎎, 0.458mmol)를 피리딘(1.2mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.229mmol)의 용액에 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-3-페닐프로판아마이드(24㎎, 18%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 1.70(m, 2H), 1.85(m, 2H), 2.04(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.41(m, 5H), 2.75(m, 2H), 2.97(m, 2H), 3.08(m, 4H), 3.90(s, 3H), 4.75(m, 1H), 5.71(bs, 2H), 7.24(m, 8H), 7.76(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.52(d, J=8.12, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=569.5, Rt=1.65분

실시예 211

N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드

4-(트리플루오로메톡시)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(103㎎, 0.458mmol)를 피리딘(1.0mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.229mmol)의 용액에 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(40㎎, 28%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 1.67(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.45(m, 5H), 2.94(m, 2H), 3.10(m, 2H), 4.03(s, 3H), 4.77(m, 1H), 5.53(bs, 2H), 7.34(m, 4H), 7.98(d, J=8.73Hz, 2H), 8.38(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.66(d, J=8.73Hz, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=625.5, Rt=2.00분

실시예 212

N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드, 트리말레에이트염

a) N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드

4-(트리플루오로메톡시)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(48㎎, 0.231mmol)를 피리딘(1.0mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(101㎎, 0.231mmol)의 용액에 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(83㎎, 59%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 1.68(m, 2H), 1.82(m, 4H), 2.01(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.44(m, 3H), 2.93(m, 2H), 3.30(m, 2H), 4.03(s, 3H), 4.77(m, 1H), 5.60(s, 2H), 7.33(m, 2H), 1.79(d, J=8.19Hz, 2H), 8.04(d, J=8.04Hz, 2H), 8.37(s, 1H), 8.66(m, 2H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=609.4, Rt=2.50분

b) N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드, 트리말레에이트염

N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(78㎎, 0.128 mmol)를 고온 에틸아세테이트(10mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(1mL)중의 말레산(45㎎, 0.387mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 여과에 의해 고체를 회수하여 N1-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 트리마레이트염(115㎎, 94%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.87(m, 2H), 2.24(m, 4H), 2.79(s, 3H), 3.01-3.57(bm, 11H), 3.93(s, 3H), 5.09(m, 1H), 6.12(s, 6H), 7.32(m, 2H), 7.93(d, J=8.37Hz, 2H), 8.04(d, J=8.11Hz, 1H), 8.16(d, J=8.18Hz, 2H), 8.29(s, 1H), 9.84(s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=609.4, Rt=2.50분

실시예 213

1-[1-(1H-2-인다졸릴메틸)테트라히드로-1H-3-피롤릴]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) 3급-부틸 3-[4-아미노-3-(-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피롤리딘카복실레이트

N,N-디메틸 포름아마이드(12mL)중의 3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.5g, 1.648 mmol), 3급-부틸 3-{[(4-메틸페닐)술포닐]옥시}-옥시)-1-피롤리딘카복실레이트(1.12g, 3.30mmol) 및 탄산세슘(1.07g, 3.30mmol)을 75℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수(100mL)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 에틸아세테이트를 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 3-[4-아미노-3-(-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피롤리딘카복실레이트(0.20g, 28%)를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.38(m, 9H), 2.37(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.44(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.75(m, 1H), 5.44(m, 1H), 7.16(m, 5H), 7.43(m, 2H), 7.65(m, 2H), 8.26(s, 1H).

b) 3-(4-페녹시페닐)-테트라히드로-1H-3-피롤릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 8mL)의 혼합물을 0℃의 디클로로메탄(1mL)중의 3급-부틸 3-[4-아미노-3-(-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피롤리딘카복실레이트(240㎎, 0.508mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후, 아이스베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트 중에 용해하였다. 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 3-(4-페녹시페닐)-테트라히드로-1H-3-피롤릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.157㎎, 91%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.99-2.21(m, 2H), 2.94(m, 1H), 3.04-3.23(m, 3H), 5.31(m, 1H), 7.14(m, 5H), 7.44(m, 2H), 7.67(m, 2H), 8.24(s, 1H).

c) 1-[1-(1H-2-인다졸릴메틸)테트라히드로-1H-3-피롤릴]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-(4-페녹시페닐)-테트라히드로-1H-3-피롤릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 5.81mmol), 1H-2-이미다졸카르발데하이드(77㎎, 0.806 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(113㎎, 0.537mmol) 및 빙초산(48㎎, 0.806mmol)을 1,2-디클로로에탄(4mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(90:10)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1H-2-인다졸릴메틸)테트라히드로-1H-3-피롤릴]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 83%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 2.33(m, 2H), 2.81(m, 4H), 3.15(m, 1H), 3.69(s, 2H), 5.38(m, 1H), 6.90(s, 2H), 7.15(m, 5H), 7.44(m, 2H), 7.66(m, 2H), 8.24(s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=453.4, Rt=2.17분.

실시예 214

1-[1-(메틸-4-피페리딜)테트라히드로-1H-3-피롤릴]-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염

a) 1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-테트라히드로-1H-3-피롤릴]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-(4-페녹시페닐)-1-테트라히드로-1H-3-피롤릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(150㎎, 0.403mmol), 1-메틸-4-피페리돈(0.099mL, 0.806mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(113㎎, 0.537mmol) 및 빙초산(48㎎, 0.806mmol)을 1,2-디클로로에탄(4mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(85:15)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-테트라히드로-1H-3-피롤릴]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(148㎎, 78%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.42(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.15(m, 1H), 2.26(m, 2, 3H), 2.28(m, 2H), 2.75(m, 4H), 2.86(m, 1H), 3.22(m, 1H), 5.36(m, 1H), 7.16(m, 5H), 7.44(m, 2H), 7.67(m, 2H), 8.24(s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=470.4, Rt=2.01분

b) 1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-테트라히드로-1H-3-피롤릴]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염

1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-테트라히드로-1H-3-피롤릴]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(148㎎, 0.315mmol)을 고온 에틸아세테이트(20mL) 중에 용해하고, 고온 에틸아세테이트(1mL)중의 말레산(110㎎, 0.946mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 회수하여 1-[1-(1-메틸-4-피페리딜)-테트라히드로-1H-3-피롤릴]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민, 트리말레에이트염(230㎎, 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.81(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.97-3.84(bm, 11H), 5.63(m, 1H), 6.12(s, 6H), 7.17(m, 5H), 7.45(m, 2H), 7.68(m, 2H), 8.29(s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3μM, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A에서 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min): MH^+=470.4, Rt=2.01분

실시예 215

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드

a) 1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.5g, 1.45mmol), 1H-2-이미다졸카르발데하이드(0.42g, 4.34mmol), 나트륨세톡시보로하이드라이드(0.61g, 2.90mmol) 및 빙초산(0.26g, 4.36mmol)을 1,2-디클로로에탄(20mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.57g, 92%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.85(m, 2H), 2.17(m, 4H), 2.92(m, 2H), 3.55(s, 2H), 4.57(m, 1H), 6.92(s, 2H), 8.14(s, 1H).

b) 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트

1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(127㎎, 0.299mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카르바메이트(115㎎, 0.329mmol), 팔라듐 테트라키스트리펜에틸포스핀(21㎎, 0.018mmol) 및 탄산나트륨(76㎎, 0.718mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3mL) 및 물(1.5mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 환류하며 밤새 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 차례로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 이동상으로 디클로메탄/메탄올(95:5)을 사용하며 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(64㎎, 41%)를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 1.48(m, 9H), 1.87(m, 2H), 2.23(m, 4H), 2.94(m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.88(s, 3H), 4.66(m, 1H), 6.92(s, 2H), 7.21(m, 2H), 7.90(d, J=8.14, 1H), 8.04(s, 1H), 8.22(s, 1H).

c) 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 8mL)의 혼합물을 0℃의 디클로로메탄(0.5mL)중의 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(55㎎, 0.106 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후, 아이스베쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트 중에 용해하였다. 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$상 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(30㎎, 68%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d) δ 2.20(m, 2H), 2.44(m, 2H), 3.04(m, 2H), 3.75(s, 2H), 3.93(s, 3H), 4.01(s, 2H), 4.80(m, 1H), 5.58(bs, 2H), 6.82(m, 1H), 7.01(m, 4H), 8.34(s, 1H).

e) N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드

3-페닐프로파노일 클로라이드(0.011mL, 0.0715 mmol)을 피리딘(1.2mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(30㎎, 0.0715mmol)의 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)-4-피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드(20㎎, 51%)를 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.27(m, 2H), 2.61(m, 2H), 2.76(m, 4H), 3.09(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.96(m, 1H), 5.61(bs, 2H), 7.06-7.33(m, 10H), 7.78(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.55(d, J=8.15Hz, 1H).

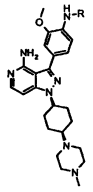
LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛M, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A 내지 100% B/A, 4분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.0 mL/min): MH^+=552.5, Rt=1.83분

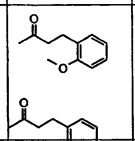
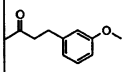
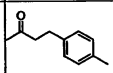
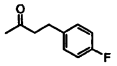
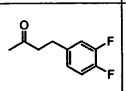
실시예 216-221

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

대표적인 절차:

디클로로메탄(1.4mL)중의 적절한 카복실한(0.46mmol)에 옥살릴 클로라이드(0.4mL, 4.6mmol) 및 DMR(1 방울)을 첨가하였다. 바이알을 격막으로 봉하고, 작은 바늘구멍을 각각의 격막에 삽입하여 압력을 낮추었다. 바이알을 J-Kem 진탕기로 밤새 진탕하였다. 용액의 50%를 분리한 후, 질소를 흘려주면서 진공 하에 12-포트 Supelco 매니폴드로 과잉의 옥살릴 클로라이드와 디클로로메탄을 제거하였다. 미정제 산 염화물(0.23mmol)을 건조 피리딘(0.6mL)중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)시클롤헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.11mmol)에 첨가하고 밤새 실온에서 교반하였다. 결과 용액을 바로 제조용 HPLC로 정제하였다(Hypersil BSD C18, 5㎛M, 100x21mm, 0%-100% 아세토니트릴/0.05M 암모늄 아에테이트, 10분, 25.0mL/min). 결과 생성물을 디클로로메탄(4mL)과 1.0N 수산화나트륨(2mL)에 분배하고 EMporeTM 고성능 추출 디스크 카트리지(C18-SD 옥타데실)에 통과시켜 추가 정제하여 해당 생성물을 수득하였다. 각 화합물들을 대응하는 LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3㎛M, 33x4.6mm. 용출제 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분(B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액(pH 4.5), 3.5 mL/min) 데이터와 함께 다음 페이지에 상세히 기재하였다.



화합물 명	R	실시예	Qty. (mg)	MH+	R_t (mins)
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(2-메톡시페닐)프로판아미드		216	29	599.4	2.72
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판아미드		217	31	599.4	2.58
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(3-메톡시페닐)프로판아미드		218	30	599.4	2.61
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(4-메틸페닐)프로판아미드		219	33	583.4	2.70
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(4-플루오로페닐)프로판아미드		220	27	587.3	2.72
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미드		221	34	605.3	2.80

실시예 221

시스-3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(50mL)중의 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.41g, 7.74mmol)을 4-(벤질옥시)페닐보론산(1.94g, 8.51mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.57㎎ 0.464mmol) 및 물(25mL)중의 탄산나트륨(1.97g, 18.58mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트(300mL)

를 수성층에 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸아세테이트(200mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물과 염수(각 1L)로 세척하고, 황산마그네슘산 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트를 고체에 첨가하였다. 상당량의 고체가 에틸 아세테이트에 용해되지 않았으며, 따라서, 여과하여, 시스-3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.95g(77%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.217(s, 1H), 7.592-7.570(m, 2H), 7.504-7.483(m, 2H), 7.440-7.369(m, 3H), 7.206-7.184(m, 2H), 5.186(s, 2H), 4.802-4.755(m, 1H), 2.497-2.354(m, 7H), 2.256-2.228(m, 4H), 2.151(s, 3H), 2.076-1.989 (m, 2H), 1.694-1.673(m, 2H), 1.607-1.545(m, 2H).

HPLC Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5μM, 2.1x50mm; 15분 동안 5%-95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5mL/min) Rt 5.128분(100%)

실시예 222

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴

시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀

무수 에탄올(25mL)중의 시스-3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.005mmol)의 용액을 활성탄소상 10중량% 팔라듐(0.100g, 0.201mmol) 및 암모늄 포르메이트(0.317g, 5.03mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피에 의해 출발 물질은 관찰되지 않았다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올(500mL)로 세척하였다. 유기층을 감압하에 제거하였다. 고체를 고 진공하에 밤새 건조시켜 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀 0.406g(99%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.204-8.194(m, 2H), 7.472-7.437(m, 2H), 6.947-6.912(m, 2H), 4.791-4.744(m, 1H), 2.418(m, 9H), 2.249-2.243(m, 2H), 2.193-(s, 3H), 2.077-2.050(m, 2H), 1.688-1.666(m, 2H), 1.656-1.578(m, 2H).

Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 3.47min(99%).

2-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)아미노]벤조니트릴

디메틸포름아마이드(50mL)중의 2,6-디플루오로벤조니트릴(3.5g, 25.16mmol)의 용액을 3-메톡시프로필아민(2.24g, 25.16mmol) 및 탄산칼슘(6.94g, 50.32mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 교반하였다. 물(100mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(1.2L)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(1.5L)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 용출제로서 7:1의 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 컬럼으로부터 3.5g(68%)의 2-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)아미노]벤조니트릴을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.48-7.39(m, 1H), 6.64-6.48(m, 2H), 3.45-3.31(m, 2H), 3.30-3.20(m, 5H), 1.85-1.75(m, 2H).

Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t6.57min(97%).

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴

디메틸포름아마이드(25mL)중의 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(0.200g, 0.491mmol)의 용액을 2-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)아미노]벤조니트릴(0.124g, 0.589mmol) 및 탄산칼륨(0.136g, 0.982mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 밤새 120℃에서 교반하였다. 18시간 후에 반응이 완료되지 않았다. 이에 따라 추가의 2-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)아미노]벤조니트릴(0.12g, 0.574mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 1N 수산화나트륨 용액(300mL)으로 세척하였다. 유기층을 물 및 염수(각각 300mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 용출제로서 디클로로메탄중의 20% 메탄올을 사용하여 실리카겔 Supelco 컬럼에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 컬럼으로부터 약간의 출발 물질이 함유된 0.050g의 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 HPLC(Hypersil C18, 100x21mm 컬럼, 5μm, 5분 동안 15-100% 아세토니트릴 구배, 총 작동시간-10분, 완충액-50mM 암모늄 아세테이트, 25ml/min). HPLC 컬럼으로부터의 산물을 디클로로메탄중에 용해시키고 중탄산나트륨 포화수용액으로 세척하여 잔여 암모늄 아세테이트를 제거하였다. 층을 Empore 추출 디스크 카트리지를 사용하여 분리하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴 0.010g(3%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.328(s, 1H), 7.706-7.678(m, 2H), 7.305-7.211(m, 4H), 6.433-6.411(d, 1H, J=8.8Hz), 4.925-4.904(m, 1H), 3.574-3.547(m, 2H), 3.400(s, 3H), 3.389-3.343(m, 2H), 2.441-2.418(m, 3H), 2.382(s, 3H), 2.25-2.10(m, 2H), 2.031(s, 3H), 1.973-1.944(m, 2H), 1.851-1.829(m, 2H), 1.700-1.679(m, 3H), 1.355-1.200(m, 5H).

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t5.185min(100%).

실시예 223

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴 트리스-말레에이트

2-플루오로-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴

디메틸포름아마이드(100mL)중의 2,6-디플루오로벤조니트릴(5.18g, 37.26mmol)의 용액을 p-티오크레솔(4.628g, 37.26mmol) 및 탄산칼륨(10.28g, 74.52mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에서 24시간 동안 교반하였다. 물(150mL) 및 에틸 아세테이트(250mL)를 반응 용액에 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(1L)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 용출제로서 7:1의 헵탄:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 컬럼으로부터 3.341g(37%)의 2-플루오로-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.66-7.61(m, 1H), 7.47-7.45(m, 2H), 7.36-7.32(m, 3H), 6.83-6.79(m, 1H), 2.36(s, 3H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5mL/min) R_t8.04min(93%).

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴 트리스-말레에이트

디메틸포름아마이드(20mL)중의 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(0.300g, 0.736mmol)의 용액을 2-플루오로-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴(0.447g, 1.84mmol) 및 탄산칼륨(0.203g, 1.47mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 밤새 120℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트(150mL) 및 1N 수산화나트륨 용액을 첨가하였다. 층을 분리하고 유기층을 1N 수산화나트륨 용액(300mL)로 세척하였다. 유기층을 물 및 염수(각각 400mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 이동상으로서 디클로로메탄중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 연한 갈색 고체를 에틸 아세테이트로 분쇄하고 여과하여 0.050g(11%)의 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴을 수득하였다. 에틸 아세테이트/메탄올중의 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴(0.050g, 0.079mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.28g, 0.240mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물이 즉시 형성되고 이를 질소 대기하에 여과하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(4-메틸페닐)설파닐]벤조니트릴 트리스-말레에이트 0.028g을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.251(s, 1H), 7.72-7.70(d, 2H, J=8Hz), 7.55-7.48(m, 3H), 7.37-7.33(m, 4H), 6.96-6.93(d, 1H, J=12Hz), 6.74-6.72(d, 1H, J=8Hz), 6.18(s, 6H), 4.85(m, 1H), 3.15-2.90(m, 4H), 2.85-2.75(m, 3H), 2.38(s, 3H), 2.05-1.99(m, 2H), 1.90-1.60(m, 5H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5mL/min) R_t 6.359min(100%).

실시예 224

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴 비스-말레에이트

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴 비스-말레에이트

디메틸포름아마이드(20mL)중의 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(0.300g, 0.736mmol)의 용액을 2-플루오로-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴(0.424g, 1.84mmol) 및 탄산칼륨(0.203g, 1.47mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 2시간 동안 120℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트(125mL) 및 1N 수산화나트륨 용액(50mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 층을 분리하고 유기층을 1N 수산화나트륨 용액(300mL)으로 세척하였다. 유기층을 물 및 염수(각각 250mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 고체를 에틸 아세테이트로 분쇄시켜 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴 0.310g(68%)을 수득하였다. 에탄올중의 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴 (0.310g, 0.502mmol)의 가온 용액을 에탄올중의 말레산(0.175g, 1.503mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 냉각하여 침전물을 형성하고 질소 대기하에 여과하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-(2-피리딜설파닐)벤조니트릴 비스-말레에이트 0.356g을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.47-8.46(d, 1H, J=4Hz), 8.26(s, 1H), 7.79-7.72(m, 4H), 7.53-7.51(d, 1H, J=8Hz), 7.38-7.34(m, 3H), 7.28-7.24(m, 2H), 6.14(s, 4H), 4.85(m, 1H), 3.60-3.10(m, 7H), 3.1-2.85(m, 2H), 2.71-2.67(m, 2H), 2.32-2.27(m, 3H), 2.05-1.99(m, 2H), 1.78-1.71(m, 4H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5mL/min) R_t 5.196min(98%).

실시예 225

트랜스-3-[4-벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(100mL)중의 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.50g, 3.4mmol)의 혼합물을 4-(벤질옥시)페닐보론산(0.853g, 3.74mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.236g, 0.204mmol) 및 물(35mL)중의 탄산나트륨(0.864g, 8.16mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 수성층에 에틸 아세테이트(100mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수(각 500mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 디클로로메탄중의 5% 메탄올, 디클로로메탄중의 10% 메탄올, 디클로로메탄중의 20% 메탄올, 그런 다음 디클로로메탄중의 30% 메탄올로 용출하면서 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 컬럼으로부터 트랜스-3-[4-벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 0.817g(49%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.22(s, 1H), 7.59-7.57(m, 2H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.48-7.21(m, 3H), 7.19-7.17(d, 2H, J=8Hz), 5.18(s, 2H), 4.65-4.60(m, 1H), 2.5(s, 3H), 2.45-2.25(m, 5H), 2.15(s, 3H), 2.04-1.92(m, 7H), 1.50-1.44(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5mL/min) R_t 5.021min(95%).

실시예 226

트랜스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴 트리스-말레에이트

트랜스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀

무수 에탄올(40mL)중의 트랜스-3-[4-(벤질옥시)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.806g, 1.62mmol)의 용액을 활성탄소상 10중량% 팔라듐(0.161g, 0.324mmol) 및 암모늄 포르메이트(0.511g, 8.1mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피에 의해 출발 물질은 거의 관찰되지 않았다. 활성탄소상 10중량% 팔라듐(0.161g, 0.324mmol)을 첨가하고 추가로 1시간 동안 교반하였고 이때 생성물은 거의 검출되지 않았다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올(500mL)로 세척하였다. 유기층을 감압하에 제거하였다. 생성된 고체를 고 진공하에 밤새 건조시켜 트랜스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀 0.491g(75%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.74(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.46-7.44(d, 2H, J=-8Hz), 6.92-6.90(d, 2H, J=8Hz), 4.64-4.58(m, 1H), 2.67-2.50(m, 5H), 2.39-2.34(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.06-1.92(m, 6H), 1.50-1.42(m, 2H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 3.337min(96%).

트랜스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴 트리스-말레에이트

디메틸포름아마이드(25mL)중의 트랜스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(0.100g, 0.245mmol)의 용액을 2-플루오로-6-[(2-메톡시에틸)아미노]벤조니트릴(0.128g, 0.613mmol) 및 탄산칼륨(0.068g, 0.49mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 밤새 120℃에서 교반시켰다. 에틸 아세테이트 및 1N 수산화나트륨 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 1N 수산화나트륨 용액(1L)로 세척하였다. 층을 분리하고 유기층을 물 및 염수(각 500mL)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 용출제로서 디클로로메탄중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 71mg(48%)의 트랜스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴을 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 트랜스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴(0.071g, 0.119mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.042g, 0.358mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에서 여과하고 고 진공하에 건조시켜 트랜스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)-6-[(3-메톡시프로필)아미노]벤조니트릴 트리스-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23(s, 1H), 7.69-7.67(d, 2H, J=8Hz), 7.37-7.33(m, 1H), 7.25-7.23(d, 2H, J=8Hz), 6.53-6.51(d, 1H, J=8Hz), 6.30-6.29(m, 1H), 6.19-6.17(d, 1H, J=8Hz), 6.17(s, 6H), 4.65-4.64(m, 1H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.27(s, 3H), 2.55-2.50(m, 4H), 2.50-2.30(m, 5H), 2.33(br. s., 3H), 2.01-1.96(m, 8Hz), 1.84-1.80(m, 2H), 1.49-1.46(m, 2H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 5.181min(95%).

실시예 227

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드 트리스-말레에이트

4-브로모-2-메톡시아닐린

디클로로메탄(100mL)중의 o-아니시딘(5.46g, 44.3mmol)의 용액을 2,2,4,6-테트라브로모-2,5-사이클로헥사디엔-1-온(18.16g, 44.3mmol)로 -5℃에서 1시간에 걸쳐 조금씩 나누어 처리하였다. 브롬화제를 첨가한 후 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 용액(1N)을 첨가하고 층을 분리하였다. 유기층을 1N 수산화나트륨 용액(1L)로 세척하고 물(750mL)로 세척한 다음 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켜 8.096g(89%)의 4-브로모-2-메톡시아닐린을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 6.90(s, 1H), 6.83-6.76(m, 1H), 6.57-6.55(m, 1H), 4.86(s, 2H), 3.76(s, 3H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 5.635min(89%).

N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드

디클로로메탄(100mL)중의 4-브로모-2-메톡시아닐린(8.096g, 40.04mmol)의 용액을 트리에틸아민(6.06g, 60.06mmol) 및 하이드로신나모일 클로라이드(7.08g, 42.04mmol)로 차례로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에

48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 침전물을 여과하고 여액을 감압하에 증발시켜 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트중에 용해시키고 5N 염산 용액, 5N 수산화나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 조 물질(박층 크로마토그래피에 의한 두 개 스폿)을 메탄올로 분쇄하였다. 비용해된 고체를 여과하여 6g(50%)의 N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.17(s, 1H), 7.92-7.90(m, 1H), 7.30-7.24(m, 4H), 7.20-7.18(m, 2H), 7.09-7.07(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.72-2.69(m, 2H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 7.491min(97%).

-78℃에서 무수 테트라하이드로푸란(30mL)중의 N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드(1.004g, 3mmol)의 용액을 헥산(4.7mL, 7.5mmol)중의 1.6M n-부틸 리튬의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 트리-이소프로필 보레이트(1.05mL, 4.5mmol)를 첨가하고 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 아세톤/드라이아이스를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2.5N 염산 용액(30mL)으로 급랭시켰다. 유기층을 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 산성 수성층에 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(250mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 용출제로서 1:1의 디클로로메탄:에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 구배를 디클로로메탄중의 15% 메탄올로 바꾸어 기저 산물을 제거하여 0.209g(23%)의 3-메톡시-4-[(3-페닐프로파노일)아미노]페닐보론산을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.08(s, 1H), 7.89-7.95(m, 3H), 7.45-7.42(s, 1H), 7.35-7.16(m, 5H), 3.82(s, 3H), 2.91-2.81(m, 2H), 2.74-2.70(s, 2H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 5.389min(95%).

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드 트리스-말레에이트

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(20mL)중의 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.268g, 0.607mmol)의 용액을 3-메톡시-4-[(3-페닐프로파노일)아미노]페닐보론산(0.200g, 0.669mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.042g, 0.036mmol) 및 물(10mL)중의 탄산나트륨(0.154g, 1.46mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 9시간 동안 교반하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.035g, 0.03mmol)을 첨가하고 혼합물을 밤새(15시간) 교반시켰다. 유기층을 감압하에 제거하고 에틸 아세테이트를첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 감압하에 증발시켰다. 조 물질을 용출제로서 디클로로메탄(6L)중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 용출제로서 디클로로메탄중의 20% 메탄올을 사용한 Supelco 섬광 크로마토그래피 컬럼에서의 이차 정제가 필요하였다. 이차 컬럼으로부터 0.132g(38%)의 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드를 수득하였다. 생성물을 예비 HPLC 정제(Hypersil C18, 100x21mm 컬럼, 5μm, 8분 동안의 15-100% 아세토니트릴 구배, 총 작동 시간 - 10분, 완충액 - 50mM 암모늄 아세테이트, 25ml/min)하고 0.026g의 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드(0.026g, 0.046mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.016g, 0.137mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소 대기하에 여과하고 고 진공하에 건조시켜 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드 트리스-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.25(s, 1H), 8.23-8.19(m, 2H), 7.33-7.27(m, 5H), 7.23-7.18(m, 2H), 6.17(s, 6H), 4.72-4.69(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.94-2.90(m, 4H), 2.79-2.75(m, 5H), 2.67(s, 4H), 2.10-1.99(m, 8H), 1.59-1.56(m, 3H); Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50mm; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5mL/min) R_t 4.844min(90%).

실시예 228

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드

N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드

N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-3-페닐프로판아마이드(1.0g, 3mmol)를 디메틸포름아마이드(20㎖)에 0℃에서 용해시킨 용액을 사전 세척된(헵탄으로 3회) 수소화나트륨(0.158g, 6.6mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 요오드화메틸(0.511g, 3.6mmol)을 적가하고 이 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 반응은 밤동안 완료되지 않았으며, 다시 요오드화메틸(0.511g, 3.6mmol)을 더 첨가하고 이 반응 혼합물을 밤동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(30㎖)로 급냉시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분별하였다. 수성층은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 합하여 물과 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과 및 감압하에 증발시켰다. 조생성물은 헵탄:에틸아세테이트 3:1로 용출시키는 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하여 N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드 0.729g(70%)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.330-7.326(s, 1H), 7.235-7.178(m, 2H), 7.161-7.116(m, 3H), 7.058-7.040(m, 2H), 3.811(s, 3H), 3.002(s, 3H), 2.753-2.708(m, 2H), 2.282-2.204(m, 1H), 2.138-2.061(m, 1H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 7.366min(96%).

N1-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드

N1-(4-브로모-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드(0.729g, 2.09mmol)를 디메틸포름아마이드(10㎖)에 용해시킨 용액을 디보론 피나콜 에스테르(0.637g, 2.51mmol), 아세트산칼륨(0.615g, 6.27mmol), 그 다음 디클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(디페닐포스피노페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(0.052g, 0.063mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 26시간 동안 교반한 다음, 다시 디보론 피나콜 에스테르(0.318g, 1.254mmol), 아세트산칼륨(0.312g, 3.135mmol), 및 디클로로메탄과의 착물인 [1,1'-비스(디페닐포스피노페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(0.025g, 0.031mmol)을 추가로 첨가하였다. 이 반응 혼합물은 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 고진공하에 건조시켰다. 흑색 고체에 디클로로메탄을 첨가한 뒤 셀라이트 패드와 실리카겔 패드를 통해 여과하였다. 조생성물은 용출제로서 1:1 에틸아세테이트:헵탄을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 이 컬럼은 N1-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드 0.290g(35%)과 단일쌍의 이중산물 0.148g(18%)을 제공하였다. N1-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.33(s, 1H), 7.29-7.27(m, 2H), 7.22-7.13(m, 5H), 7.06-7.03(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.03-3.00(m, 3H), 2.75-2.71(m, 4H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.30(s, 12H) ; HPLC Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.296min(100%). 단일쌍의 이중산물: ^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.374-(s, 2H), 7.293-7.276(m, 4H), 7.258-7.188(m, 4H), 7.142-7.017(m, 2H), 7.067-7.049(m, 4H), 3.921(s, 6H), 2.992(s, 6H), 2.756-2.741(m, 4H), 2.339-2.263(m, 2H), 2.196-2.070(m, 2H) ; HPLC Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 7.910min(100%).

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-4-아민(0.293g, 0.664mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10㎖)에 용해시킨 용액을 3-메톡시-4-[메틸(3-페닐프로파노일)아미노]페닐보론산(0.290g, 0.730mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.046g, 0.040mmol) 및 탄산나트륨(0.169g, 1.59mmol) 수용액(5㎖)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 하룻밤동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 수성층에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층을 분별하고, 수성층은 에틸 아세테이트(150㎖)로 추출하였다. 유기층은 합하여 물과 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 여과 및 감압하에 증발시켰다. 조생성물은 용출제로서 디클로로메탄 중의 4% 메탄올, 디클로로메탄 중의 8% 메탄올 및 그 다음 디클로로메탄 중의 12% 메탄올을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 디클로로메탄 중의 30% 메탄올을 사용하는 Supelco 섬광크로마토그래피 실리카겔 컬럼을 이용한 제2 컬럼으로부터 시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-N1-메틸-3-페닐프로판아마이드 0.037g(10%)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.374(s, 1H), 7.315-7.312(m, 1H), 7.285-7.213(m, 3H), 7.174-7.087(m, 4H), 5.795(br. s., 2H), 4.965-4.922(m, 1H), 3.892(s, 3H), 3.213(s, 3H), 2.948-2.918(m, 2H), 2.667(m, 6H), 2.455-2.349(m, 10H), 2.25-2.15(m, 2H), 1.867-1.845(m, 2H), 1.718-1.710(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 4.947min(98%).

실시예 229

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 트리스-말레에이트

3급-부틸 N-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.667g, 6.04mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(95㎖)에 용해시킨 용액을 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(2.32g, 6.64mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.419g, 0.362mmol) 및 탄산나트륨(1.54g, 14.5mmol) 수용액(40㎖)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 18시간 동안 교반하였다. 유기층은 감압하에 제거하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고(100㎖), 층 분리시켰다. 수성층은 에틸 아세테이트(1L)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(1L)과 염수(500㎖)로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 여과하고 감압하에 증발시켜 미정제 물질 3.71g을 수득하였다. 이 미정제 물질을 용출제로서 디클로로메탄 중의 20% 메탄올(4L), 디클로로메탄 중의 30% 메탄올(1L) 및 디클로로메탄 중의 메탄올(1:1) (1L)을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피 정제한 결과 3급-부틸 N-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일-2-메톡시페닐)카르바메이트 2.305g(71%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.221(s, 1H), 8.030(s, 1H), 7.921-7.901(m, 1H), 7.239-7.195(m, 2H), 4.652-4.594(m, 1H), 3.890(s, 3H), 2.988-2.804(m, 2H), 2.776-2.507(m, 2H), 2.40-2.21(m, 5H), 2.190(s, 3H), 1.898-1.815(m, 4H), 1.716-1.686(m, 2H), 1.482-1.446(m, 11H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 4.541min(98%); TLC(디클로로메탄 중의 20% 메탄올) R_t=0.4.

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3급-부틸 N-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일-2-메톡시페닐)카르바메이트(2.298g, 4.28mmol)을 디메틸포름아마이드(26㎖)에 0℃에서 용해시킨 용액을 트리플루오로아세트산(9.2㎖)을 디클로로메탄(20㎖)에 용해시킨 용액으로 처리하였다. 이 반응 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 그 다음 빙욕을 제거하고 실온에서 2시간 더 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔여물을 고진공하에 건조시켰다. 얻어진 오일에 에틸아세테이트(150㎖) 및 5N 염산용액(100㎖)을 첨가하였다. 층을 분리시키고 유기층을 5N 염산 용액(400㎖)으로 추출하였다. 수성층은 합하여 0℃로 냉각시키고 50% 수산화나트륨 수용액으로 pH 10으로 중화시켰다. 중화된 층을 디클로로메탄(70㎖)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과 및 감압하에 증발시켜 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 1.769g(95%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.189(s, 1H), 7.048-7.043(s, 1H), 7.004-6.980(d.d., 1H, J=1Hz, J=4hz), 6.775-6.755(m, 1H), 5.039(s, 2H), 4.605-4.565(m, 1H), 3.831(s, 3H), 2.992-2.882(m, 2H), 2.882-2.794(m, 2H), 2.40-2.15(m, 5H), 2.149(s, 3H), 1.876-1.849(m, 4H), 1.727-1.698(m, 2H), 1.486-1.448(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 2.83min(99%).

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 트리스-말레에이트

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.450g, 1.03mmol)을 -5℃에서 피리딘(8㎖) 중에 용해시킨 용액을, 4-(트리플루오로메톡시)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(0.231g, 1.03mmol)를 디클로로메탄(2.5㎖)에 용해시킨 용액으로 적가 방식으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 -5℃에서 30분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 1N 수산화나트륨 용액(10㎖)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 유기용매를 감압하에 제거하였다. 디클로로메탄(10㎖)을 첨가하고 엠포레(Empore) 추출 카트리지를 사용하여 층 분리시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 미정제 화합물을 용출제로서 10% 메탄올을 사용한 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하여 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 0.430g(67%)을 수득하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드(0.430g, 0.688mmol)를 에틸 아세테이트(15㎖)에 용해시킨 고온 용액을, 말레산(0.240g, 2.07mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액으로 처리하였다. 침전물이 형성되었고, 이것을 질소하에 여과하고 고진공하에 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드 트리스-말레에이트 염을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.70(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11-8.08(m, 2H), 8.05-8.03(m, 1H), 7.56-7.54(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 6.11(s, 6H), 5.10-5.00(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.54(m, 4H), 2.99(m, 2H), 2.79(s, 3H), 2.22-2.19(m, 4H), 1.84(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 4.999min(100%).

실시예 230

4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노(4-메틸피페라지노)메타논 비스-말레에이트

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-4-아민(0.300g, 0.780mmol)을 0℃에서 피리딘(5㎖)에 용해시킨 용액을 4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드 하이드로클로라이드(0.127g, 0.780mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 5분동안 교반한 후, 빙욕을 제거하고 그 반응물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 동량의 4-메틸-1-피페라진카르보닐 클로라이드 하이드로클로라이드(0.127g, 0.780mmol)를 더 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 얻어진 고체에 디클로로메탄(10㎖)과 중탄산나트륨(5㎖) 포화수용액을 첨가하였다. 엠포레(Empore) 추출 카트리지를 사용하여 층 분리시켰다. 유기층을 감압하에 제거하여 미정제 물질 0.417g을 수득하였다. 조생성물은 용출제로서 디클로로메탄 중의 8% 메탄올, 디클로로메탄 중의 15% 메탄올 및 그 다음 디클로로메탄 중의 20% 메탄올을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하여 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노(4-메틸피페라지노)메타논 0.178g(45%)을 수득하였다. 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노(4-메틸피페라지노)메타논(0.178g, 0.347mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액을, 말레산(0.081g, 0.693mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액으로 처리하였다. 용매 냉각시 침전물이 형성되었고, 질소하에 여과하고 고진공하에 건조시켜 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노(4-메틸피페라지노)메타논 비스-말레에이트 0.124g을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.257(s, 1H), 7.661-7.639(d, 2H, J=8.8Hz), 7.441-7.42(m, 2H), 7.210-7.112(m, 5H), 6.142(s, 4H), 4.963-4.908(m, 1H), 3.784-3.754(d, 2H, J=12Hz), 3.7-3.2(br. s., 11H), 3.15-3.05(m, 2H), 2.922(s, 3H), 2.161-2.138(m, 2H), 1.989-1.93(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.159min(97%).

실시예 231

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아마이드 트리스-말레에이트

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.398g, 0.912mmol)을 -5℃에서 피리딘(7㎖)에 현탁시킨 현탁액을, 4-(디메틸아미노)-1-벤젠카르보닐 클로라이드(0.167g, 0.912mmol)를 디클로로메탄(3㎖)에 용해시킨 용액으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 -5℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 빙욕을 제거하였다. 이 반응 혼합물에 1N 수산화나트륨 용액(10㎖)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 감압하에 제거하고 디클로로메탄(15㎖)을 첨가하였다. 엠포레(Empore) 추출 카트리지를 사용하여 층 분리시켰다. 유기층을 감압하에 제거하였다. 미정제 고체를 용출제로서 디클로로메탄 중의 12% 메탄올(5% 수산화암모늄 함유)을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 2회 정제하여 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아마이드 0.284g(53%)을 수득하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아마이드(0.284g, 0.487mmol)

를 에틸 아세테이트와 몇방울의 에탄올에 용해시킨 고온 용액을 에틸아세테이트에 말레산(0.169g, 1.46mmol)을 용해시킨 고온용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에 여과하고 고진공하에 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-4-(디메틸아미노)벤즈아마이드 트리스-말레에이트 0.409g을 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.054(s, 1H), 8.278(s, 1H), 8.215-8.194(m, 1H), 7.851-7.828(m, 2H), 7.312-7.308(m, 1H), 7.288-7.263(m, 1H), 6.794-6.722(m, 2H), 6.096(s, 6H), 5.10-5.00(m, 1H), 3.951(s, 3H), 3.538(s, 4H), 3.061(s, 8H), 2.215-2.183(m, 4H), 1.90-1.81(m, 2H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 4.496min(98%).

실시예 232 내지 237

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드

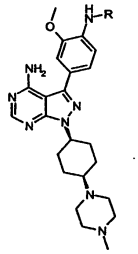
시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아마이드

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유래의 아마이드

디클로로메탄(100μℓ) 중의 시판용 산 클로라이드(0.23mmol)를 피리딘(800μℓ) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.050g, 0.115mmol)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨 용액으로 급냉시켰다. 진공 및 질소 정화하에 수펠코-매니폴드(Supelco-manifold) 상에서 용매를 제거하였다. 남은 고체를 정제용 HPLC(Hypersil C18, 100x21㎜ 컬럼, 5㎛, 15 내지 100% 아세토니트릴 구배, 8분 소요, 총 진행 시간-10분, 완충액-50mM 암모늄 아세테이트, 25㎖/min)로 정제하였다. 이 고체에 디클로로메탄과 1N 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분별하여 상응하는 생성물을 수득하였다. HPLC Perkin Elmer Pecosphere C18, 3μM, 33x4.6, 3.5㎖/min 100-100% 50mM 암모늄아세테이트 내지 아세토니트릴, 4.5분, CHNO(581.2), 95% LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 입자 크기 3㎛m, 33x4.6min; 100% 50mM 암모늄 아세테이트 수용액 내지 100% 아세토니트릴, 5분 소요, 3.0 내지 3.5㎖/min).



화합물명	R	실시예	Qty. (mg)	MH^+	R_t (mins)
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드		232	44 (63%)	609.1	2.957
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드		233	10 (14%)	625.5	3.464
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메톡시)벤즈아미드		234	40 (56%)	625.1	3.405
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드		235	47 (65%)	627.5	3.405
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-(트리플루오로메틸)벤즈아미드		236	41 (59%)	609.3	3.223
cis-N1-(4-{4-아미노-1-[4-4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-프라졸로[3,4-d]프리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드		237	48 (67%)	627.4	3.613

실시예 238

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시아닐리노)-2-페닐-1-에탄올

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.075g, 0.000172mol)과 산화스티렌(0.029g, 0.000172mol)을 이소프로판올(3㎖)에 용해시키고 얻어지는 혼합물을 24시간 동안 환류가열하였다. 용매를 제거하고 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시아닐리노)-2-페닐-1-에탄올(0.005g, 0.000089mol)을 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.06(s, 1H), 6.91(d, 1H0, 6.36(d, 1H), 5.55(d, 1H), 5.20(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.43(d, 2H), 3.88(s, 3H), 3.74(m, 1H), 3.58(m, 1H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 2H); RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 소요, 1㎖/min) R_t 11.97min.

MS:MH^+ 557.

중간체:

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스- 또는 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 환원적 알킬화하는 일반법:

시스- 또는 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(또는 시스 또는 트란스 단독)(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)의 혼합물을 무수 1,2-디클로로에탄에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 중탄산나트륨 포화수용액으로 급냉시키고 다시 농축시켰다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

합성 및 정제(A법) 후 잔여물을 디클로로메탄(1㎖)로 분해하고 트리코넥스(Trikonex) 컬럼(7㎝) 상에 주입하고 디클로로메탄(5㎖)으로 용출시켰다. 목적 밴드(자외선 검출)를 절단하고, 디클로로메탄:메탄올:트리에틸아민=90:5:5(10㎖)의 혼합물로 화합물을 추출한 뒤, 여과하여, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 디에틸 에테르(4㎖)에 현탁시키고 침전물을 여과 수거하고 건조시켰다.

실시예 239

시스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.06(br, 2H), 6.77(d, 1H), 6.38(d, 1H), 6.32(d, 1H), 5.65(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.38(d, 2H), 3.88(s, 3H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 2H).

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t 12.65min.

MS:MH^+ 517.

실시예 240

시스-5-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시아닐리노)메틸]-2-푸릴메탄올 아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.06(br, 2H), 6.77(d, 1H), 6.23(d, 1H), 6.19(d, 1H), 5.63(t, 1H), 5.18(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.35(d, 4H), 3.88(s, 3H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 2H),

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t10.91min.

MS:MH^+ 547.

실시예 241

트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트

트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 A법에 따라 제조하였다. 트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1당량)을 에탄올(20㎖)에 용해시키고 이 용액을 환류가열하였다. 말레산 용액(3당량)을 즉시 첨가하고 10분간 더 환류시켰다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 침전물을 여과 수고한 뒤 건조하였다.

트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.06(br, 2H), 6.77(d, 1H), 6.38(d, 1H), 6.32(d, 1H), 6.16(s, 4H), 5.65(t, 1H), 4.67(m, 1H), 4.38(d, 2H), 3.88(s, 3H), 3.1(br, 9H), 2.67(s, 3H), 2.05(m, 6H), 1.57(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.62min.

MS:MH^+ 517.

실시예 242

트란스-3-(3-메톡시-4-[(5-메틸-2-푸릴)-메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트

전술한 트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디말레에이트와 같은 방법으로 제조하였다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.08(d, 2H), 6.77(d, 1H), 6.16(m, 5H), 5.95(d, 1H), 5.65(t, 1H), 4.67(m, 1H), 4.32(d, 2H), 3.88(s, 3H), 3.1(br, 9H), 2.67(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.05(m, 6H), 1.57(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.73min.

MS:MH^+ 531.

시스- 또는 트란스-3-(4-아미노-페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 환원적 알킬화하는 일반법:

시스- 또는 트란스-3-(4-아미노-페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(또는 중간체 ... 또는 ...)(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)의 혼합물을 무수 1,2-디클로로에탄에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 중탄산나트륨 포화수용액으로 급냉시키고 다시 농축시켰다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

실시예 243

시스-2-[2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페녹시아세트산 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.33(m, 3H), 7.17(t, 1H), 6.83(m, 4H), 4.76(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.29(s, 2H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.65(m, 2H), 1.58(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t10.78min.

MS:MH^+ 571.

실시예 244

시스-3-{4-(2-푸릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36(d, 2H), 6.81(d, 2H), 6.46(t, 1H), 6.41(d, 1H), 6.34(d, 1H), 4.78(m, 1H), 4.31(d, 2H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.65(m, 2H), 1.58(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t11.29min.

MS:MH^+ 487.

실시예 245

시스-3-(4-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.36(d, 2H), 6.79(d, 2H), 6.43(t, 1H), 6.21(d, 1H), 5.98(d, 1H), 4.78(m, 1H), 4.24(d, 2H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.65(m, 2H), 1.58(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.86min.

MS:MH^+ 501.

실시예 246

시스-3-{4-[(3-푸릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.37(d, 2H), 6.79(d, 2H), 6.52(s, 1H), 6.29(t, 1H), 4.76(m, 1H), 4.18(d, 2H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.65(m, 2H), 1.58(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.17min.

MS:MH^+ 488.

실시예 247

시스-3-{4-[(벤조[b]푸란-2-일메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.38(d, 2H), 7.23(m, 2H), 6.86(d, 2H), 6.80(s, 1H), 6.66(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.52(d, 2H), 2.5-2.1(br, 13H), 2.17(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.65(m, 2H), 1.58(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t14.00min.

MS:MH^+ 537.

실시예 248

트란스-3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.35(d, 2H), 6.79(d, 2H), 6.45(t, 1H), 6.39(d, 1H), 6.33(d, 1H), 4.60(m, 1H), 4.30(d, 2H), 3.1(br, 9H), 2.67(s, 3H), 2.05(m, 6H), 1.91(s, 6H), 1.46(m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t11.96min.

MS:MH^+ 487.

3-(4-아미노-페닐)-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 완원적 알킬화하는 일반법:

3-(4-아미노-페닐)-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1당량), 알데하이드(1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.4당량) 및 아세트산(3.4당량)의 혼합물을 무수 1,2-디클로로에탄에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 중탄산나트륨 포화수용액으로 급냉시키고 다시 농축시켰다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

실시예 249

3-(4-[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노페닐)-1-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리드-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.07 (br, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (d, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (br, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.69 (d, 2H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t8.97min.

MS:MH^+ 531.

실시예 250

시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(1-페닐에틸)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) N-(4-브로모페닐)-N-(1-페닐에틸)아민

온도를 -75℃ 이하로 유지시키면서 N-(4-브로모페닐)-N-(1-페닐메틸리덴)아민(1.0g, 0.00385mol)을 -78℃로 냉각시킨 톨루엔(30㎖)에 용해시킨 용액에, 디에틸 에테르(5.5㎖) 중의 메틸 리튬 1.4M 용액을 적가하였다. 이 용액을 최고 -40℃까지 승온시키고 이 온도에서 질소대기하에 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 적가하여 급냉시키고 층을 분리시켰다. 유기상을 염수(50㎖)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 감압하에 농축하여 N-(4-브로모페닐)-N-(1-페닐에틸)아민(1.03g, 0.00373mol)을 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.30 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.43 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

TLC(에틸아세테이트/헵탄 5.95) R_f0.27

b) N-(1-페닐에틸)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아민

N-(4-브로모페닐)-N-(1-페닐에틸)아민(0.87g, 0.00315mol), 디보론 피나콜 에스테르(0.96g, 0.00387mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.077g, 0.0000945mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(20㎖) 중의 아세트산칼륨(0.93g, 0.00945mol)의 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(60㎖)을 첨가하고, 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(7:93)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어진 분획을 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과수거하여 N-(1-페닐에틸)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.3g, 0.00093mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.30 (m, 6H), 7.18 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.46 (d, 2H), 4.51 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.27 (s, 12H).

TLC(에틸아세테이트/헵탄 5.95) R_f0.17

c) 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(1-페닐에틸)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

N-(1-페닐에틸)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.070g, 0.000235mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.080g, 0.000181mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.012g, 0.000011mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.056g, 0.00045mol)의 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물에서 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-3-{4-[(1-페닐에틸)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.062g, 0.0000984mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.19 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (d, 3H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.96min.

MS:MH^+ 511.

실시예 251 및 252

시스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트란스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) N-(4-브로모페닐)-N-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)아민

수소화나트륨을 광유(0.145g, 0.00362mol)에 분산시킨 60% 분산액을, 무수 디메틸설폭사이드(10㎖)에 트리메틸설폭소늄 요오다이드(0.8g, 0.00362mol)를 용해시킨 용액에 첨가하고, 얻어지는 혼합물을 질소 대기하에서 10분동안 교반하였다. 2-{[(4-브로모페닐)이미노]메틸}페놀(0.4g, 0.00145mol)을 무수 디메틸설폭사이드(5㎖)에 용해시킨 용액을 적가하고 그 결과 얻어지는 혼합물을 상온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이것을 빙냉수(100㎖)에 쏟아붓고 디에틸 에테르(2x50㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 N-(4-브로모페닐)-N-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일]아민(0.321g, 0.0011mol)을 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.34 (d, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.52

b) N-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민

N-(4-브로모페닐)-N-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)아민(1.65g, 0.00569mol), 디보론 피나콜 에스테르(1.73g, 0.00683mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.139g, 0.000171mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(35㎖) 중의 아세트산칼륨(0.81g, 0.0171mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(100㎖)을 첨가하고, 그 결과 산출되는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축시켜 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(5:95)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어지는 분획은 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과 수고하여 N-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.59g, 0.00176mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.42 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:5) R_f0.37

c) 시스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

N-2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.

080g, 0.000237mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로-[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.087g, 0.000198mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.014g, 0.000012mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.061g, 0.000495mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이어서, 조생성물을 디클로로메탄에 용해시키고 트리코넥스(Trikonex) 컬럼(7㎝)에 주입하여 디클로로메탄(5㎖)으로 용출시켰다. 목적 밴드를 절단하고, 90:5:5 비율의 디클로로메탄/메탄올/트리에틸아민 혼합물(10㎖)로 추출한 뒤 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 침전물을 여과 수거한 뒤 건조하여 시스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.021g, 0.00004mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 6.90 (1m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.39min.

MS:MH^+ 525.

트란스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

N-2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.089g, 0.000265mol), 트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로-[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.090g, 0.000204mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.014g, 0.000012mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.063g, 0.00051mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 트란스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]푸란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.078g, 0.000121mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.49 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.05min.

MS:MH^+ 525.

실시예 253

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-1-페닐-1-에타논 디아세테이트

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.6g, 0.00148mol)과 브로모아세토페논(0.295, 0.00148mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(30㎖)에 용해시키고, 얻어지는 혼합물을 질소대기하에 상온에서 5분 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.095g, 0.00074mol)을 적가하고 질소 대기하에 16시간 동안 교반을 지속하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-1-페닐-1-에타논 디아세테이트(0.410g, 0.00064mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.41 (br, 3H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.16min.

MS:MH^+ 525.

실시예 254

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-1-페닐-1-에탄올 다아세테이트

시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-1-페닐-1-에타논 디아세테이트(0.050g, 0.000077mol)를 무수 메탄올(5㎖)에 용해시킨 용액을 0℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(0.018g, 0.0000477mol)를 즉시 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에 3시간 동안 교반하면서 상온까지 승온시켰다. 이 반응은 아세트산을 적가하여 급냉시키고, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축한 뒤 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-1-페닐-1-에탄올 다아세테이트(0.035g, 0.000054mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.31 (m, 7H), 6.69 (d, 2H), 5.41 (br, 2H), 5.31 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 14H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t11.34min.

MS:MH^+ 527.

실시예 255

시스-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]-N'-벤질우레아 아세테이트

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1㎖)에 용해시키고, 벤질 이소시아네이트(0.013g, 0.0001mol)를 첨가

한 뒤, 얻어지는 용액을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어지는 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸]-N'-벤질우레아 아세테이트(0.015g, 0.000022mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.57-7.27 (br, 10H), 7.04 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.03 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H);

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.39min.

MS:MH^+ 630.

실시예 256

시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]벤즈아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.051g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1㎖)에 용해시키고, 벤조일 클로라이드(0.014g, 0.0001mol)를 첨가한 뒤, 얻어지는 용액을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어지는 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]벤즈아마이드 아세테이트(0.042g, 0.000062mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.62min.

MS:MH^+ 617.

실시예 257

시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-1-벤젠설폰아마이드 아세테이트

시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.051g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1㎖)에 용해시키고, 벤조일 클로라이드(0.018g, 0.0001mol)를 첨가한 뒤, 얻어지는 용액을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어지는 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N1-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-1-벤젠설폰아마이드 아세테이트(0.042g, 0.000048mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.58 (t, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPCL(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t14.31min.

MS:MH^+ 653.

실시예 258

시스-N-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-N'-벤질우레아 아세테이트

시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.051g, 0.0001mol)을 무수 피리딘(1㎖)에 용해시키고, 벤질 이소시아네이트(0.013g, 0.0001mol)를 첨가한 뒤, 얻어지는 용액을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어지는 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N-[4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-N'-벤질우레아 아세테이트(0.019g, 0.000027mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, 7.27 (m, 7H), 7.13 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.46 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.24 (d, 4H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.49min.

MS:MH^+ 646.

시스-3-{4-[3-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 및 그 유도체를 제조하는 방법은 시스-3-{4-[4-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 및 그 유도체를 제조하는 방법과 동일하다.

실시예 259

시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]벤즈아마이드 디아세테이트

a) 시스-3-{4-[3-(아미노메틸)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t9.32min.

b) 시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]벤즈아마이드 디아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.10 (m, 5H), 4.78 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H),1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.58min.

MS:MH^+ 617.

실시예 260

시스-N1-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-1-벤젠설폰아마이드 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 5H), 4.78 (m, 1H), 4.03 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t14.36min.

MS:MH^+ 653.

실시예 261

시스-N-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]-N'-벤질우레아 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.27-7.04 (m, 10H), 6.46 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.44min.

MS:MH^+ 646.

실시예 262 및 263

시스-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온 아세테이트

트란스-N-[3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온

a) 2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에타논

N,N-디메틸포름아마이드(200㎖)에 4-브로모아닐린(7.42g, 0.0431mol)과 2-브로모아세토페논(8.58g, 0.0431mol)을 함유하는 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민을 적가하고 이 반응 혼합물을 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔여물을 디클로로메탄(150㎖)과 물(100㎖) 사이에 분획화하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조하고 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 디에틸에테르에 현탁시키고 침전물을 여과 수거한 뒤 건조하여 2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에타논(10.03g, 0.0346mol)을 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.06 (d, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.66 (d, 2H), 6.11 (t, 1H), 4.68 (d, 2H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:2) R_f0.39.

b) 2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에탄올

2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에타논(3.50g, 0.0121mol)을 무수 메탄올(200㎖)에 용해시킨 용액을 0℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(2.28g, 0.0603mol)을 즉시 첨가하였다. 이 혼합물을 질소 대기하에 3시간 동안 교반하면서 상온까지 승온시켰다. 이 반응은 아세트산을 적가하여 급냉시키고, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔여물을 디클로로메탄(120㎖)과 물(85㎖) 사이에 분획화하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시켜 2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에탄올(3.49g, 0.0117mol)을 황색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.39 (d, 2H), 7.33 (m,2 H), 7.24 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 5.81 (t, 1H), 5.47 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.07 (m, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:2) R_f0.22.

c) 3-(4-브로모페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온

무수 디클로로메탄(32㎖)에 2-(4-브로모아닐리노)-1-페닐-1-에탄올(0.74g, 0.00253mol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.01g, 0.00786mol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(0.092g, 0.00076mol)을 함유하는 용액을 0℃로 냉각시키고 무수 디클로로메탄(8㎖) 중의 트리포스겐(0.38g, 0.00127mol) 용액을 적가하였다. 이 반응 ??바물을 질소 대기하에 18시간 동안 교반하면서 상온까지 서서히 승온시켰다. 유기상을 중탄산나트륨 포화수용액(40㎖)과 염수(30㎖)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매는 감압하에 제거하고 잔여물은 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)을 사용하여 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하여 3-(4-브로모페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온(0.62g, 0.00192mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.58 (s, 4H), 7.47 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.01 (t, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:2) R_f0.28

d) 5-페닐-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온

3-(4-브로모페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸린-2-온(0.6g, 0.00189mol), 디보론 피나콜 에스테르(0.58g, 0.00226mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(0.046g, 0.000057mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(20㎖) 중의 아세트산칼륨(0.56g, 0.0057mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(100

㎖)을 첨가하고 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)을 사용하는 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 얻어지는 분획을 농축하고, 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과 수거하여 5-페닐-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온(0.19g, 0.00052mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.69 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.47 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.01 (t, 1H), 1.27 (s, 12H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:2) R_f0.19.

e) 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온 아세테이트

5-페닐-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온(0.085g, 0.000233mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.086g, 0.000194mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.013g, 0.000012mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.060g, 0.000485mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온 아세테이트(0.074g, 0.000121mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.47 (m, 5H), 5.82 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.09 (t, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.84min.

MS:MH^+ 553.

f) 트란스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온

이 화합물은 시스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-페닐-1,3-옥사졸란-2-온 아세테이트를 제조하는 합성 경로와 유사한 경로를 통해 제조하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.47 (m, 5H), 5.82 (t, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.1 (br, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.49 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.72min.

MS:MH^+ 553.

실시예 264

트란스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-벤질-1,3-옥사졸란-2-온 디아세테이트

a) 1-(4-브로모아닐리노)-3-페닐-2-프로판올

4-브로모아닐린(1.75g, 0.0102mol)과 2,3-에폭시-프로필벤젠(1.77g, 0.0132mol)을 메탄올(40㎖)에 혼합한 혼합물을 16시간 동안 환류가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)을 사용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하여 1-(4-브로모아닐리노)-3-페닐-2-프로판올(2.2g, 0.00719mol)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.33 (m, 7H), 6.50 (d, 2H), 5.76 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.29.

b) 5-벤질-3-(4-브로모페닐)-1,3-옥사졸란-2-온

1-(4-브로모아닐리노)-3-페닐-2-프로판올(1.90g, 0.00621mol), N,N-디이소프로필에틸아민(2.48g, 0.0193mol) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(0.152g, 0.00124mol)을 무수 디클로로메탄(64㎖)에 함유하는 용액을 0℃로 냉각시키고 무수 디클로로메탄(16㎖) 중의 트리포스겐(0.92g, 0.0031mol) 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 18시간 동안 교반하면서 상온까지 서서히 승온시켰다. 유기상은 중탄산나트륨 포화수용액(70㎖), 염수(60㎖)로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하고 잔여물은 이동상으로서 에틸 아세테이트/n-헵탄(1:5)을 사용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하여 5-벤질-3-(4-브로모페닐)-1,3-옥사졸란-2-온(1.25g, 0.00377mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.54 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (m, 5H), 4.95 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.07 (d, 2H).

TLC(에틸아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.37.

c) 5-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온

5-벤질-3-(4-브로모페닐)-1,3-옥사졸란-2-온(1.25g, 0.00377mol), 디보론 피나콜 에스테르(1.15g, 0.00452mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.092g, 0.000114mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(30㎖) 중의 아세트산칼륨(1.12g, 0.0113mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(100㎖)을 첨가하고, 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어진 분획을 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과수거하여 5-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온(1.03g, 0.0027mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.27 (m, 5H), 4.95 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.07 (d, 2H), 1.28 (s, 12H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.25.

d) 트란스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-벤질-1,3-옥사졸란-2-온 디아세테이트

5-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-옥사졸란-2-온(0.110g, 0.00029mol), 트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.080g, 0.000181mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.012g, 0.000011mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.056g, 0.00045mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 트란스-3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-벤질-1,3-옥사졸란-2-온 디아세테이트(0.049g, 0.000072mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.32 (m, 5H), 5.02 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.11 (d, 2H), 3.1 (br, 9H), 2.17 (s, 6H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.49 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.13min.

MS:MH^+ 567.

실시예 265

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-메틸-2-페닐프로판아마이드 디아세테이트

시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.1g, 0.000246mol), α,α-디메틸페닐아세트산(0.045g, 0.000271mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.071g, 0.000369mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.0037g, 0.000271mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(5㎖)에 함유하는 용액을 5분동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(0.098g, 0.00076mol)을 적가하고 질소 대기하에 교반을 16시간 동안 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-2-메틸-2-페닐프로판아마이드 디아세테이트(0.014g, 0.000021mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.59min.

MS:MH^+ 553.

실시예 266 및 267

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-2-페닐부탄산 아세테이트

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-3-페닐부탄산 아세테이트

a) 1-(4-브로모페닐)-3-페닐-2,5-피롤리딘디온

4-브로모아닐린(5.48g, 0.0318mol) 및 페닐숙신산 무수물(5.89g, 0.0334mol)을 무수 벤젠(80㎖)에 용해시킨 용액을 1시간 반동안 환류가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물에 아세틸 클로라이드(60㎖)를 첨가하고, 이 용액을 1시간 반동안 환류가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 침전물을 여과수거한 뒤 디에틸에테르로 세척하고 건조하여 1-(4-브로모페닐)-3-페닐-2,5-피롤리딘디온(8.7g, 0.0264mol)을 회백색 고체로서 수득하였다

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.72 (d, 2H), 7.40 (m, 7H), 4.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H);

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:4) R_f0.34.

b) 3-페닐-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2,5-피롤리딘디온

1-(4-브로모페닐)-3-페닐-2,5-피롤리딘디온(2.00g, 0.00602mol), 디보론 피나콜 에스테르(1.85g, 0.00727mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.148g, 0.000182mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(40㎖) 중의 아세트산칼륨(1.784g, 0.0182mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(100㎖)을 첨가하고, 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:4)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어진 분획을 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과수거하여 3-페닐-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2,5-피롤리딘디온(0.78g, 0.00207mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.40 (m, 7H), 4.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 1.31 (s, 12H);

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:4) R_f0.21.

c) 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-2-페닐부탄산 아세테이트 및 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-3-페닐부탄산 아세테이트

3-페닐-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2,5-피롤리딘디온(0.35g, 0.00093mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.34g, 0.000773mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.053g, 0.000046mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.24g, 0.00193mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(14㎖)와 물(7㎖)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하

여 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-2-펜닐부탄산 아세테이트(0.150g, 0.000233mol) 및 시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-3-펜닐부탄산 아세테이트(0.11g, 0.000171mol)를 모두 백색 고체로서 수득하였다.

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-2-펜닐부탄산 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t10.54min.

MS:MH^+ 583.

시스-4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)-4-옥소-3-펜닐부탄산 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.41 (d, 5H), 7.31 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t11.11min.

MS:MH^+ 583.

실시예 268

시스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)(페닐)메틸 시아나이드

a) 2-페닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아세토니트릴

(4-브로모페닐)(페닐)메틸 시아나이드(0.604g, 0.00222mol), 디보론 피나콜 에스테르(0.677g, 0.00266mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.054g, 0.000067mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(30㎖) 중의 아세트산칼륨(0.52g, 0.00666mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(80㎖)을 첨가하고, 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:9)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어진 분획을 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과수거하여 2-페닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아세토니트릴(0.110g, 0.000345mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.67 (d, 2H), 7.40 (m, 7H), 5.87 (s, 1H), 1.31 (s, 12H);

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:9) R_f0.18.

b) 시스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}(페닐)메틸 시아나이드

2-페닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아세토니트릴(0.120g, 0.000376mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.083g, 0.000188mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.013g, 0.000011mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.058g, 0.00047mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8㎛, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]페닐)(페닐)메틸 시아나이드(0.025g, 0.0000494mol)를 회백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.95min.

MS:MH^+ 507.

실시예 269

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민 디아세테이트

a) N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-(4-브로모페닐)아민

2-클로로벤족사졸(1.16g, 0.00755mol)을 크실렌에 용해시킨 용액에 4-브로모아닐린(3.9g, 0.0227mol)을 첨가하고 이 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 잔여물을 에틸아세테이트(50㎖)와 물(50㎖) 사이에 분획화시키고 유기상을 황산마그네슘으로 건조한 뒤 감압하에 농축시켰다. 잔여물은 n-헵탄으로 분쇄하고 침전물을 여과 수거한 뒤 건조하여 N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-(4-브로모페닐)아마이드(1.48g, 0.00512mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.78 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (t, 1H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.34.

b) N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민

N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-(4-브로모페닐)아민(0.800g, 0.00277mol), 디보론 피나콜 에스테르(0.84g, 0.00332mol), 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.068g, 0.000083mol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(20㎖) 중의 아세트산칼륨(0.81g, 0.0083mol)을 혼합한 혼합물을 질소 대기하

에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄(100㎖)을 첨가하고, 얻어지는 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 황색 오일을 얻고, 이것을 이동상으로서 에틸아세테이트/n-헵탄(1:5)을 이용한 실리카 섬광크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과 얻어진 분획을 농축하고 잔여물을 n-헵탄으로 분쇄한 뒤 침전물을 여과수거하여 N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.59g, 0.00176mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.80 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 1.26 (s, 12H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.29.

c) 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민 디아세테이트

N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.073g, 0.000217mol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.083g, 0.000181mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.012g, 0.000011mol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.056g, 0.000453mol)을 혼합한 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5㎖)와 물(3㎖)의 혼합물 중에서 질소 대기하에 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil C18, 8μm, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민 디아세테이트(0.082g, 0.000128mol)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.5-2.1 (br, 13H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H),

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.80min.

MS:MH^+ 524.

중간체 A:

2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]벤즈알데하이드

2-(4-요오도페녹시)벤즈알데하이드(1.31g, 4.03mmol, 1당량), $PdCl_2(dppf)_2$(0.092g, 0.13mmol, 0.03당량), 디보론 피나콜 에스테르(1.23g, 4.84mmol, 1.2당량) 및 DMF(15㎖) 중의 아세트산칼륨(1.19g, 12.1mmol, 3.0당량)을 혼합한 혼합물을 80℃에서 5.5시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2(50㎖)에 용해시키고 그 결과 얻어지는 고체를 CH_2Cl_2(100㎖)와 Et_2O(100㎖)의 보조하에 셀라이트 패드를 통해 여과 제거하였다. 여과액을 농축하여 갈색 오일을 얻었고, 이것을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CH_2Cl_2 500㎖로 용출)로 정제하여 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]벤즈알데하이드를 적갈색 오일(0.875g, 2.70mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 10.30 (1H, s), 7.87-7.89 (1H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.05-7.22 (3H, m) 및 1.29 (12H, s).

실시예 270

2-[4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페녹시]아세트아마이드

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.050g, 0.17mmol, 1.0당량), 디옥산(1.7㎖) 및 수소화나트륨(60%, 0.010g, 0.17mmol, 1.0당량)을 혼합한 혼합물을 상온에서 10분동안 교반하였다. 요오도아세트아민(0.031g, 0.17mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한 다음 110℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 그 결과 얻어지는 고체를 CH_2Cl_2(5㎖)와 Et_2O(5㎖)의 보조하에 여과 분리하였다. 감압하에 용매를 제거하여 황색 고체를 얻었고, 이것을 EtOAc로 분쇄하여 2-[(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)옥시]아세트아마이드를 베이지색 고체로서 수득하였다(0.045g, 0.13mmol):

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.22 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.20-5.25 (1H, m), 4.50 (2H, s), 2.02-2.10 (4H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.38min.

MS:MH^+ 353.

실시예 271

메틸 5-[4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페녹시]-2-푸로에이트

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.107g, 0.362mmol, 1.0당량), DMSO(0.5㎖), 수소화나트륨(60%, 0.030g, 0.72mmol, 2.0당량) 및 메틸-5-니트로-2-푸로에이트(0.062g, 0.36mmol, 1.0당량) 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수(10㎖)에 쏟아부은 후 CH_2Cl_2 3부분(각각 50㎖씩)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 5% 수성 KOH(50㎖)로 세척하고 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 여과 및 농축하여 적색 오일을 얻었고, 이것을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH/CH_2Cl_2 300㎖로 용출)로 정제하여 메틸 5-[4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페녹시]-2-푸로에이트를 적색 고체(0.070g, 0.17mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.24 (1H, s), 7.70-7.74 (2H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 6.9 (2H, bs), 6.02 (1H, s), 5.22-5.26 (1H, m), 3.79 (3H, s), 2.01-2.11 (4H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t18.17min. MS:MH^+ 420.

실시예 272

5-[4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페녹시]-2-푸란산

메틸 5-[4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페녹시]-2-푸로에이트(0.030g, 0.072mmol, 1당량)와 수산화나트륨(0.020g, 0.50mmol, 7당량)을 50% EtOH:물(1㎖)에 혼합한 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 물(10㎖)로 희석하였다. 이 혼합물에 1M HCl을 첨가하여 중화시키고 CH_2Cl_2 2부분(각각 20㎖)과 EtOAc 2부분(각각 20㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과한 뒤 농축하여 황색 오일을 얻었으며, 이것을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 50 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 진공하에 아세토니트릴을 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 밝은 갈색 고체(0.009g, 0.022mmol)를 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 13.00 (1H, bs), 8.23 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.29 (1H, s), 6.03 (1H, s), 5.21-5.28 (1H, m), 2.01-2.11 (4H, m), 1.89-1.90 (2H, m), 1.68-1.71 (2H, m).

RP-HPLC(Hypersil C18, 5㎛, 100Å, 15㎝; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 15분 소요, 1㎖/min) R_t6.45min. MS:MH^+ 406.

실시예 273

1-사이클로펜틸-3-[4-(3-티에닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

4-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀(0.212g, 0.718mmol, 1당량), 탄산칼륨(0.060g, 0.43mmol, 0.6당량), 구리 분말(0.015g, 0.24mmol, 0.33당량) 및 3-브로모티오펜(0.09㎖, 0.9mmol, 1.3당량)을 DMF(7.2㎖)에 혼합한 혼합물을 153℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 농축한 뒤 잔여물을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 1-사이클로펜틸-3-[4-(3-티에닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 밝은 갈색 고체(0.060g, 0.16mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 9.77 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.41 (1H, s),7.73-7.74 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=4.5Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 5.24-5.30 (1H, m), 2.03-2.05 (4H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 1.70-1.72 (2H, m).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t18.76min. MS:MH^+ 378.

실시예 274

시스-3-{3-[(벤조[b]푸란-2-일메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 모노아세테이트 염

시스-3-(3-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.017g, 0.263mmol, 1당량), 빙초산(0.06㎖, 1.0mmol, 3.8당량), 벤조[b]푸란-2-카복스알데하이드(0.1g, 0.3mmol, 1당량), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.212g, 1.0mmol, 3.8당량) 및 디클로로에탄(2㎖)을 혼합한 혼합물을 상온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가한 뒤, 유기층을 분리하고, 수성층은 CH_2Cl_2 2부분(각각 10㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조한 뒤, 여과 농축하여 황색 오일을 얻었으며, 이것을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 1-사이클로펜틸-3-[4-(3-티에닐옥시)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 밝은 갈색 고체(0.060g, 0.16mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.22 (1H, s), 7.51-7.58 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 6.98 (1H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 6.59-6.62 (1H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=5.6Hz), 2.19-2.24 (14H, m), 2.05-2.07 (2H, m), 1.91 (3H,s), 1.60-1.75 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.99min. MS:MH^+ 537.

실시예 275

시스-3-{3-[디(2-푸릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-3-(3-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.120g, 0.296mmol, 1당량), 푸르푸랄(0.03㎖, 0.3mmol, 1.1당량), 빙초산(0.07㎖, 1.1mmol, 3.8당량) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.314g, 1.48mmol, 5.0당량)를 디클로로에탄(2㎖) 중에 혼합한 혼합물을 상온에서 60시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화수용액(5㎖)을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 수성층은 CH_2Cl_2 2부분(각각 10㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물은 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과한 뒤 농축하여 황색 오일을 얻었다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(5% MeOH/CH_2Cl_2 200㎖, 10% MeOH/CH_2Cl_2 100㎖ 및 10:20:70% MeOH/Et_3N/CH_2Cl_2 300㎖로 용출)하여 시스-3-{3-[디(2-푸릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 백색 고체(0.051g, 0.10mmol)를 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.93 (1H, d, J=7.6Hz), 6.39 (2H, s), 6.32 (2H, s), 4.77-4.80 (1H, m), 4.60 (4H, s), 2.23-2.28 (11H, m), 2.16 (3H, s), 2.05-2.07 (2H, m), 1.59-1.71 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t 14.52min. MS:MH^+ 567.

실시예 276

시스-N-[2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]트리플루오로메탄설폰아마이드 디아세테이트 염

시스-3-4-[2-(아미노메틸)페녹시]페닐-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.018g, 0.035mmol, 1당량)과 피리딘(0.4㎖)의 혼합물에 CF_3SO_2Cl(0.05㎖, 0.04mmol, 1.2당량)을 0℃에서 20초동안 적가하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 서서히 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 증발시키고 오일성 황색 잔여물을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 시스-N-[2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤질]트리플루오로메탄설폰아마이드 디아세테이트 염(0.004g, 0.006mmol)을 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.22 (1H, s), 7.61-7.67 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 4.25 (2H, s), 2.09-2.54 (14H, m), 2.05-2.08 (2H, m), 1.91 (6H, s), 1.57-1.74 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t 15.15min. MS:MH^+ 645.

실시예 277

시스-2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈알데하이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.970g, 2.20mmol, 1당량), 2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시]벤즈알데하이드(0.842g, 2.60mmol, 1.2당량), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.186g, 0.180mmol, 0.08당량), DME(9㎖) 및 탄산나트륨 일수화물(0.655g, 5.30mmol, 2.4당량)을 물(7㎖)에 혼합한 혼합물을 85℃에서 7시간 동안 가열한 뒤, 상온으로 냉각시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액(50㎖)을 첨가하고, 이 용액을 EtOAc(25㎖)로 추출하였다. 유기 추출물은 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과한 뒤 농축하여 밝은 갈색 고체를 수득하였다. Et_2O(35㎖)로부터 분쇄하여 시스-2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈알데하이드를 회백색 고체(0.830g, 1.62mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 10.42 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=7.7Hz), 7.69-7.71 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=6.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.2Hz), 4.79-4.81 (1H, m), 2.18-2.55 (11H, m), 2.17 (3H, s), 2.05-2.09 (2H, m), 1.56-1.71 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.56min. MS:MH^+ 512.

실시예 278

시스-3-{3-[2-(1H-2-이미다졸릴)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

시스-2-(3-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페녹시)벤즈알데하이드(0.102g, 0.199mmol, 1당량), 글리옥살(0.12㎖, 0.99mmol, 5당량) 및 암모늄 카르보네이트(0.078g, 0.99mmol, 5당량)를 메탄올(1㎖)에 혼합한 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가로 글리옥살(0.20㎖, 1.6mmol, 8.3당량)과 암모늄 카르보네이트(0.130g, 1.66mmol, 8.4당량)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 시스-3-{3-[2-(1H-2-이미다졸릴)페녹시]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 갈색 고체(0.010g, 0.018mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 8.23 (1H, s), 8.11-8.13 (1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 7.95 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.5Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.23-7.27 (3H, m), 7.07-7.19 (3H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 2.16-2.56 (11H, m), 2.14 (3H, s), 2.05-2.11 (2H, m), 1.55-1.71 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t10.43min. MS:MH^+ 550.

실시예 279

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-아닐리노아세트아마이드

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.151g, 0.356mmol, 1당량), 칼륨 카르보네이트(0.098g, 0.711mmol, 2당량) 및 클로로아세틸클로라이드(0.04㎖, 0.5mmol, 1.5당량)를 DMF(1.5㎖)에 혼합한 혼합물을 상온에서 20분 동안 교반한 뒤, 아닐린(0.32㎖, 3.5mmol, 10당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔여물을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(10㎖)으로 세척한 뒤 CH_2Cl_2(25㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조하고 여과 및 농축하여 시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-아닐리노아세트아마이드를 황색 고체(0.010g, 0.017mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (d_6DMSO, 400MHz) δH 9.30 (1H, s), 8.35-8.38 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.21-7.23 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 6.64-6.66 (3H, m), 6.31-6.34 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 3.90 (2H, d, J=6.0Hz), 3.82 (3H, s), 2.21-2.51 (11H, m), 2.16 (3H, s), 2.06-2.08 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t12.37min. MS:MH^+ 570.

실시예 280

(2S)-3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}프로판-1,2-디올

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol) 용액에 (R)-(+)-글리시돌(이소프로판올 중에 0.05M, 2.8㎖, 0.00014mol)을 질소 대기하에 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물은 이동상으로서 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:7:91) 및 그 다음 수산화암모늄/메탄올/디클로로메탄(2:10:88)을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제한 결과 (2S)-3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}프로판-1,2-디올(0.023g, 0.000053mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.90 (br, 2H), 5.60 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.80 (m, 2H).

RP-HPLC(Hypersil C18, 5μm, 250x4.6㎜; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.6min. MS:MH^+ 433.

실시예 281

(2R)-3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}프로판-1,2-디올

(S)-(-)-글리시돌을 사용하여 (2S)-3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}프로판-1,2-디올(0.023g, 0.000053mol)의 합성법과 유사한 방법으로 본 실험을 실시하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.65 (br, 3H), 4.00 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.85 (m, 2H).

RP-HPLC(Hypersil C18, 5μm, 250x4.6㎜; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1㎖/min) R_t8.76min. MS:MH^+ 433.

실시예 282

3급-부틸 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-메톡시-1-피페리딘카복실레이트

a) 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트

트리메틸설폭소늄 요오다이드(2.62g, 0.012mol)과 수소화나트륨(0.44g, 0.011mol)을 무수 디메틸설폭사이드(30㎖)에 혼합한 혼합물을 질소대기하에 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 무수 디메틸설폭사이드(10㎖) 중의 3급-부틸-4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(2.0g, 0.010mol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 1시간 반 동안 교반하였다. 이 혼합물을 염화암모늄 포화수용액(60㎖)에 쏟아부었다. 수성상은 에틸아세테이트(2x100㎖)로 추출하였다. 유기 추출물은 합하여 물(1x60㎖)과 염수(1x50㎖)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(2.12g, 0.0099mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 3.74 (br, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (m, 2H).

TLC(에틸 아세테이트/디클로로메탄 = 20:80) R_f0.57.

3급-부틸 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.4g, 0.0011mol)을 이소프로판올(40㎖)에 혼합한 혼합물에 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(0.27g, 0.0013mol)를 실온에서 질소대기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 3시간 반동안 교반하였다. 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(0.13g, 0.00061mol)를 더 첨가하고, 이 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 또한, 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(0.13g, 0.00061mol)를 첨가하고 이 혼합물을 80℃에서 7시간 동안 교반하였다. 또한, 3급-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(0.13g, 0.00061mol)를 첨가하고 이 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반한 뒤, 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 물(50㎖)에 현탁시키고, 수성상은 에틸아세테이트(2x50㎖)로 추출하였다. 유기추출물을 합하여 물(1x50㎖)과 염수(1x50㎖)로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔여물은 이동상으로서 메탄올/디클로로메탄(5:95)과 그 다음 메탄올/디클로로메탄(10:90)을 이용한 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.243g, 0.000425mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 5,78 (m, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.34 (br, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.89 (br, 2H), 3.18 (br, 2H), 2.91 (br, 2H), 1.60 (br, 2H), (s, 9H).

RP-HPLC(Hypersil C18, 5㎛, 250x4.6㎜; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t10.7min. MS:MH^+ 572.

실시예 283

4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-피페리디놀

3급-부틸 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.090g, 0.00016mol)를 디클로로메탄(2㎖)에 용해시킨 용액에 디클로로메탄(10㎖)중의 트리플루오로아세트산 20% 용액을 질소 대기하에 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 승온시키고 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 5N 수산화나트륨 수용액을 0℃에서 첨가하여 pH 11로 조정하였다. 수성상은 디클로로메탄(2x30㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(1x60㎖)과 염수(1x60㎖)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-피페리디놀(0.045g, 0.000096mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.42 (t, 2H0, 7.11 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.43 (br, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.28 (br, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 1.67 (m, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.5min. MS:MH^+ 472.

실시예 284

4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-1-메틸-4-피페리디놀

4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-4-피페리디놀(0.035g, 0.000074mol)과 포름알데하이드(0.006㎖, 37% 수용액, 0.000082mol)를 디클로로에탄(4㎖)에 혼합한 혼합물을 실온에서 질소대기하에 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.022g, 0.000104mol)를 첨가하고, 질소대기하에 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 분자체(0.05g, 3A, 4 내지 8메쉬)와 추가 포름알데하이드(0.006㎖, 37% 수용액, 0.000082mol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하고 잔여물은 RP-HPLC(Hypersil HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 4-(3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐메틸)-1-메틸-4-피페리디놀(0.020g, 0.000041mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.63 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.17 (m, 5H), 5.42 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.50 (m, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.5min. MS:MH^+ 486.

일반법:

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.06g, 0.00017mol, 1당량), 상응하는 클로로아세트아마이드(0.0005mol, 3당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol, 1.5당량)을 아세토니트릴(2.5㎖)에 혼합한 혼합물을 질소대기하에 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10㎖)에 쏟아붓고 수성상을 에틸아세테이트(2x10㎖)로 추출하였다. 유기추출물을 합하여 물(1x10㎖)과 염수(1x10㎖)로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 상응하는 아마이드를 수득하였다.

실시예 285

N-메틸-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

a) 클로로아세트아마이드:N-메틸-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.80 (br, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.2min. MS:MH^+ 430.

실시예 286

N,N-디메틸-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

b) 클로로아세트아마이드: N,N-디메틸-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.86 (br, 2H), 5.67 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.90 (m, 9H), 3.57 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 444.

실시예 287

N-이소프로필-2-{3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

c) 클로로아세트아마이드: N-이소프로필-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.90 (br, 1H), 5.66 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 1.19 (d, 6H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.8min. MS:MH^+ 458.

실시예 288

N-(3-하이드록시프로필)-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

d) 클로로아세트아마이드: N-(3-하이드록시프로필)-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 5.99 (br, 2H), 5.62 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.71 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.9min. MS:MH^+ 474.

실시예 289

에틸 2-[(2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세틸)아미노]아세테이트(4037150)

e) 클로로아세트아마이드: 에틸 2-[(2-클로로아세틸)아미노]아세테이트

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.65 (br, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.56 (br, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.29 (t, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.9min. MS:MH^+ 502.

실시예 290

N-벤질-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

f) 클로로아세트아마이드: N-벤질-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.16 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.97 (m, 4H), 3.44 (s, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t10.7min. MS:MH^+ 506.

실시예 291

N,N-메톡시메틸-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

g) 클로로아세트아마이드: N,N-메톡시메틸-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.18 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.5min. MS:MH^+ 460.

실시예 292

2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-1-모르폴리노-1-에타논

h) 클로로아세트아마이드: 2-클로로-1-모르폴리노-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.71 (m, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.69 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.51 (s, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 486.

실시예 293

N-(3-메틸-5-이속사졸릴)-2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}아세트아마이드

i) 클로로아세트아마이드: N-(3-메틸-5-이속사졸릴)-2-클로로아세트아마이드

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 10.10 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t10.3min. MS:MH^+ 497.

실시예 294

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(1H-4-이미다졸릴)-1-에타논

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol), 나트륨 2-(1H-4-이미다졸릴)아세테이트(0.0026g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(6㎖)에 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(1H-4-이미다졸릴)-1-에타논(0.018g, 0.00004mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11.90 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 6.92 (br, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.42 (s, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 467.

실시예 295

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-(1H-4-이미다졸릴)-1-프로파논

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.10g, 0.00028mol), 3-(1H-4-이미다졸릴)프로판산(0.050g, 0.00035mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0068g, 0.00035mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.068g, 0.00053mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.038g, 0.00028mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(13㎖)에 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(5㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 용매는 감

압하에 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-(1H-4-이미다졸릴)-1-프로파논(0.040g, 0.00008mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.96 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (br, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.56 (br, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.55 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 481.

일반법

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol, 1당량)과 탄산칼륨(0.039g, 0.00028mol, 2당량)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드에 혼합한 혼합물에 클로로아세틸클로라이드(0.031g, 0.00028mol, 2당량)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 아민(0.0014mol, 10당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 아민에 따라 1시간 반 내지 2일 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 상응하는 아세트아마이드를 수득하였다.

실시예 296

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-에타논

a) 아민: 2-아미노-1-에탄올

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.57 (br, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.92 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.7min. MS:MH^+ 460.

실시예 297

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-메톡시에틸)아미노]-1-에타논

b) 아민: 2-메톡시-1-에탄아민

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.88 (t, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 474.

실시예 298

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(3-하이드록시프로필)아미노]-1-에타논

c) 아민: 3-아미노-1-프로판올

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.7min. MS:MH^+ 474.

실시예 299

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]-1-에타논

d) 아민: 3-아미노-1,2-프로판디올

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 5.73 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.45 (m, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.6min. MS:MH^+ 490.

실시예 300

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(테트라하이드로-2-푸라닐메틸)아미노]-1-에타논

e) 아민: 테트라하이드로-2-푸라닐메탄아민

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 500.

실시예 301

f) 아민: 2-아미노-1-에탄올

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-피페리디노에틸)아미노]-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 5.73 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.36 (m, 6H), 1.49 (m, 4H), 1.36 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.4min. MS:MH^+ 527.

실시예 302

g) 아민: N,N,N-트리메틸-1,2-에탄디아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-디메틸아미노)에틸](메틸)아미노]-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 5.75 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.75 (br, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.4min. MS:MH^+ 501.

실시예 303

h) 아민: N,N-디메틸-1,2-에탄디아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-디메틸아미노)에틸]아미노}-1-에타논 아세테이트

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 5.81 (br, 3H), 4.81 (m, 1H), 4.59 (m, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 487.

실시예 304

i) 아민: N-메틸-N-(1-메틸-4-피페리딜)아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[메틸(1-메틸-4-피페리딜)아미노]-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 5.58 (br, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.97 (br, 2H), 2.51 (br, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (br, 2H), 1.79 (br, 2H), 1.65 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.1min. MS:MH^+ 527.

실시예 305

j) 아민: 2-모르폴리노-1-에탄아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(2-모르폴리노에틸)아미노]-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 5.86 (m, 1H), 5.50 (br, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.67 (m, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.57 (br, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.1min. MS:MH^+ 529.

실시예 306

k) 아민: 3-모르폴리노-1-프로판아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[(3-모르폴리노프로필)아미노]-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.83 (br, 2H), 2.52 (br, 6H), 1.80 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.9min. MS:MH^+ 543.

실시예 307

l) 아민: 3-(1H-1-이미다졸릴)-1-프로판아민

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-{[3-(1H-1-이미다졸릴)프로필]아미노}-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.62 (br, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.07 (t, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.97 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.7min. MS:MH^+ 524.

실시예 308

m) 아민: 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리디논

1-{3-[(2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-옥소에틸)아미노]프로필}-2-피롤리디논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H, 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.42 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.86 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 541.

실시예 309

n) 아민: 4-피페리디놀

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(4-하이드록시피페리디노)-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.90 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.57 (br, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.73 (br, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.91 (br, 2H), 2.38 (br, 2H), 1.95 (br, 2H), 1.62 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.9min. MS:MH^+ 500.

실시예 310

o) 아민: 4-피페리딜메탄올

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[4-(하이드록시메틸)피페리디노]-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 5.64 (br, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.49 (br, 1H), 1.30 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 514.

실시예 311

p) 아민: 1-(2-메톡시에틸)피페라진

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페리디노]-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.43 (br, 8H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 543.

실시예 312

q) 아민: 모르폴린

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-모르폴리노-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.44 (m, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.6min. MS:MH^+ 486.

실시예 313

r) 아민: 1-메틸피페라진

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(4-메틸피페라지노)-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.45 (br, 6H), 2.16 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.0min. MS:MH^+ 499.

실시예 314

s) 아민: 4-피페리디노피페리딘

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-[4-(피페리드1-일)피페리디노]-1-에타논

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.38 (br, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.61 (br, 2H), 1.43 (br, 6H), 1.34 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.2min. MS:MH^+ 567.

실시예 315

t) 아민: 1H-이미다졸

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(1H-1-이미다졸릴)-1-에타논

^{1}H NMR (클로로포름-d_6, 400MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.10 (m, 3H), 5.90 (br, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.72 (m, 3H), 4.59 (m, 1H), 4.47 (m, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.2min. MS:MH^+ 467.

실시예 316

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(메틸아미노)-1-에타논 아세테이트

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol), 2-[(3급-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]아세트산(0.0033g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N'-디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합한 혼합물을 실

온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 3급-부틸 N-(2-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-옥소에틸)-N-메틸카르바메이트를 수득하였다. 이 고체를 디클로로메탄(2㎖)에 용해시키고, 이 반응물에 디클로로메탄(4㎖) 중의 트리플루오로아세트산 25% 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 0℃에서 수산화나트륨 5N 수용액을 첨가하여 pH11로 조정하였다. 수성상을 디클로로메탄(2x30㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(1x60㎖)과 염수(1x60㎖)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(메틸아미노)-1-에타논 아세테이트(0.022g, 0.00004mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.75 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t8.9min. MS:MH^+ 430.

실시예 317

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(디메틸아미노)-1-에타논 아세테이트

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol), 2-(디메틸아미노)아세트산(0.0018g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N'-디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-2-(디메틸아미노)-1-에타논 아세테이트(0.022g, 0.00004mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 5.69 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.89 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.6min. MS:MH^+ 444.

실시예 318

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-(디에틸아미노)-1-프로파논

1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol), 3-(디에틸아민)프로피온산 하이드로클로라이드(0.0032g, 0.000175mol), N,N'-디이소프로필에틸아민(0.068g, 0.00053mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합

한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-(디에틸아미노)-1-프로파논(0.025g, 0.00005mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 0.95 (m, 6H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 486.

실시예 319

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-(메틸아미노)-1-에타논 아세테이트

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.054g, 0.00014mol), 2-[(3급-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]아세트산(0.0033g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N'-디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N-디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 3급-부틸 N-(2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-옥소에틸)-N-메틸카르바메이트를 수득하였다. 이 고체를 디클로로메탄(2㎖)에 용해시키고, 이 반응물에 디클로로메탄(4㎖) 중의 트리플루오로아세트산 25% 용액을 0℃에서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 0℃에서 수산화나트륨 5N 수용액을 첨가하여 pH11로 조정하였다. 수성상을 디클로로메탄(2x30㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물(1x60㎖)과 염수(1x60㎖)로 세척하고 황산나트륨상에서 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-(메틸아미노)-1-에타논 아세테이트(0.010g, 0.00002mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 4.94 (br, 1H), 4.53 (br, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.21 (br, 1H), 2.85 (br, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (br, 1H), 1.96 (br, 3H), 1.85 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.1min. MS:MH^+ 458.

실시예 320

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-(디메틸아미노)-1-에타논

3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.054g, 0.00014mol), 2-(디메틸아미노)아세트산(0.0018g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라

이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N' - 디이소프로필에틸아민(0.033g, 0.00026mol) 및 1 - 하이드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N - 디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP - HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1 - {4 - [4 - 아미노 - 3 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - d]피리미딘 - 1 - 일]피페리디노} - 2 - (디메틸아미노) - 1 - 에타논(0.031g, 0.00007mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO - d_6, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 4.97 (br, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.25 (br, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.83 (br, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.16 (br, 1H), 1.90 (br, 3H).

RP - HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 472.

실시예 321

1 - {4 - [4 - 아미노 - 3 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - d]피리미딘 - 1 - 일]피페리디노} - 3 - (디에틸아미노) - 1 - 프로파논 아세테이트

3 - (4 - 페녹시페닐) - 1 - (4 - 피페리딜) - 1H - 피라졸로[3,4 - d]피리미딘 - 4 - 아민(0.054g, 0.00014mol), 3 - (디에틸아미노)프로피온산 하이드로클로라이드(0.0032g, 0.000175mol), 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.0034g, 0.000175mol), N,N' - 디이소프로필에틸아민(0.068g, 0.00053mol) 및 1 - 하이드록시 - 7 - 아자벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)을 무수 N,N - 디메틸포름아마이드(6㎖)에서 혼합한 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP - HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 1 - {4 - [4 - 아미노 - 3 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - d]피리미딘 - 1 - 일]피페리디노} - 3 - (디에틸아미노) - 1 - 프로파논 아세테이트(0.038g, 0.00006mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO - d_6, 400MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 4.97 (br, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.27 (br, 1H), 2.80 (br, 1h), 2.66 (m, 2H), 2.49 (m, 8H), 2.11 (br, 1H), 1.95 (br, 3H), 1.87 (s, 3H), 0.93 (m, 6H).

RP - HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.7min. MS:MH^+ 514.

일반법

3 - (4 - 페녹시페닐) - 1 - (4 - 피페리딜) - 1H - 피라졸로[3,4 - d]피리미딘 - 4 - 아민(0.05g, 0.00013mol, 1당량)과 탄산칼륨(0.036g, 0.00026mol, 2당량)을 무수 N,N - 디메틸포름아마이드(3㎖)에 혼합한 혼합물에 클로로아세틸클로라이드(0.028g, 0.00026mol, 2당량)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 아민(0.0013mol, 10당량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 디클로로메탄(3㎖)에 용해시키고 물(2㎖)로 세척하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물은 RP - HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛, 250x21.1㎜; 5% 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1M 암모늄 아세테이트, 35분 소요, 21㎖/min)로 정제하여 상응하는 아세트아마이드를 수득하였다.

실시예 322 a) 아민: 모르폴린

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-모르폴리노-1-에타논 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 4.99 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.83 (br, 1H), 2.43 (m, 4H), 2.25 (br, 1H), 1.99 (br, 3H), 1.89 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.7min. MS:MH^+ 514.

실시예 323 b) 아민: 1-메틸피페라진

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-2-(4-메틸피페라지노)-1-에타논 아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 4.99 (m, 1H), 4.47 (br, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (br, 1H), 2.33 (br, 6H), 2.22 (br, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (br, 3H), 1.89 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.3min. MS:MH^+ 527.

실시예 324 및 325

시스 및 트란스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산

a) 시스 및 트란스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트

산 세척된 아연 분진(0.350g, 0.00535mol)과 염화제1구리(0.053g, 0.000535mol)을 무수 테트라하이드로푸란(10㎖)에 현탁시킨 현탁액을 30분 동안 환류가열하였다. 가열을 중단하고 테트라하이드로푸란(10㎖) 중의 3급-부틸 2-브로모아세테이트(0.261g, 0.00134mol) 용액 일부(1㎖)를 즉시 첨가하였다. 이 혼합물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 나머지 혼합물을 적가하였다. 이 혼합물을 30분동안 환류가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 4-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-사이클로헥사논(0.200g, 0.00053mol)을 무수 테트라하이드로푸란(5㎖)에 용해시킨 용액을 5분 동안 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 미반응한 아연은 여과로 제거하고 에테르로 세척하였다(3x5㎖). 여과액을 물(3x5㎖)과 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘상에서 건조하고 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 물질은 시스:트란스 비율이 1:1이었다. 이 이성체들은 디클로로메탄/메탄올(98:2)을 이용한 실리카 섬광컬럼크로마토그래피로 분리하였다. 용매를 진공하에 제거하여 극성이 보다 적인 트란스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트(0.092g, 0.00018mol) 및 극성이 보다 큰 시스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트(0.049g, 0.000096mol)를 모두 백색 고체로서 수득하였다.

시스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.11-7.20 (m, 5H), 4.70-4.84 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 1.89-2.12 (m, 4H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.42 (m, 4H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t19.31min. MS:MH^+ 516.

트란스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.11-7.22 (m, 5H), 4.62-4.67 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.27-2.43 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t19.64min. MS:MH^+ 516.

시스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산

시스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트(0.092g, 0.000178mol)를 디클로로메탄(10㎖) 중의 20% 트리플루오로아세트산 용액과 질소 대기하에 실온에서 45분동안 반응시켰다. 진공하에 용매를 제거하고 잔여물은 에틸아세테이트(25㎖)에 용해시키고 물(3x10㎖)로 세척하였다. 이 용액을 황산마그네슘 상에서 건조하고 용매는 진공하에 제거하였다. 잔여물은 물(25㎖)에 현탁시키고 동결건조시켜 시스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산을 백색 분말(0.078g, 0.000170mol)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.11-7.22 (m, 5H), 4.62-4.67 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.27-2.43 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.65min. MS:MH^+ 460.

트란스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산

트란스 3급-부틸 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실]아세테이트(0.049g, 0.000096mol)를 디클로로메탄(10㎖) 중의 20% 트리플루오로아세트산 용액과 질소대기하에 실온에서 45분동안 반응시켰다. 진공하에 용매를 제거하고 잔여물은 에틸아세테이트(25㎖)에 용해시키고 물(3x10㎖)로 세척하였다. 이 용액을 황산마그네슘 상에서 건조하고 용매는 진공하에 제거하였다. 잔여물은 물(25㎖)에 현탁시키고 동결건조시켜 트란스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산을 백색 분말(0.038g, 0.000083mol)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.11-7.22 (m, 5H), 4.72-4.79 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.91-2.09 (m, 6H), 1.61-1.65 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.46min. MS:MH^+ 460.

실시예 326

트란스 1-{3-[(벤질옥시)메틸]사이클로부틸}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37-7.39 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 5H), 5.42-5.47 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.63 (d, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t21.92min. MS:MH^+ 478.

실시예 327

3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-(하이드록시메틸)사이클로부틸]메탄올

a) 디에틸 3-[(메틸설포닐)옥시]-1,1-사이클로부탄디카복실레이트

디에틸 3-하이드록시-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(0.268g, 0.00116mol)을 피리딘(7㎖)에 용해시킨 용액을 0℃로 냉각시켰다. 온도는 2℃ 이하로 유지하면서 메탄설포닐 클로라이드(0.11㎖, 0.160g, 0.00140mol)를 적가하였다. 이 혼합물을 4시간 동안 교반한 뒤, 빙수(20㎖)에 쏟아붓고 에틸에테르(2x10㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(3x10㎖)과 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기층은 황산마그네슘 상에서 건조하고 진공하에 용매를 제거하여 디에틸 3-[(메틸설포닐)옥시]-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(0.302g, 0.00102mol)를 황색 오일로서 수득하였다:

^{1}H NMR ($CDCl_2$, 400MHz) 5.08-5.11 (m, 1H), 4.23 (q, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 1.27 (t, 6H).

b) 디에틸 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-사이클로부탄디카복실레이트

3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.129g, 0.00042mol)을 N,N-디메틸포름아마이드(5㎖)에 용해시킨 용액을 디에틸 3-[(메틸설포닐)옥시]-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(0.150g, 0.00051mmol) 및 세슘 카르보네이트(0.166g, 0.00051mmol)와 70℃에서 5일동안 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 물(20㎖)에 쏟아붓고, 에틸아세테이트(3x10㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(2x10㎖)과 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고 용매를 진공 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄/메탄올(98:2)을 이용하여 실리카 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 진공하에 제거하여 디에틸 3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(0.060g, 0.00012mol)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.12-7.21 (m, 5H), 5.38-5.42 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 4H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 6H).

c) [3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-(하이드록시메틸)사이클로부틸]메탄올

디에틸 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1,1-사이클로부탄디카복실레이트(0.045g, 0.000089mol)을 테트라하이드로푸란(10㎖)에 용해시킨 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.010g, 0.000270mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 상온에서 6시간 동안 교반하고, 그 후 물(1.0㎖)을 첨가하였다. 이 혼합물을 셀라이트(등록상표명) 521 패드를 통해 여과하였다. 진공하에 여과액으로부터 용매를 제거하였다. 잔여물을 물(15㎖)과 에틸 아세테이트(15㎖) 사이에 분획화하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(3x10㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조하고 용매를 진공 제거하였다. 잔여물을 정제용 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300Å, 25㎝; 10 내지 60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 21㎖/min)로 정제하였다. 이 아세토니트릴을 진공하에 제거하고 수성 혼합물을 동결건조하여 [3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-(하이드록시메틸)사이클로부틸]메탄올을 백색 고체(0.007g, 0.000017mol)로서 수득하였다:

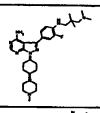
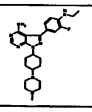
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.11-7.20 (m, 5H), 5.28-5.34 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300Å, 15㎝; 5% 내지 85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 20분 소요, 1㎖/min) R_t13.81min. MS:MH^+ 418.

실시예 328 내지 334

아릴 알킬 시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유사체를 합성하기 위한 일반 방법

본 화합물들은 전술한 아릴 알킬 시스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유사체를 합성하기 위한 방법을 사용하여 합성하였다.

실시예	구조	m/z(MH+)	HPLC Rt (min)
329		505.3	12.05
330		538.4	9.27
331		453.2	11.16
332		519.1	12.95
333		535.3	10.57
334		555.3	14.08

실시예 335

N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-티오페네설폰아마이드 말레에이트 염

본 화합물은 시스 및 트란스-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 합성하기 위한 전술한 방법을 사용하여 말레에이트 염으로서 합성하였다. HPLC-RT:12.39분.(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH $^{+}$)=606.1

실시예 336

1-(4-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}피페리디노)-2-(디메틸아미노)-1-에타논

a) 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(20g, 100.4mmol)를 메탄올(250㎖)에 용해시킨 다음, 0℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(3.8g, 100.4mmol)를 10분 동안 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 실온으로 승온시켰다. 4시간 후, 반응물을 감압하에 농축시키고 남아있는 시럽을 3:1 디클로로메탄/이소프로판올(400㎖)에 용해시켰다. 유기층을 수성 1N 수산화나트륨(200㎖)으로 세척하였다. 수성층은 그 다음 3:1 디클로로메탄/이소프로판올(3x150㎖)로 추출하였다. 유기층은 염수(400㎖)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하여 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트를 밝은 황색 시럽(20g, 100.4mmol)으로서 수득하였다.

^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1,21-1,28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 3H), 4.68 (d, 1H).

b) 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(17.3g, 66.33mmol)을 테트라하이드로푸란(800㎖)에 현탁시키고, 테트라하이드로푸란(300㎖)과 트리페닐포스핀(34.8g, 132.66mmol) 중의 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(20g, 99.5mmol) 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 디에틸 아조디카복실레이트(23.1g, 132.66mmol)를 적가하였다. 실온에서 2시간 후, 반응물을 감압하에 농축하여 미정제 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트를 오렌지색 오일(69.44g)로서 수득하였다. HPLC-RT:14.29분, 19%,(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼).

c) 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 염

미정제 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(69.4g, 156.30mmol)를 아세톤(900㎖)에 용해시키고, 6N 수성 염산(300㎖)을 서서히 적가하였다. 반응물을 그 다음 45℃로 가열하여 침전물을 형성시켰다. 1.5시간 후 침전물을 진공 여과로 수거하고 최소 아세톤으로 세척한 다음, 동결건조기 상에서 건조하여 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 염을 황색 고체(16.61g, 39.8mmol)로서 수득하였다.

HPLC-RT:6.16분, 19%,(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=345.0.

d) 1-[4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리디노]-2-(디메틸아미노)-1-에타논

3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드 염(3g, 7.19mmol)을 디클로로메탄(350㎖)에 현탁시킨 다음, N,N-디메틸글리신(1.02g, 9.88mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(1.08g, 7.91mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(1.89g, 9.89mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필아민(5.06g, 39.2mmol)을 4일에 걸쳐 첨가하였다. 이 반응물을 디클로로메탄(300㎖)으로 희석한 뒤 물(150㎖)과 염수(150㎖)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 1-[4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리디노]-2-(디메틸아미노)-1-에타논을 황갈색 고체(2.74g, 6.39mmol)로서 수득하였다. HPLC-RT:7.40분,(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=430.3.

e) 1-(4-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}피페리디노-2-(디메틸아미노)-1-에타논.

1-[4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리디노]-2-(디메틸아미노)-1-에타논(100㎎, 0.233mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(10㎖)와 물(1.5㎖)에 용해시켰다. N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(103㎎, 0.291mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(13㎎, 0.051mmol) 및 탄산나트륨(62㎎, 0.583mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 24시간동안 가열하였다. 이 반응물을 감압하에 농축하였다. 남은 잔여물을 디클로로메탄(100㎖)과 최소량의 물 사이에 분획화하였다. 유기층을 감압하에 농축시키고 디에틸에테르(25㎖)로 분쇄하여 황갈색 고체(172㎎)를 수득하였다. RP-HPLC(Waters PrepLC4000, 유속:10㎖/min. λ=254nm 구배: 15 내지 35% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분 소요; Deltapak C18, 300Å, 15㎛, 40x100㎜ 컬럼)로 정제하여 1-(4-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}피페리디노-2-(디메틸아미노)-1-에타논을 회백색 고체로서 수득하였다(64㎎, 0.121mmol). HPLC-RT:7.27분,(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 95% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Waters Symmetry Shield C18, 3.5㎛, 50x2.1㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=530.2.

실시예 337

1-(4-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤조트리아졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4d]피리미딘-1-일}피페리디노)-2-(디메틸아미노)-1-에타논

HPLC-RT:10.09분,(유속:1㎖/min, λ=254nm 구배: 5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 20분 소요; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=546.2.

실시예 338 내지 364

a) 알킬화의 대표적 방법:

수소화나트륨(60%, 0.138g, 3.45mmol)을 DMF(9㎖) 중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.750g, 2.87mmol) 현탁액에 첨가하고, 이 혼합물을 균질 용액이 형성될 때까지 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 알킬 브로마이드(4.03mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 대기하에 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 얻어지는 고체를 물(25㎖)과 그 다음 에테르/석유 에테르(4:1, 50㎖)로 연속 분쇄하여 생성물을 수득하였다.

b) 스즈키(Suzuki) 커플링의 대표적 방법:

아릴 요오다이드(2.28mmol), 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(1.08g, 3.19mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.105g, 0.091mmol), 중탄산나트륨(0.478g, 5.69mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(12㎖)와 물(2㎖)에 현탁시킨 현탁액을 질소 대기하에 90℃에서 14시간 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔여물을 염화나트륨 포화수용액(50㎖)과 에틸아세테이트(30㎖) 사이에 분획화하였다. 수성층을 분리하여 에틸아세테이트(3x30㎖)로 추가 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과한 뒤 감압하에 농축하였다. 이동상으로서 에틸아세테이트/헵탄(9:1)을 사용하여 실리카겔 섬광 컬럼크로마토그래피로 정제하여 보호된 아닐린 생성물을 수득하였다.

c) 탈보호화의 대표적 방법:

염화수소를 디옥산(4M, 6㎖)과 에탄올(6㎖)에 용해시킨 용액을 함유하는 50㎖ 플라스크에 보호된 아닐린(1.05mmol)을 첨가하였다. 이 플라스크에 공기 응축기를 고정시키고, 혼합물을 질소 대기하에 50℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 수성 염산(0.5M, 30㎖)과 에테르(20㎖) 사이에 분획화하였다. 유기층을 분리하여 제거하였다. 수성층을 중탄산나트륨 포화수용액(30㎖)으로 염기성화하고, 얻어지는 혼합물을 에틸 아세테이트(3x30㎖)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과한 뒤 농축하여 아닐린 생성물을 수득하였다.

d) 설포닐화의 대표적 방법:

2,3-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(0.263g, 1.07mmol)와 4-디메틸아미노피리딘(0.005g, 0.041mmol)을 피리딘(5㎖)에 용해시킨 용액에 아닐린(1.0mmol)을 첨가하고, 얻어지는 용액을 질소 대기하에 3일동안 교반하였다. 메탄올/디클로로메탄(1:19, 100㎖)을 첨가하고, 얻어지는 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 수용액(3x10㎖)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과한 뒤 농축하여 설폰아마이드 생성물을 수득하였다.

e) 트란스에스테르화의 대표적 방법:

에틸 에스테르(2.76mmol)를 트리에틸아민(3.8㎖, 28mmol)과 메탄올(30㎖) 용액에 첨가하였다. 반응 용기에 환류 응축기를 고정시키고, 반응 혼합물을 질소 대기하에 75℃에서 가열하였다. 24시간 후 반응물을 상온으로 냉각시키고 용매는 감압하에 제거하여 메틸 에스테르 생성물을 수득하였다.

f) 트란스에스테르화의 대안적 방법:

에틸 에스테르(0.279mmol)와 나트륨 메톡사이드(0.015g, 0.279mmol)를 메탄올(2㎖)에 용해시킨 용액을 밀봉 튜브에 넣고 75℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 상온으로 냉각시켰다. 메탄올/디클로로메탄(1:19, 100㎖)을 첨가하고 얻어지는 혼합물을 중탄산나트륨 반포화 수용액(3x10㎖)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과한 뒤 농축하여 메틸 에스테르 생성물을 수득하였다.

g) 아마이드 형성의 대표적 방법:

재밀봉가능한 쉬렝크(Schlenk) 플라스크에서 에스테르(0.056mmol)를 아민 용매(1㎖) 중에 현탁시켰다. 이 플라스크를 테플론 나사캡으로 밀봉하고 80℃에서 2일 동안 가열하였다. 이 반응물을 상온으로 냉각시켜 아마이드 생성물을 수득하였다.

h) 1차 아마이드 형성의 대표적 방법:

밀봉성 쉬렝크 플라스크에 메틸 에스테르(0.086mmol)를 충전하였다. 암모니아로 포화된 메탄올 용액(1㎖)을 첨가하고, 쉬렝크 플라스크를 밀봉한 뒤 90℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하여 1차 아마이드 생성물을 수득하였다.

i) 우레아 형성의 대표적 방법:

아닐린(0.152mmol)을 피리딘(1㎖)에 용해시키고, 용액을 -20℃로 냉각시켰다. m-톨릴 이소시아네이트(0.143mmol)를 첨가하고, 용액을 상온으로 자연 상승시켰다. 6시간 후, 생성물을 감압하에 농축하여 우레아 생성물을 수득하였다.

실시예 338

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 브로모아세테이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 설포닐화의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 12.4-13.9min)로 정제한 결과 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 백색 고체(0.011g, 0.020mmol)로서 수득하였다: RP-HP(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 15분 소요, 1㎖/min) R_t 9.78min.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.15 (qt, 2H), 1.20 (t, 3H);

MS: MH^+ 539.

실시예 339

N1-{4-[4-아미노-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 모르폴린으로 처리하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 9.3 내지 9.8min)로 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드를 백색 고체(0.005g, 0.009mmol)로서 수득하였다: RP-HP(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.22min.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.97 (br, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.5 (m, 8H);

MS: MH^+ 580.

실시예 340

N1-{4-[4-아미노-1-[2-(4-메틸피페라지노)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 1-메틸피페라진으로 처리하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t6.4 내지 7.0min)로 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-[2-(4-메틸피페라지노)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드를 백색 고체(0.005g, 0.009mmol)로서 수득하였다: RP-HP(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t6.83min.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.36 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), MS: MH^+ 593.

실시예 341

N1-[(1R,2S)-2-하이드록시-1-메틸-2-페닐에틸]-N1-메틸-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

(+)-슈도에페드린(0.037g, 0.224mmol)을 에틸렌글리콜 디메틸 에테르(0.75㎖)에 용해시킨 용액을 n-부틸리튬 용액(헥산 중에 2.5M, 0.060㎖, 0.150mmol)으로처리하였다. 20분 후, 이 용액을 캐뉼라를 통해 N,N-디메틸포름아마이드(0.75㎖) 중의 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.040g, 0.074mmol) 용액으로 이동시켰다. 얻어지는 용액을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그 다음 상온으로 냉각시키고 메탄올/디클로로메탄(1:9, 50㎖)과 물(15㎖) 사이에 분획화하였다. 유기층을 분리시켜 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 여과하고 감압하에 농축하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t11.88 내지 12.65min)로 정제하여 N1-[(1R,2S)-2-하이드록시-1-메틸-2-페닐에틸]-N1-메틸-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.010g, 0.015mmol)로서 수득하였다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.63min; MS:$(MH)^+$ 658.

실시예 342

N1-[(1S,2S)-2-하이드록시-1-메틸-2-페닐에틸]-N1-메틸-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

전술한 바와 유사한 방법을 사용하여, (+)-에페드린 하이드로클로라이드(0.061g, 0.302mmol)와 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.054g, 0.10mmol)를 혼합하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t11.4 내지 11.9min)로 정제하여 N1-[(1S,2S)-2-하이드록시-1-메틸-2-페닐에틸]-N1-메틸-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.010g, 0.015mmol)로서 수득하였다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t9.36min; MS:$(M-H)^-$ 656.

실시예 343

N1-[4-(4-아미노-1-{2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-1-피롤릴]-2-옥소에틸}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드

전술한 바와 유사한 절차를 사용하여, (R)-피롤리딘메탄올(0.038㎖, 0.385mmol)과 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.060g, 0.111mmol)를 배합하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 8.45 내지 9.90min)로 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-{2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-1-피롤릴]-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드를 회백색 고체(0.024g, 0.040mmol)로서 수득하였다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.05min; MS:$(M-H)^-$ 592.

실시예 344

N1-[4-(4-아미노-1-{2-[(2R)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-1-피롤릴]-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드

전술한 바와 유사한 절차를 사용하여, (S)-피롤리딘메탄올(0.038㎖, 0.385mmol)과 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.060g, 0.111mmol)를 배합하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 8.15 내지 9.70min)로 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-{2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-1H-1-피롤릴]-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드를 회백색 고체(0.022g, 0.037mmol)로서 수득하였다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 7.98min; MS:$(M-H)^-$ 592.

실시예 345

메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

트란스에스테르화의 대표적 방법을 사용하여 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(1.49g, 2.76mmol)를 상응하는 메틸 에스테르로 전환시켰다. 미정제 물질 일부를 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 11.0 내지 12.3min)로 정제하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 백색 고체(0.016g, 0.030mmol)로서 수득하였다: RP-HP(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 9.22min.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); MS: MH^+ 525.

실시예 346

2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트산

재밀봉가능한 쉬렝크(Schlenk) 플라스크에서 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.030g, 0.057mmol)를 메탄올/물(1:1, 1㎖)에 용해시켰다. 이 플라스크를 테플론 나사캡으로 밀봉하고 90℃로 가열하였다. 2일 후, 이 반응물을 상온으로 냉각시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.3 내지 6.7min)로 정제하여 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트산을 백색 고체(0.006g, 0.030mmol)로서 수득하였다: RP-HP(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 6.42min.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 4.59 (s, 2H); MS: $(M-H)^-$ 509.

실시예 347

N1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.035g, 0.067mmol)를 N,N-디메틸에틸렌디아민(1㎖)과 반응시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.85 내지 7.45min)로 정제하여 N1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.008g, 0.014mmol)로서 수득하였다:

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.20 (br, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (m, 3H), 6.90 (br, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.07 (s, 6H); MS: $(M-H)^-$ 579.

실시예 348

N1-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.035g, 0.067mmol)를 N,N-디에틸에틸렌디아민(1㎖)과 반응시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 7.12 내지 7.98min)로 정제하여 N1-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.017g, 0.028mmol)로서 수득하였다:

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.31 (m, 3H); 6.95 (br, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.05 (t, 6H); MS: $(M-H)^-$ 607.

실시예 349

2-(디에틸아미노)에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.035g, 0.067mmol)를 N,N-디메틸에탄올아민(1㎖)과 반응시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 7.50 내지 8.07min)로 정제하여 2-(디메틸아미노)에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 회백색 고체(0.008g, 0.014mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.39 (s, 6H); MS: (M-H)$^-$ 580.

실시예 350

N1-[3-(디메틸아미노)프로필]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.025g, 0.048mmol)를 3-(디메틸아미노)프로필아민(1㎖)과 반응시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.7 내지 7.3min)로 정제하여 N1-[3-(디메틸아미노)에틸]-2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.015g, 0.025mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.20 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.73 (m, 2H); MS: (M-H)$^-$ 593.

실시예 351

2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드

1차 아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.045g, 0.086mmol)를 상응하는 1차 아마이드로 전환시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.9 내지 8.5min)로 정제하여 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세트아마이드를 회백색 고체(0.015g, 0.029mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.83 (br, 2H), 8.84 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 1H); 3,87 (s, 2H); MS: (M-H)$^-$ 508.

실시예 352

에틸 2-[4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 브로모아세테이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 우레아 형성의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 12.1-13.5min)로 정제한 결과 에틸 2-[4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트를 황색

분말(0.015g, 0.032mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (br, 1H), 8.73 (br, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (M, 2h), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (qt, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS: (M-H)$^-$ 462.

실시예 353

N-{4-[4-아미노-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N"-(3-메틸페닐)우레아

트란스에스테르화의 대표적 방법을 사용하여 에틸 2-[4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트(0.025g, 0.054mmol)를 상응하는 메틸 에스테르로 전환시켰다. 그 생성물을 모르폴린(1㎖)에 용해시키고 그 용액을 밀봉 튜브 중에서 2일 동안 50℃로 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각시키고, 농축한 후 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 9.3 내지 10.2min)로 정제하여 N-{4-[4-아미노-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-N"-(3-메틸페닐)우레아를 황색 고체(0.009g, 0.018mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.5 (m, 8H), 2.30 (s, 3H); MS: (M-H)$^-$ 503.

실시예 354

N-(4-{4-아미노-1-[2-(4-메틸피페라지노)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-N"-(3-메틸페닐)우레아

용매로서 모르폴린 대신에 1-메틸피페라진(1㎖)을 사용한 다음, 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 7.1 내지 7.8min)로 정제하는 것을 제외하고는 전술한 방법과 유사하게 실시하여 N-(4-{4-아미노-1-[2-(4-메틸피페라지노)-2-옥소에틸]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐}-N"-(3-메틸페닐)우레아를 회백색 고체(0.008g, 0.015mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.90 (br, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS: (M-H)$^-$ 516.

실시예 355

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 2-브로모프로피오네이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 설포닐화의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 10.1-11.0min)로 정제한 결과 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트(0.016g, 0.029mmol)를 회색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.84 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H); 7.41 (m, 3H), 7.0 (br, 1H), 5.61 (qt, 1H), 4.10 (qt, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.1 (t, 3H); MS: (M-H)$^-$ 551.

실시예 356

메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트(4032811)

트란스에스테르화의 대표적 방법을 사용하여 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트(0.400g, 0.723mmol)를 상응하는 메틸 에스테르로 전환시켰다. 생성 물질의 일부를 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 12.4-12.9min)로 정제한 결과 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트(0.008g, 0.015mmol)를 회색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.73 (d, 3H); MS: (MH)$^+$ 539.

실시예 357

2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판아마이드

1차 아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트(0.040g, 0.074mmol)를 상응하는 1차 아마이드로 전환시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 8.1-9.6min)로 정제한 결과 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로판아마이드(0.015g, 0.029mmol)를 백색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (br, 1H), 7.21 (br, 1H), 5.34 (qt, 1H), 1.71 (d, 3H); MS: (MH)$^+$ 524.

실시예 358

에틸 2-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로파노에이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 2-브로모프로피오네이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 우레아 형성의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 13.3-14.3min)로 정제한 결과 에틸 2-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로파노에이트를 백색 고체(0.022g, 0.046mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.63 (qt, 1H), 4.12 (qt, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.15 (t, 3H); MS: $(M-H)^-$ 476.

실시예 359

2-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로판아마이드

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 2-브로모프로피오네이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화, 트란스에스테르화의 대안적 방법 및 1차 아마이드 형성과 우레아 형성의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 9.1-10.1min)로 정제한 결과 2-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로판아마이드를 회색 고체(0.010g, 0.022mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (br, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.35 (qt, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75 (d, 3H); MS: $(MH)^+$ 449.

실시예 360

에틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 4-브로모부티레이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 설포닐화의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 12.8-13.8min)로 정제한 결과 에틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트(0.010g, 0.018mmol)를 회백색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.97 (qt, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.12 (t, 3H); MS $(M-H)^-$ 565.

실시예 361

메틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 4-브로모부티레이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화, 트란스에스테르화의 대안적 방법 및 설포닐화의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 11.7-12.2min)로 정제한 결과 메틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,

4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트(0.015g, 0.027mmol)를 황색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.84 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.35 (t, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.09 (m, 2H); MS (MH)$^+$ 553.

실시예 362

4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부탄아마이드

1차 아마이드 형성의 대표적 방법을 사용하여 메틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트(0.026g, 0.047mmol)를 상응하는 1차 아마이드로 전환시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 8.0-9.0min)로 정제한 결과 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부탄아마이드(0.007g, 0.013mmol)를 백색 고체로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.24 (br, 1H), 6.93 (br, 2H), 6.73 (br, 1H), 4.31 (t, 2H), 2.05 (m, 4H); MS (M-H)$^-$ 536.

실시예 363

에틸 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)부타노에이트(4032812)

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 4-브로모부티레이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화 및 우레아 형성의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 12.6-13.6min)로 정제한 결과 에틸 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)부타노에이트를 회백색 고체(0.015g, 0.030mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.37 (t, 3H), 3.99 (qt, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.13 (t, 3H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t10.00min.

실시예 364

4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)부탄아마이드

알킬화(알킬 브로마이드로서 에틸 4-브로모부티레이트를 사용), 스즈키 커플링, 탈보호화, 트란스에스테르화의 대안

적 방법, 및 1차 아마이드 형성 및 우레아 형성의 대표적 방법을 순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 8.4-9.1min)로 정제한 결과 4-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)부탄아마이드를 백색 고체(0.010g, 0.022mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 4H); MS: $(MH)^+$ 463.

실시예 365

2-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-5-(4-메틸피페라지노)벤조니트릴

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.172g, 0.66mmol), 수소화나트륨(60%, 0.030g, 0.75mmol), 2,5-디플루오로벤조니트릴(0.105g, 0.75mmol) 및 N,N-디메틸포름아마이드(2.5㎖)의 현탁액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 디클로메탄(50㎖)과 물(10㎖) 사이에 분획화하였다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 여과 및 감압하에 농축하였다.

이 물질의 일부(0.045g,0.118mmol)와 세슘 카르보네이트(0.115g, 0.353mmol)을 1-메틸피페라진(1㎖)에 현탁시키고, 이 혼합물을 밀봉 튜브에서 20시간 동안 110℃로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 염산수용액(1M, 10㎖)으로 산성화하고, 수성상은 에테르(10㎖)로 추출하였다. 유기상은 제거하고 수성상은 탄산나트륨 수용액(3M, 10㎖)으로 염기성화하였다. 이 수성상을 디클로로메탄(3x15㎖)으로 추출하고, 유기 분획을 합하여 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 여과 및 감압하에 농축하였다.

이 물질을, 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 대신에 N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민을 사용하는 것을 제외하고는 대표적 방법을 사용하여 스즈키 커플링 반응시켰다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 7.0-8.6min)로 정제한 결과 2-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-5-(4-메틸피페라지노)벤조니트릴을 회색 고체(0.009g, 0.017mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); MS ($MH)^+$ 543.

실시예 366

에틸 2-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}프로파노에이트

알킬화의 대표적 방법(알킬 브로마이드로서 2-브로모프로피오네이트 사용) 및 스즈키 커플링의 대표적 방법(단, 3급-부틸 N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 대신에 N-(1,3-벤조티아졸-2-일)-N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민 사용)을

순서대로 실시하였다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, Rt 14.4-14.9min)로 정제한 결과 에틸 2-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일아미노)-3-플루오로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}프로파노에이트를 회백색 고체(0.022g, 0.046mmol)로서 수득하였다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.52 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 5.65 (qt, 1H), 4.14 (qt, 2H), 1.77 (d, 3H), 1.14 (t, 3H); MS (MH)$^+$ 478.

실시예 367

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민

N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민

4-브로모-2-플루오로아닐린(1.00g, 5.26mmol)을 톨루엔(25㎖)에 용해시킨 용액에 2-클로로벤족사졸(0.66㎖, 5.79mmol)을 첨가하였다. 자주색 용액을 30분 동안 환류가열한 뒤, 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 얻어지는 백색 현탁액/자주색 용액을 실온으로 냉각시키고 침전물을 여과하였다. 여과 덩어리를 헵탄 2㎖부로 5회 세척하여 N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민(1.480g, 92%)을 밝은 자주색 분말로서 수득하였다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=12.87min, 97%: m/z 307(MH^+).

N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민

4-브로모-2-플루오로아닐린(1.00g, 5.26mmol)을 톨루엔(25㎖)에 용해시킨 용액에 2-클로로벤조티아졸(0.75㎖, 5.79mmol)을 첨가하였다. 자주색 용액을 재밀봉가능한 튜브에서 66시간 동안 110 내지 150℃로 가열한 뒤, 실온으로 냉각시켰다. 그 결과 얻어지는 갈색 용액을 농축하여 자주색 고체를 얻고, 이것을 헵탄으로 분쇄하여 N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민(1.699g, 99%)을 밝은 자주색 분말로서 수득하였다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=13.82min, 95%: m/z 325(MH^+).

N2-(4-브로모페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민

N2-(4-브로모페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민은 N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 4-브로모아닐린(1.00g, 5.81mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 밝은 자주색 분말(0.867g, 49%)로서 형성되었다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=13.32min, 100%: m/z 307(MH^+).

N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민

N2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민(1.480g, 4.819mmol)을 디메틸포름아마이드(15㎖)에 질소하에 용해시킨 용액에 비스(피나콜레이토)디보론(1.468g, 5.781mmol), 아세트산칼륨(1.419g, 14.45mmol) 및 디클로로메탄과 착물화된 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(0.119g, 0.146mmol)를 첨가하였다. 바이올렛색 용액을 80℃에서 18시간동안 교반한 뒤 실온으로 냉각시켰다. 얻어지는 암갈색 혼합물을 진공 농축하여 암갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄으로 분쇄하고, 여과한 뒤 여과액을 농축하여 암갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 섬광크로마토그래피(30% 에틸아세테이트/헵탄으로 용출)를 통해 정제하여 황색 고체 2.28g을 수득하였다. 이 물질을 헵탄으로 분쇄하고 고체를 수거하여 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민(0.961g, 56%)을 백색 분말로서 수득하였다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=13.80min, 88%: m/z 355(MH^+).

N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민

N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민은 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 N2-(4-아미노-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민(1.699g, 5.258mmol)로부터 제조하였다. 이 화합물은 회백색 분말(0.825g, 42%)로서 형성되었다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=14.48min, 90%: m/z 371(MH^+).

N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민

N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민은 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 N2-(4-브로모페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.909g, 2.98mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 회백색 분말(0.321g, 31%)로서 형성되었다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=13.82min, 92%: m/z 351(MH^+).

실시예 367

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민

질소하에서 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.150g, 0.340mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3㎖)와 물(1.5㎖)에 용해시킨 용액에 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민(0.151g, 0.425mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.020㎎, 0.017mmol) 및 탄산나트륨 일수화물(0.105㎎, 0.850mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 83℃에서 19시간 동안 교반하였다. 얻어지는 황색 혼합물을 진공하에 농축하여 황색 오일을 얻었다. 정제용 RP-HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, tr 5.7 내지 8.1min)로 정제한 결과 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민을 회백색 고체(0.046g, 25%)로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.65 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.51-2.50 (m, 11H), 2.33-2.32 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 3H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=6.95min, 99%: m/z 542(MH^+).

실시예 368

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민은 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.227mmol) 및 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.105g, 0.283mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 회백색 분말(0.051g, 41%)로서 형성되었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.51 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.51-2.25 (m, 14H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.63min, 100%: m/z 558(MH^+).

실시예 369

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민은 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.227mmol) 및 N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.100g, 0.283mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 회백색 분말(0.035g, 28%)로서 형성되었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.67-2.09 (m, 15H), 1.71-1.57 (m, 4H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.47min, 100%: m/z 540(MH^+).

실시예 370

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민은 트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 트란스-3-요오

도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.036g, 0.082mmol) 및 N2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민(0.034g, 0.10mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 회백색 분말(0.021g, 50%)로서 형성되었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.67-1.91 (m, 17H), 1.49-1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.17min, 100%: m/z 524(MH^+).

실시예 371

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스 이성체에 대해서 사용했던 방법과 유사한 방법으로 트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.227mmol) 및 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤족사졸-2-아민(0.151g, 0.425mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 백색 분말(0.053g, 43%)로서 형성되었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.63 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.31-1.93 (m, 16H), 1.46-1.23 (m, 3H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=6.73min, 99%: m/z 542(MH^+).

실시예 372

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-1,3-벤조티아졸-2-아민은 시스 이성체에 대해서 사용했던 방법과 유사한 방법으로 트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.227mmol) 및 N2-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.105g, 0.283mmol)으로부터 제조하였다. 이 화합물은 백색 분말(0.052g, 41%)로서 형성되었다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.51 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.89-1.94 (m, 17H), 1.50-1.47 (m, 2H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=6.30min, 99%: m/z 558(MH^+).

실시예 373

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민

0℃에서 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.150g, 0.369mmol)을 피리딘(7㎖)에 용해시킨 용액에 1,1'-티오카르보닐디-2(1H)-피리돈(0.086g, 0.369mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어지는 오렌지색 용액을 디클로로메탄(10㎖)과 물(10㎖) 사이에 분획화하였다. 유기층을 분리하고, 0.5N HCl(10㎖)로 세척한 다음 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 그 결과 얻어지는 오렌지색 고체와 톨루엔(10㎖)의 현탁액에 2-아미노-m-크레졸(0.045g, 0.369mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드(0.114g, 0.554mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 더 가열하였다. 얻어지는 오렌지 갈색 용액을 실온으로 냉각시키고 농축하고 연갈색 유리질 고체를 얻었다. 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼 사용, 25 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, tr 8.1 내지 10.3min)로 정제한 결과 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민을 회백색 고체(0.024g, 12%)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.81 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.06 (m,2 H), 4.80 (m, 1H), 3.391 (m, 1H), 2.67-2.10 (m, 18H), 1.71-1.60(m, 4H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.57min, 99%: m/z 538(MH^+).

실시예 374

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-클로로-1,3-벤족사졸-2-아민

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-클로로-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민에서 사용했던 방법과 유사한 방법으로 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.246mmol) 및 2-아미노-4-클로로페놀(0.035g, 0.246mmol)로부터 제조하였다. 화합물은 담황색 고체로서 형성되었다(0.020g, 15%):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.41-1.60 (m, 20H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.83min, 99%: m/z 558(MH^+).

실시예 375

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)

-5-클로로-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민에서 사용했던 방법과 유사한 방법으로 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.057g, 0.140mmol) 및 2-아미노-p-크레졸(0.017g, 0.140mmol)로부터 제조하였다. 화합물은 회백색 고체로서 형성되었다(0.010g, 13%):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.60-2.07 (m, 12H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 5H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.48min, 90%: m/z 538(MH^+).

실시예 376

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민에서 사용했던 방법과 유사한 방법으로 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.246mmol) 및 6-아미노-2,4-자일레놀(0.034g, 0.246mmol)로부터 제조하였다. 화합물은 회백색 고체로서 형성되었다(0.031g, 23%):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 10.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.60-2.17 (m, 12H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 5H);

RP-HPLC(Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=8.00min, 93%: m/z 552(MH^+).

실시예 377

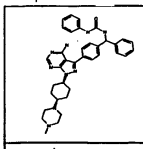
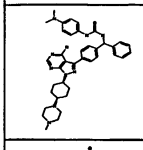
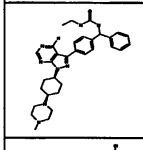
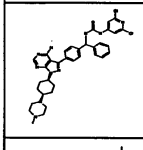
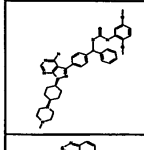
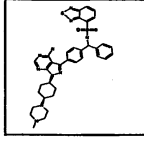
N2-[4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐]-5-클로로-2-티오펜설폰아마이드

본 화합물을 N1-4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐아닐린(100㎎, 0.236mmol)로부터 전술한 방법을 사용하여 제조하여 N2-[4-(4-아미노-1-{4-[1-(1-메틸피페리드-4-일)피페리딜]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페닐]-5-클로로-2-티오펜설폰아마이드(51㎎)을 수득하였다: RP-HPLC 조건:Waters Symmetry C18, 300Å, 5㎛, 250x4.6㎜컬럼, 10 내지 90% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, pH 4.5로 완충됨, 20분 소요, 2㎖/min, R_t 11.219 min, 98.5% 및 m/z(MH^+) 605.2.

실시예 378 내지 383

시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 우레아 및 설폰아마이드 유사체의 일반 합성법

이 유사체는 시스-3-{4-[아미노(페닐)메틸]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(50㎎, 0.10mmol)으로부터 전술한 방법을 사용하여 제조하여 다음과 같은 실시예들을 제공하였다.

구조	Rt(min)	순도	m/z (MH+)	실시예
	13.815	100	616.3	378
	13.122	100	659.5	379
	11.64	100	568.3	380
	14.99	97.8	685.5	381
	14.43	100	676.6	382
	13.68	100	695	383

분석용 RP-HPLC 조건 :

Waters Symmetry C18, 300Å, 5㎛, 250x4.6㎜컬럼, 10 내지 90% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, pH 4.5로 완충됨, 20분 소요, 2㎖/min.

실시예 384

트란스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-N'-(메틸페닐)

트란스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(850㎎, 1.93mmol), 3급-부틸 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질]카르바메이트(1.25당량, 812㎎, 2.41mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(135㎎) 및 탄산나트륨(2.5당량, 511㎎, 4.83mmol)을 탈기된

물(10㎖)과 DME(30㎖)에 함유하는 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열 및 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하여 갈색 발포물을 얻었고, 이것을 용출제로서 디클로로메탄 중의 1% 수산화암모늄과 10% 메탄올을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 트란스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)카르바메이트를 회백색 발포물(800㎎, 80%)로서 수득하였다.

3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)카르바메이트(800㎎)를 TFA(4㎖)와 디클로로메탄(4㎖)에 용해시킨 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공하에 용매를 제거하고 오일성 잔여물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 염기성화하였으며, 수성층은 디클로로메탄(3x20㎖)으로 세척하였다. 수성층은 농축하고 DMF를 첨가하였다(20㎖). 여과하여 염을 제거하고 DMF는 진공 제거하였다. 잔여물을 용출제로서 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[4-(아미노메틸)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 황색 고체(70㎎, 11%)로서 수득하였다.

3-[4-(아미노메틸)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(35㎎, 0.083mmol)을 피리딘(0.5㎖)에 용해시킨 용액에 m-톨릴 이소시아네이트(1.1당량, 13.7㎎, 0.1mmol)를 첨가한 뒤 2일 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 대량 활성화된 정제용 RP-HPLC(Micromass/Gilson, Hypersil BDS C18, 5㎛, 100x21.2㎜ 컬럼; 0 내지 100% 아세토니트릴 및 0.05M 암모늄 아세테이트, pH 4.5로 완충화됨, 12.5분 소요, 25㎖/min)로 정제하여 트란스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-N'-(3-메틸페닐)우레아(17㎎, 37%)를 수득하였다;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 1.46 (2H, m), 2.05 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.33 (4H, m), 2.45-2.53 (8H, m), 4.38 (2H, br d), 4.65 (1H, m), 6.52 (1H, t), 6.66 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.19 (1H, br d), 7.26 (1H, br s), 7.46 (2H, d), 7.63 (2H, d), 8.23 (1H, s) 및 8.51 (1H, s) 및 m/z (MH$^+$) 554.2.

실시예 385

트란스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-N'-(3-메톡시페닐)우레아

실시예 240에 기재된 바와 동일한 방법과 규모를 사용하여 트란스-N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-N'-(3-메톡시페닐)우레아(17㎎, 36%)를 수득하였다;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 1.46 (2H, m), 2.05 (4H, m), 2.18 (2H, m), 2.35 (4H, m), 2.45-2.53 (8H, m), 3.70 (3H, s), 4.38 (2H, br d), 4.65 (1H, m), 6.49 (1H, m), 6.67 (1H, m), 6.90 (1H, br d), 7.12 (1H, t), 7.17 (1H, m), 7.46 (2H, d), 7.63 (2H, d), 8.23 (1H, s) 및 8.62 (1H, s) 및 m/z (MH$^+$) 570.2.

실시예 386

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드

2,2-디메틸-3-페닐프로판니트릴

N-이소프로필사이클로헥실 아민(2.8g, 19.72mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(25㎖)에 -78℃에서 용해시킨 용액에 헥산 중의 1.6M n-부틸 리튬(12.23㎖, 19.72mmol)을 15분 동안 적가하였다. 이 반응 용액을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 이 용액은 무색에서 황변화되었다. 이 반응 용액에 이소부티로니트릴(1.36g, 19.72mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 더 교반하였다. 이 용액은 질소 대기하에 -78℃에서 무수 테트라하이드로푸란 중의 벤질 클로라이드(2.62g, 20.71mmol) 용액에 주사기로 주입되었다. 적색빛/갈색 반응 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 염화암모늄 포화수용액(10㎖)으로 급냉시켰다. 이 반응 용액에 에틸아세테이트(25㎖)를 첨가하였다. 층을 분획화하고 수성층을 에틸 아세테이트(150㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 여과 및 감압 하에 증발하여 미정제 물질 3.18g을 수득하였다. 미정제 물질을 2N 염산 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분획화하였다. 유기 층은 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 여과 및 감압 하에 증발하여 2,2-디메틸-3-페닐프로판니트릴 2.18g(69%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.369-7.333 (m, 2H), 7.309-7.270 (m, 3H), 2.832 (s, 2H), 1.294 (s, 6H)

이 화합물을 추가분석 없이 후속 반응에 사용하였다.

2,2-디메틸-3-페닐프로판산

2,2-디메틸-3-페닐프로판니트릴(1.0g, 6.28mmol)을 에틸렌글리콜(5㎖)에 용해시킨 용액을 고체 수산화칼륨(1.06g, 18.84mmol)으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 196℃에서 48시간 동안 교반하였다. 에틸렌 글리콜을 진공 증류하에 제거하였다. 갈색 잔여물에 1N 수산화나트륨 용액(25㎖)과 에틸아세테이트(15㎖)를 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 에틸아세테이트(375㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조한 후, 여과 및 감압하에 증발시켜 2,2-디메틸-3-페닐프로판산 0.856g(76%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 12.20 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

이 화합물은 추가 분석없이 후속 반응에 사용하였다.

2,2-디메틸-3-페닐프로파노일 클로라이드

0℃에서 2,2-디메틸-3-페닐프로판산(0.856g, 4.8mmol)을 클로로포름(6㎖)에 용해시킨 용액을 옥살릴클로라이드(3.05g, 24mmol) 및 디메틸포름아마이드 1방울로 처리하였다. 반응 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 고진공하에 건조하여 정량적 양의 2,2-디메틸-4-페닐프로파노일클로라이드를 수득하였다. 이 오일은 다음 반응에 직접 사용하였다.

시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.23mmol)을 피리딘(2.5㎖)에 용해시킨 용액을 2,2-디메틸-3-페닐프로파노일 클로라이드(0.120g, 0.61mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화용액(10㎖)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔여물에 디클로로메탄과 중탄산나트륨 포화용액을 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분리시켰다. 감압하에 유기 용매를 제거하였다. 미정제 화합물은 용출제로서 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카겔 섬광 크로마토그래피로 정

제하여 시스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드 0.085g(62%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.595-8.574 (m, 1H), 8.372 (s, 1H), 7.985 (s, 1H), 7.292-7.158 (m, 7H), 4.923 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 3.050-3.013 (m, 1H), 2.965 (s, 2H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.440-2.346 (m, 4H), 2.244-2.166 (m, 4H), 1.854-1.823 (m, 3H), 1.688 (m, H), 1.334 (s, 6H);

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.517min(100%).

실시예 387

트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드 트리스-말레에이트

0℃에서 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.250g, 0.573mmol)을 피리딘(3㎖)에 용해시킨 용액을 2,2-디메틸-3-페닐프로파노일 클로라이드(0.304g, 1.55mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 10분동안 교반하였다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 건조 제거하였다. 얻어지는 고체에 디클로로메탄(15㎖)과 중탄산나트륨 포화용액(5㎖)을 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분리시켰다. 감압하에 유기 용매를 제거하였다. 미정제 고체는 용출제로서 디클로로메탄 중의 10% 메탄올, 그 다음 디클로로메탄 중의 15%(5% 수산화암모늄을 함유한 메탄올)을 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 이전 정제과정에서 얻은 미정제 고체를 에틸아세테이트와 헵탄을 사용하여 재결정하였다. 침전물을 여과하여 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드 0.201g(59%)을 수득하였다. 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드(0.201, 0.337mmol)를 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액을 말레산(0.117g, 1.011mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 고진공하에 건조하여 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸-3-페닐프로판아마이드 트리말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.241 (s, 1H), 8.107-8.086 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.248-7.183 (m, 7H), 6.170 (s, 6H), 4.697 (m, 1H), 3.883 (s, 3H), 2.931 (s, 3H), 2.9-2.75 (br. s., 4H), 2.671 (s, 3H), 2.104-1.990 (m, 7H), 1.588-1.5632 (m, 2H), 1.226 (s, 7H);

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.413min(95%).

실시예 388

트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 트리스-말레에이트

0℃에서 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.162g, 0.371mmol)을 피리딘(2㎖)에 용해시킨 용액을 질소 대기하에 트란스-2-페닐-1-사이클로프로필카르보닐 클로라이드(0.134g, 0.742mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 20분동안 교반하고,

빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 추가로, 트란스=2=페닐-1-사이클로프로필카르보닐 클로라이드(0.034g, 0.186mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 감압하에 유기층을 제거하고, 그 다음 디클로로메탄(15㎖)을 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분리시켰다. 감압하에 유기층을 제거하였다. 미정제 생성물을 용출제로서 디클로로메탄 중의 15% 메탄올, 그 다음 디클로로메탄 중의 20% 메탄올을 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 0.150g(70%)을 수득하였다. 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(0.147g, 0.253mmol)를 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액을 말레산(0.088g, 0.759mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 고진공하에 건조하여 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 트리말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.64 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 4H), 6.16 (s, 6H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 7H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 8H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.32 (m, 1H);

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.346min(97%).

실시예 389

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]티오펜-2-카복스아마이드

실시예 390

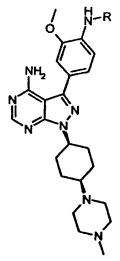
시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-티오펜카복스아마이드

실시예 391

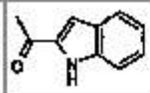
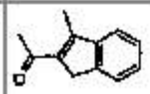
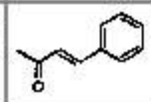
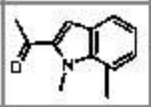
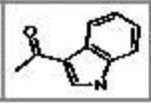
시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-푸르아마이드

시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유래의 아마이드.

디클로로메탄(100㎕) 중의 시판용 산 클로라이드(0.23mmol)를 피리딘(800㎕) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.050g, 0.115mmol)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨 용액으로 급냉시켰다. 진공과 질소 투입하에 수펠코 매니폴드 상에서 용매를 제거하였다. 남은 고체를 정제용 HPLC(Hypersil C18, 100x21㎜ 컬럼, 5㎛, 15 내지 100% 아세토니트릴 구배, 8분 소요, 총 작동 시간 10분, 완충액 - 50mM 암모늄 아세테이트, 25㎖/min)로 처리하였다. 디클로로메탄 및 1N 수산화나트륨 용액을 고체에 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분획화하여 상응하는 생성물을 수득하였다. HPLC Perkin Elmer Pecosphere C18, 3㎛M, 33x4.6, 3.5㎖/min 100-100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 4.5분 소요, $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 입자 크기 3㎛, 33x4.6㎜; 100% 5mM 암모늄 아세테이트 수용액 내지 100% 아세토니트릴, 5분 소요, 3.0 내지 3.5 mil/min).



[표 2]

화합물명	R	실시예	Qty, (mg)	MH^+	R_t (분)
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아미드		166	34	580.5	1.98
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-1H-2-인덴카복스아미드		167	14	593.3	3.2
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(E)-3-페닐-2-프로판아미드		168	17	567.3	2.85
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인도카복스아미드		169	20	594.3	3.18
N3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-3-인돌카복스아미드		170	16	580.4	2.74

실시예 392

트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-3-페닐부탄아마이드 트리스-말레에이트

3-메틸-3-페닐부타노일 클로라이드

-78℃에서 3-메틸-3-페닐부티르산(0.508g, 2.85mmol)을 디클로로메탄(10㎖)에 용해시킨 용액을 옥살릴 클로라이드(3.62, 28.5mmol)와 디메틸포름아마이드 1방울로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 고진공하에 건조하였다. 이 생성물을 분석없이 후속 반응에 직접 사용하였다.

트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-3-페닐부탄아마이드 트리스-말레에이트

-5℃에서 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.200g, 0.458mmol)을 피리딘(4㎖)에 용해시킨 용액을, 3-메틸-3-페닐부타노일 클로라이드(0.101g, 0.514mmol)를 디클로로메탄(1㎖)에 용해시킨 용액으로 적가하여 처리하였다. 이 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반한 뒤, 드라이아이스/아세톤욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 1N 수산화

나트륨 용액(5㎖)을 첨가하고, 그 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 미정제 고체를 고진공하에 건조하였다. 디클로로메탄(10㎖)과 1N 수산화나트륨 용액(10㎖)을 첨가하였다. 엠포레 추출 카트리지를 사용하여 층을 분리시켰다. 유기 용매는 상부에 질소를 취입하여 제거한 후, 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-3-페닐부탄아마이드 0.240g(88%)을 수득하였다. 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-3-페닐부탄아마이드(0.240g, 0.402mmol)를 에틸 아세테이트와 몇방울의 에탄올에 용해시킨 고온 용액을, 말레산(0.140g, 1.206mmol)을 에틸아세테이트에 용해시킨 고온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소 대기하에 여과하고, 동결건조기로 건조시켜 트란스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-메틸-3-페닐부탄아마이드 트리스-말레에이트 0.323g을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.807 (s, 1H), 8.226 (s, 1H), 8.109-8.088 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.489-7.470 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.345-7.306 (m, 2H), 7.213-7.134 (m, 3H), 6.151 (s, 5H), 4.680 (m, 1H), 3.836 (s, 3H), 3.3 (br. s., 7H), 2.655 (s, 3H), 2.541 (s, 4H), 2.085-1.989 (m, 6H), 1.574-1.551 (m, 2H), 1.431 (s, 6H);

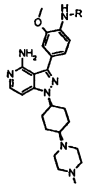
HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(Symmetry Shield RP_{18} 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 아세트산암모늄으로 용출, 0.5㎖/min) R_t 5.407min(99%).

실시예 393 내지 397

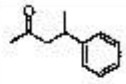
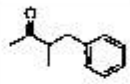
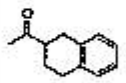
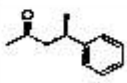
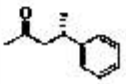
시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유래의 아마이드

대표적 방법:

디클로로메탄(1.4㎖) 중의 적당한 카복실산(0.46mmol)에 옥살릴 클로라이드(0.4㎖, 4.6mmol)와 DMF(1방울)를 첨가하였다. 바이엘은 격막이 있는 캡을 갖고 있고, 각 캡에는 압력을 줄이기 위한 작은 바늘구멍이 삽입되어 있다. 바이엘은 J-Kem 진탕기를 사용하여 하룻밤동안 진탕시켰다. 이 용액 50%를 분리하고, 과량의 옥살릴 클로라이드와 디클로로메탄은 질소를 방출시키면서 진공 상태인 12-포트 수펠코 매니폴드 상에서 제거하였다. 미정제 산 클로라이드(0.23mmol)를 무수 피리딘(0.6㎖) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-아민(50㎎, 0.11mmol)에 첨가하고 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 그 결과 얻어진 용액을 정제용 HPLC로 직접 정제하였다(Hypersil BSD C18, 5㎛, 100x21㎜, 0% 내지 100% 아세토니트릴/0.05M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 25.0㎖/min). 그 결과 생성물을 디클로로메탄(4㎖)과 1.0N 수산화나트륨(2㎖) 사이에 분획화하고 Empore™ 고성능 추출 디스크 카트리지(C18-SD 옥타데실)를 통해 통과시켜 해당 생성물을 수득하였다. 이 화합물은 다음과 같으며, 각각 해당 LCMS(Micromass- Column: Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6㎜. 용출제: 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.5㎖/min.) 데이터가 제시되어 있다.



[표 3]

화합물	R	Qty. (mg)	MH^+	R_t (mins)
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-페닐부탄아미드실시예 393		25	583.4	2.76
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-메틸-3-페닐프로판아미드 실시예 394		20	583.4	2.76
N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-2-나프탈렌카복스아미드실시예 395		30	595.4	2.97
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아미드실시예 396		14	583.4	2.85
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아미드실시예 397		13	583.4	2.78

실시예 398

시스-N4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3,5-디메틸-4-이속사졸카복스아마이드

a) 시스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(10g, 22.66 mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(9.49 g, 27.17mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(1.57g, 1.36mmol) 및 탄산나트륨(5.76g, 54.38mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(180㎖) 및 물(90㎖)과 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤동안 환류 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 그 다음 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조한 뒤, 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(80:20)을 사용하여 정제용 박층 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 시스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(10.859g, 89%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.45 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.14, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

b) 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 200㎖)의 혼합물을, N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(10.85g, 20.24mmol)를 디클로로메탄(100㎖)에 용해시킨 용액에 0℃에서 첨가하였다. 2시간 후, 빙욕을 제거하고 용매를 증발시킨 뒤, 잔여물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 수산화나트륨(1.0N)을 첨가하여 pH를 약 10으로 조정하였다. 유기 용매 제거시 형성된 고체를 여과 수거하여 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(8.84g, 100%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.60 (m, 11H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (bs, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.61 (bs, 2H), 6.83 (d, J=7.78Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 8.35 (s, 1H).

c) 시스-N4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3,5-디메틸-4-이속사졸카복스아마이드

3,5-디메틸-4-이속사졸카르보닐 클로라이드(22㎎, 0.137mmol)를 피리딘(0.5㎖) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(30㎎, 0.067mmol) 용액에 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고 잔여물을 DMSO로부터 재결정하여 시스-N4-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3,5-디메틸-4-이속사졸카복스아마이드(33㎎, 87%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.91 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.37 (bm, 8H), 3.95 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.17, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

LCMS(Micromass-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.5㎖/min.), MH^+=560.2, R_t=2.44min.

실시예 399

시스-N3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-5-메틸-3-이속사졸카복스아마이드

5-메틸-3-이속사졸카르보닐 클로라이드(20㎎, 0.137mmol)를 피리딘(0.5㎖) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(30㎎, 0.067mmol) 용액에 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고 잔여물을 정제용 HPLC(Hypersil BSD C18, 5㎛, 100x21㎜, 0% 내지 100% 아세토니트릴/0.05M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 25.0㎖/min). 그 결과 생성물을 디클로로메탄(4㎖)과 1.0N 수산화나트륨(2㎖) 사이에 분획화하고 Empore™ 고성능 추출 디스크 카트리지(C18-SD 옥타데실)를 통해 통과시켜 시스-N3-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-5-메틸-3-이속사졸카복스아마이드(14㎎, 38%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.81 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.76 (m, 3H), 3.37 (bm, 8H), 3.99 (s, 3H), 4.93 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 9.48 (s, 1H);

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=546.4, R_t=1.82min.

실시예 400

시스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드, 디말레에이트 염

시스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(100㎎, 0.172mmol)를 고온 에틸 아세테이트(12㎖)에 용해시키고, 고

온 에틸 아세테이트(3㎖) 중의 말레산(60㎎, 0.515mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 수거하여 시스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드, 디말레에이트 염(117㎎, 87%)을 수거하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (d, J=6.96, 3H), 1.73 (m, 42H), 2.09 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.85-3.70 (bm, 7H), 3.89 (s, 3H), 4.85 (m, 1H), 6.14 (s, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (d, J=4.33, 4H), 8.12 (d, J=8.17Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=583.4, R_t=2.14min.

실시예 401

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드, 트리말레에이트 염

a) 트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드

디클로로메탄(14㎖) 중의 벤조[b]푸란-2-카복실산(0.743g, 4.58mmol)에 옥살릴 클로라이드(4㎖, 45.8mmol)와 DMF(1방울)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄(5㎖)에 용해시켰다. 이 디클로로메탄 용액 절반(2.5㎖)을, 0℃에서 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.50g, 1.145mmol)을 피리딘(6㎖) 중에 용해시킨 용액에 첨가하였다. 30분후, 고체를 여과 수거하였다. 그 다음 고체에 물을 첨가하고, 용액의 pH를 수산화나트륨(1.0N)으로 10으로 조정하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 그 다음 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 후, 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(80:20)을 사용하여 섬광컬럼크로마토그래피로 정제하여 트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3.4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드(0.497g, 75%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.51 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.66 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.24 (m, 1H), 9.50 (s, 1H).

b) 트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드, 트리말레에이트 염

트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드(497㎎, 0.855mmol)를 고온 에틸 아세테이트(56㎖)에 용해시키고, 고온 에틸 아세테이트(5㎖) 중의 말레산(298㎎, 2.566mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 수거하여 트란스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)벤조[b]푸란-2-카복스아마이드, 트리말레에이트 염(117㎎, 92%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.60 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.82-3.17 (bm, 9H), 4.00 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.16 (s, 6H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 3H), 8.25 (m, 2H), 9.51 (s, 1H);

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=581.4, R_t=2.12min.

실시예 402

트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드, 디말레에이트 염

a) 트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드

디클로로메탄(7㎖) 중의 (3R)-3-페닐부탄산(376㎎, 2.29mmol)에 옥살릴 클로라이드(2㎖, 22.9mmol) 및 DMF(1 방울)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄(3㎖) 중에 용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 0℃에서 피리딘(6㎖) 중의 트란스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(448㎎, 1.026mmol) 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트(60㎖)에 쏟아붓고 고체를 여과 수거하였다. 그 다음 고체에 물을 첨가하고 용액의 pH를 수산화나트륨(1.0N)으로 10으로 조정하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 그 다음 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조한 뒤, 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(80:20)을 사용하여 섬광컬럼 크로마토그래피로 정제한 결과 트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(383㎎, 64%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (d, J=6.96, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 5H), 2.63-2.74 (m, 6H), 3.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 5.69 (bs, 2H), 7.16-7.34 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.21, 1H).

b) 트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드, 트리말레에이트 염

트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(383㎎, 0.657mmol)를 고온 에틸 아세테이트(42㎖)에 첨가하고, 고온 에틸 아세테이트(5㎖) 중의 말레산(229㎎, 1.971mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과하여 고체를 수거하여 트란스-N1-[(2R)-2-페닐프로필]-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시벤즈아마이드(571㎎, 93%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (d, J=6.95, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.03 (m, 6H), 2.60-3.40 (bm, 18H), 3.89 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.16 (s, 6H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (d, J=4.37Hz, 4H), 8.14 (d, J=8.22Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

LCMS(Micromass- Column: Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6㎜. 용출제: 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.5㎖/min.): MH^+=583.2, R_t=2.89min.

실시예 403

3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

a) 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(20g, 100.4mmol)를 0℃에서 메탄올(600㎖)에 용해시킨 용액에 나트륨 보로하이드라이드(3.8g, 100.4mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 15분 후, 빙수욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1.0N, 100㎖)을 첨가하고 유기 용매를 증발시켰다. 수성층은 에테르로 4회 추출하였다. 유기층은 합하여 물과 그 다음 염수로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조한 뒤, 여과 및 증발시켜 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(20.48g, 100%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.83 (m, 3H).

b) 3급-부틸-4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(10g, 38.3mmol), 3급-부틸 4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(16.96g, 84.2mmol) 및 트리페닐포스핀(20.09g, 76.0mmol)을 테트라하이드로푸란(425㎖) 중에 현탁시켰다. 이 반응 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고 디에틸 아조디카복실레이트(12.09㎖, 76.0mmol)를 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 5시간 후, 용매를 감압하에 제거하고 가열하면서 디클로로메탄(65㎖)을 첨가하였다. 고체를 여과하여 디클로로메탄(65㎖)으로 세척하였다. 고체를 에틸 아세테이트(5x20㎖)로 더 세척하여 디에틸 1,2-하이드라진디카복실레이트 및 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트의 혼합물(1:1, 14.98g, 63%)을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 8.31 (s, 1H).

c) 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄의 혼합물(20:80, 250㎖)을, 0℃에서 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(10.72g, 24.1mmol)을 디클로로메탄(100㎖)에 용해시킨 용액에 첨가하였다. 15분 후, 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 염산(5.0N)을 첨가하고 수성층을 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 수산화나트륨(50%)을 첨가하여 pH를 약 10으로 조정하였다. 현탁액을 동결건조하여 부피를 본래 부피의 1/3로 감소시켰다. 고체를 여과 수거하여 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(8.109g, 97%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.81 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 8.19 (s, 1H).

d) 3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)]-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.00g, 5.81mmol), 1-메틸-4-피페리돈(2.14㎖, 17.42mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.45g, 11.62mmol) 및 빙초산(1.05g, 17.42mmol)을 1,2-디클로로에탄(75㎖)과 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 중탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 고체를 여과 수거하여 3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)]-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.39g, 93%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.52 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.28 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 8.18 (s, 1H).

e) 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

3-요오도-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)]-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.39g, 5.41mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(2.08g, 5.96mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.375g, 0.32mmol) 및 탄산나트륨(1.38g, 13.00mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(80㎖) 및 물(40㎖)과 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류가열하였다. 감압하에 유기 용매를 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 그 다음 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 뒤 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:0.5)을 사용하는 섬광컬럼크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트(1.67g, 57%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.48 (m, 11H), 1.71 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.12, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

실시예 404

3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

0℃에서 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트(0.914g, 1.70mmol)을 디클로로메탄(5㎖)에 용해시킨 용액에 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 28㎖) 혼합물을 첨가하였다. 15분 후, 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용매를 증발시키고 잔여물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 중탄산나트륨 포화용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 뒤, 여과 및 증발시켜 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.726g, 97%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.67 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.39 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.56 (bs, 2H), 6.82 (d, J=7.87, 1H), 7.08 (d, J=7.84, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

b) 3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.229mmol), 2-푸르알데하이드(0.027㎖, 0.321mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(193㎎, 0.916mmol) 및 빙초산(55㎎, 0.916mmol)을 1,2-디클로로메탄(5㎖)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화용액을 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 층을 분리시키고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조한 뒤, 여과 및 증발시켰다. 잔여물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄(95:5:0.2)을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-{4-[(2-푸릴메틸)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(57㎎, 48%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.45 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.28 (m, 5H), 2.80 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 4.37 (d, J=3.13, 1H), 6.76 (d, J=8.62, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=517.3, R_t=2.28min.

실시예 405

N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드, 디말레에이트염

a) N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(100㎎, 0.229mmol)을 피리딘(1.0㎖)에 용해시킨 용액에 트란스-2-페닐-1-사이클로프로판카르보닐 클로라이드(42㎎, 0.231mmol)를 첨가하였다. 5시간 후, 용매를 증발시키고, 잔여물을 섬광 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(80㎎, 60%)를 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.42 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.06 (m, 3H), 2.36-2.45 (m, 8H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 5.54 (br, 2H), 7.14-7.33 (m, 7H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.54 (d, J=8.50, 1H).

LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=581.4, R_t=1.77min.

b) N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드, 디말레에이트염

N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(75㎎, 0.129mmol)를 에탄올(2㎖)에 용해시키고 에탄올(1㎖) 중의 말레산(45㎎, 0.387mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 에틸 아세테이트를 첨가하여 얻어진 고체를 여과 수거하여 N1-{4-[4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-트란스-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드, 디말레에이트염(75㎎)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.17 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.98-3.52 (bm, 9H), 3.90 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 6.08 (s, 4H), 7.17-7.33 (m, 7H), 8.25 (m, 2H), 9.65 (s, 1H).

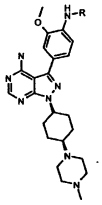
LCMS(Finigan-Column: Pecosphere, C18, 3㎛. 33x4.6㎜. 용출제:0% B/A 내지 100% B/A, 4분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.0㎖/min.), MH^+=581.4, R_t=1.77min.

실시예 406 및 407

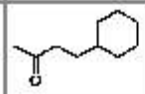
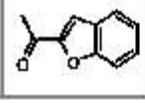
시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 유래의 아마이드

대표적 방법:

디클로로메탄(1.5㎖) 중의 적당한 카복실산(0.46mmol)에 옥살릴 클로라이드(400㎕, 0.2mmol)와 DMF(1방울)를 첨가하였다. 바이엘은 격막이 있는 캡을 갖고 있고, 각 캡에는 압력을 줄이기 위한 작은 바늘구멍이 삽입되어 있다. 바이엘은 J-Kem 진탕기를 사용하여 하룻밤동안 진탕시켰다. 이 용액 50%를 분리하고, 과량의 옥살릴 클로라이드와 디클로로메탄은 질소를 방출시키면서 진공 상태인 12-포트 수펠코 매니폴드 상에서 제거하였다. 미정제 산 클로라이드(0.23mmol)를 무수 피리딘(800㎕) 중의 시스-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(40㎎, 0.09mmol)에 첨가하고 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 그 결과 얻어진 용액을 정제용 HPLC로 직접 정제하였다(Hypersil BSD C18, 5㎛, 100x21㎜, 0% 내지 100% 아세토니트릴/0.05M 암모늄 아세테이트, 10분 소요, 25.0㎖/min). 그 결과 생성물을 디클로로메탄(4㎖)과 1.0N 수산화나트륨(2㎖) 사이에 분획화하고 Empore™ 고성능 추출 디스크 카트리지(C18-SD 옥타데실)를 통해 통과시켜 해당 생성물을 수득하였다. 이 화합물은 다음과 같으며, 각각 해당 LCMS(Micromass- Column: Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6㎜. 용출제: 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 3.5㎖/min.) 데이터가 제시되어 있다.

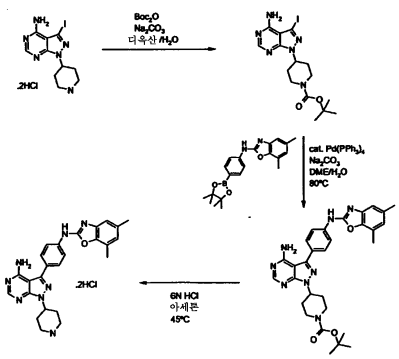


[표 4]

화합물	R	Qty. (mg)	MH+	Rt (mins)
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-3-사이클로헥실프로판아미드 실시예 406		11	575.3	3.3
N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아미드 실시예 407		20	581.3	2.98

실시예 408

N2-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐}-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민 디하이드로클로라이드



a) 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디하이드로클로라이드(0.50g, 1.20mmol)와 탄산나트륨(0.445g, 4.20mmol)을 디옥산(10㎖)과 물(10㎖)에 혼합한 혼합물에 디-3급-부틸 디카르보네이트(0.287g, 1.32mmol)를 첨가하고 18시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100㎖)을 첨가하고 유기층을 물(30㎖)과 염수(30㎖)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)한 뒤 진공하에 농축하여 3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트를 연황색 고체(0.524g, 98%)로서 수득하였다; RP-HPLC 12.227min, 100% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=445.1.

b) 3급-부틸 4-(4-아미노-3-{4-[(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

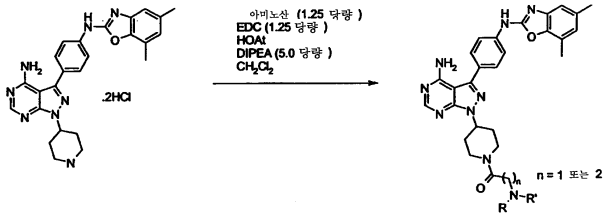
3급-부틸 4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(524㎎, 1.18mmol)를 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(50㎖)와 물(10㎖)에 용해시켰다. N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(537㎎, 1.47mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(68㎎, 0.059mmol) 및 탄산나트륨(313㎎, 2.95mmol)을 첨가하고 80℃에서 19시간 동안 가열하였다. 추가로 보로네이트(188㎎, 0.515mmol)와 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(27㎎, 0.024mmol)을 첨가하고, 80℃에서 23시간 더 가열하였다. 반응물을 감압하에 농축시켰다. 남은 잔여물을 디클로로메탄(100㎖)과 물(100㎖) 사이에 분획화하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)하고 감압하에 농축하여 오렌지색 오일(1.4g)을 수득하였다. 2:1 내지 9:1의 에틸아세테이트:헵탄 구배와 그 다음 디클로로메탄 중의 2% 내지 5% 메탄올 구배를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(4-아미노-3-{4-[(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트를 황갈색 고체로서 수득하였다(577㎎, 85%); RP-HPLC 17.090min, 98% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=555.2.

c) N2-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐}-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민 디하이드로클로라이드

3급-부틸 4-(4-아미노-3-{4-[(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(142㎎, 0.256mmol)를 아세톤(7㎖)과 6N 수성 염산(1.4㎖)에 용해시켰다. 이 반응물을 45℃에서 가열하여 침전물을 형성시켰다. 2.5시간 후, 침전물을 진공 여과하여 수거하고 최소량의 아세톤으로 세척한 뒤 동결건조기로 건조하여 N2-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐}-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민 디하이드로클로라이드를 오렌지색 고체(130㎎, 96%)로서 수득하였다:RP-HPLC 10.436min, 96% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=455.3.

실시예 409 내지 416

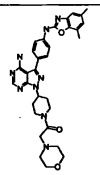
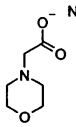
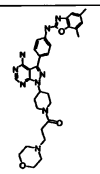
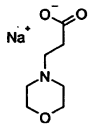
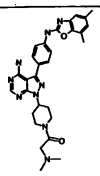
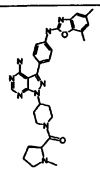
N2-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐}-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민의 피페리딘 아마이드 유사체의 일반 합성법

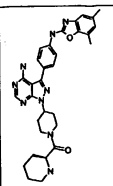
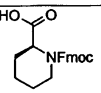
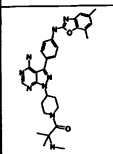
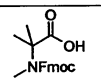
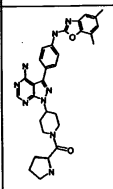
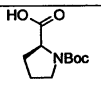
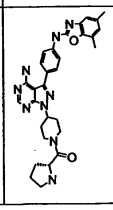
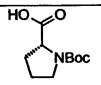


N2-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]페닐}-5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-아민 디하이드로클로라이드(45㎎, 0.085mmol), N-비보호 또는 N-보호된 아미노산(1.25당량), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(12㎎, 0.085mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(20㎎, 1.06mmol), N-에틸-N,N-디이소프로필아민(74㎕, 0.425mmol) 및 디클로로메탄(5㎖)을 각각 20㎖ 신틸레이션 바이엘에 첨가하였다. 이 반응물을 상온에서 2.5시간 동안 진동시켰다. 완결되지 않은 반응을 위하여 N-에틸-N,N-디이소프로필아민(15㎕, 0.085mmol)과 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(8㎎, 0.0425mmol)를 추가로 첨가하였다. 또한, 용해도가 낮은 반응물을 위하여 DMF(1㎖)도 첨가하였다. 이 반응물을 진공하에 농축하고, 디클로로메탄(2㎖)에 용해시킨 뒤, 염수(2㎖)로 세척하고 엠포레 카트리지(6㎖)를 통해 통과시켜 층을 분리시켰다. 유기층을 감압하에 농축시켰다. 순도가 80% 이하인 생성물을 위하여 시료를 RP-HPLC (Waters PrepLC4000, 유속:10㎖/min. λ=254nm 구배: 15 내지 35% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분 소요; Deltapak C18, 300Å, 15㎛, 40x100㎜ 컬럼)로 정제하였다.

N-3급-부톡시카르보닐 보호된 생성물(0.11mmol)을 6N HCl(0.7㎖)와 아세톤(3.5㎖)으로 45℃에서 4.5시간 동안 처리하여 보호기를 제거하였다. 감압하에 아세톤을 제거하고 생성물을 RP-HPLC(Waters PrepLC4000, 유속:10㎖/min. λ=254nm 구배: 15 내지 35% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분 소요; Deltapak C18, 300Å, 15㎛, 40x100㎜ 컬럼)로 정제하였다.

N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐) 보호된 생성물(0.126mmol)은 실온에서 3.5시간 동안 DMF(1.6㎖) 중의 피페리딘(0.4㎖)으로 처리하여 보호기를 제거하였다. 그 다음 생성물을 RP-HPLC(Waters PrepLC4000, 유속:10㎖/min. λ=254nm 구배: 15 내지 35% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, 40분 소요; Deltapak C18, 300Å, 15㎛, 40x100㎜ 컬럼)로 정제하였다. 생성물을 RP-HPLC(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼) 및 질량 분광분도계로 분석하여 다음과 같은 화합물을 특성규명하였다:

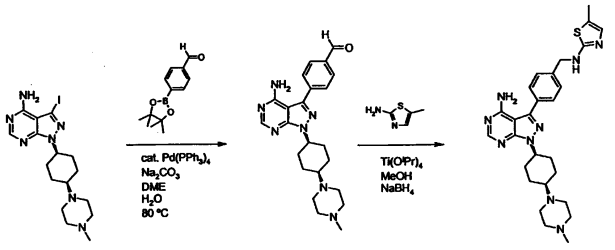
실시예	구조	출발 아미노산	m/z (MH^+)	HPLC Rt (min)	순도
409			582.2	11.394	96%
410			596.3	11.104	91%
411			540.2	9.287	93%
412			566.2	11.160	100%

실시예	구조	출발 아미노산	m/z (MH^+)	HPLC Rt (min)	순도
413			566.2	11.139	100%
414			554.3	11.035	93%
415			552.2	11.051	100%
416			551.9	11.027	100%

실시예 417

시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐 2,3-디클로로-1-벤젠설포네이트

시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페놀(100㎎, 0.245mmol), 2,3-디클로로벤젠설포닐 클로라이드(180㎎, 0.735mmol) 및 트리에틸아민(0.34㎖, 2.45mmol)을 디클로로메탄(8㎖) 중에 함유하는 용액을 상온에서 17시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 더 첨가하고(20㎖), 반응물을 염수(10㎖), $NaHCO_3$ 포화수용액(10㎖)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)한 뒤 감압하에 농축하여 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐 2,3-디클로로-1-벤젠설포네이트를 백색 고체(135㎎, 90%)로서 수득하였다; RP-HPLC 11.787min, 97% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=616.2.



실시예 418

N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-아민

(a) 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈알데하이드

시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아민(5.0g, 11.33mmol), 4-포르밀페닐 보론산(2.55g, 16.98mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.47g, 0.4mmol) 및 탄산나트륨(3.002g, 28.32mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(170㎖)와 물(30㎖)에서 혼합한 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 추가로, 보로네이트(1.567당량)와 촉매(0.0135당량)를 첨가하고, 반응을 40시간 더 지속하였다. 이 반응물을 상온으로 냉각시키고 진공 농축하였다. 잔여물을 에틸아세테이트(300㎖)와 물(200㎖)사이에 분획화하였다. 얻어지는 침전물을 여과 수거하고 동결건조기로 건조하여 시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈알데하이드를 연갈색 고체(2.1g, 43%)로서 수득하였다 : RP-HPLC 7.003분, 98% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼);

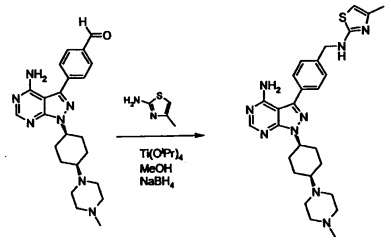
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 1.60 (2H, br t), 1.72 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.27 (3H, m), 2.35-2.50 (6H, m), 3.39 (2H, m), 4.84 (1H, m), 7.88 (2H, d), 8.07 (2H, d), 8.26 (1H, s) 및 10.11 (1H, s).

b) N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-아민

시스-4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤즈알데하이드(100㎎, 0.24mmol)와 2-아미노-5-메틸티아졸(33㎎, 0.29mmol)을 티타늄 이소프로폭사이드(0.48㎖) 중에 함유하는 슬러리를 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 메탄올(2㎖)을 첨가한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(13.5㎎, 0.36mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 10분 후 발포가 가라앉으면 반응물을 수산화나트륨 수용액(0.1N, 10㎖)으로 급냉시켰다. 그 결과 얻어지는 혼합물을 하룻밤동안 방치한 후 셀라이트 패드를 통해 추가의 메탄올(약 10㎖)을 이용하여 여과시켰다. 여과액은 건조 증발시킨 다음 디클로로메탄(50㎖)에 용해하고 염수(50㎖)로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄(3x50㎖)으로 더 추출하고 유기층을 합하여 건조($MgSO_4$) 및 진공하에 농축하였다. RP-HPLC(Pecosphere, C18, 3㎛, 33x4.6㎜. 용출제: 0% B/A 내지 100% B/A, 4.5분 소요(B:아세토니트릴, A:50mM 암모늄 아세테이트, pH 4.5, 3.5㎖/min.)로 정제하여 2분획을 수득하였다. 제1 분획에는 (4-{4-아미노-7-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-7H-사이클로펜타[d]피리미딘-5-일}페닐)메탄올(5㎎, 5%)이 포함되어 있었다; RP-HPLC 6.261min. 82% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼); m/z(MH^+)=422.1.

제2 분획은 N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-5-메틸-1,3-티아졸-2-아민(4㎎, 3%)을 제공하였다; RP-HPLC 8.344min. 100% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 1.59 (2H, br t), 1.70 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.10-2.50 (9H, m), 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.29 (2H, m), 4.47 (2H, d), 4.80 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.88 (1H, m) 및 8.23 (1H, s).



실시예 419

N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-4-메틸-1,3-티아졸-2-아민

N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}벤질)-4-메틸-1,3-티아졸-2-아민은 상기 5-메틸 유사체에서 상세히 기술한 바와 같은 절차와 규모를 사용하여 제조하였다(11㎎, 8%); RP-HPLC 8.177min, 97% 순도(5% 내지 85% 아세토니트릴/0.1M 수성 암모늄 아세테이트 구배, pH 4.5로 완충됨, 20분 소요, 1㎖/min; λ 254nm; Deltapak C18, 300Å, 5㎛, 150x3.9㎜ 컬럼);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 1.57 (2H, br t), 1.67 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.10-2.50 (9H, m), 2.19 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.29 (2H, m), 4.50 (2H, br s), 4.79 (1H, m), 6.17 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.99 (1H, m) 및 8.23 (1H, s).

실시예 420

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5,7-디클로로-1,3-벤족사졸-2-아민

a) 2-아미노-6-클로로페놀

2-클로로-6-니트로페놀(1.210g, 6.972mmol)을 에탄올(50㎖)에 용해시킨 용액을 철 분말(1.947g, 34.86mmol) 및 농염산(3㎖)으로 처리하였다. 황색 혼합물을 18시간 동안 환류 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 $NaHCO_3$ 포화수용액으로 중화시켰다. 얻어지는 회색 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트(3x20㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 뒤, 여과 및 농축하여 흑색 고체를 수득하였다. 헵탄으로 분쇄하여 2-아미노-6-클로로페놀(0.577g, 58%)을 암갈색 고체로서 수득하였다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.30min, 91%: m/z 143(MH^+).

b) 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5,7-디클로로-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.245mmol) 및 2-아미노-4,6-디클로로페놀(0.044g, 0.245mmol)로부터 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민(PH4042235)의 합성에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물은 회백색 고체(0.008g, 6%)로서 형성되었다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=8.930min, 95%: m/z 594(MH^+).

실시예 421

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-7-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민

a) 2-아미노-4,6-디클로로페놀

2-아미노-6-클로로페놀에서 기재한 방법과 유사한 방법으로 2,4-디클로로-6-니트로페놀(0.625g, 2.40mmol)로부터 2-아미노-4,6-디클로로페놀을 제조하였다. 이 화합물은 흑색 고체(0.044g, 10%)로서 형성되었다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=9.033min, 74%: m/z 177(MH^+).

b) 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-7-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.245mmol) 및 2-아미노-6-메틸페놀(0.030g, 0.245mmol)로부터 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민(PH4052419F)의 합성에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물은 회백색 고체(0.018g, 14%)로서 형성되었다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.37min, 85%: m/z 539(MH^+).

실시예 422

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-7-클로로-1,3-벤족사졸-2-아민

a) 2-아미노-6-메틸페놀

2-아미노-6-클로로페놀에서 기재한 방법과 유사한 방법으로 2-메틸-6-니트로페놀(0.500g, 3.26mmol)로부터 2-아미노-6-메틸페놀을 제조하였다. 이 화합물은 흑색 고체(0.030g, 8%)로서 형성되었다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=5.78min, 86%: m/z 123(MH^+).

b) 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-7-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민은 시스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.100g, 0.245mmol) 및 2-아미노-6-클로로페놀(0.053g, 0.367mmol)로부터 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-메틸-1,3-벤족사졸-2-아민(PH4052419F)의 합성에 사용했던 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물은 회백색 고체(0.018g, 13%)로서 형성되었다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=7.78min, 94%: m/z 558(MH^+).

실시예 423

2-{4-아미노-3-[4-(1,3-벤족사졸-2-일아미노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-3-피리딜 시아나이드

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트의 제조에 사용했던 스즈키 커플링 방법을 사용하여 N-(1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.052g, 0.155mmol)을 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3-피리딜 시아나이드(0.045g, 0.124mmol)와 커플링시켰다. RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=8.55min: m/z (MH^+)446.

실시예 424

N1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(4-아미노-3-{4-[(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)아미노]페닐}-1H-피리졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로판아마이드

에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]프로파노에이트의 제조에 사용했던 중간체인 에틸 2-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로파노에이트(2.03g, 5.62mmol)를, 메틸 4-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]부타노에이트의 제조에 사용했던 에스테르화 방법을 사용하여 상응하는 메틸 에스테르(1.90g, 5.47mmol)로 전환시켰다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=6.88min.

이 메틸 에스테르의 일부(0.110g, 0.32mmol)를 그 다음 N1-{4-[4-아미노-1-(2-모르폴리노-2-옥소에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-플루오로페닐}-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드의 제조에 사용했던 아마이드 형성 방법을 사용하여 N,N-디메틸에틸렌디아민으로 2차 아마이드로 전환시켰다: RP-HPLC(Hypersil HS C18, 100Å, 5㎛, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) tr=3.47min.

이 2차 아마이드(0.12g, 0.30mmol)를 에틸 2-[4-아미노-3-(4-{[(2,3-디클로로페닐)설포닐]아미노}-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]아세테이트의 제조에 사용했던 스즈키 커플링 방법을 사용하여 N-(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.100g, 0.275mmol)과 커플링시켰다. 생성물을 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.3-8.3min)로 정제하여 N1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-(4-아미노-3-{4-[(5,7-디메틸-1,3-벤족사졸-2-일)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로판아마이드를 황색 분말로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min, R_t 7.60min: MS(MH)$^+$ 514.

실시예 425

N-(4-{4-아미노-1-[2-시아노-4-(4-메틸피페라지노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아

N1-(4-{4-아미노-1-[2-시아노-4-(4-메틸피페라지노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-2,3-디클로로-1-벤젠설폰아마이드를 제조하는데 사용한 방법과 동일한 벙법을 사용하였고, 단 최종 단계에서 2-[4-아미노-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-5-(4-메틸피페라지노)벤조니트릴(0.018g, 0.041mmol)와 m-톨릴 이소시아네이트(0.005㎖, 0.040mmol)의 반응을 수반하는 에틸 2-(4-아미노-3-{3-플루오로-4-[(3-톨루이디노카르보닐)아미노]페닐}-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아세테이트를 제조하는데 사용했던 우레아 형성 방법을 사용하였다. 생성물을 정제용 HPLC(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 9.3-10.3min)로 정제하여 N-(4-{4-아미노-1-[2-시아노-4-(4-메틸피페라지노)페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아를 황색 분말(0.008g, 0.014mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min, R_t 8.03min: MS(MH)$^+$ 577.

실시예 426

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-아민

고체 4-브로모아닐린(1.00g, 5.81mmol)과 2,6-디클로로벤조티아졸(1.18g, 5.81mmol)을 공기 응축기가 장착된 플라스크에 넣고 140℃에서 3일 동안 가열하였다(몇분 내에 융합이 일어나 투명한 액체가 형성되고 이것을 3일동안 고화시켰다). 이 반응 혼합물을 상온으로 냉각시켜 N-(4-브로모페닐)-N-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)아민(1.97g, 5.81mmol)을 수득하였다: RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min, R_t 14.65min.

보로네이트 형성 방법:

미정제 N-(4-브로모페닐)-N-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)아마이드(0.178g, 0.525mmol), 비스(피나콜레이토)디보론(0.180g, 0.709mmol), 아세트산칼륨(0.154g, 1.57mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(0.043g, 0.053mmol.[디클로로메탄과 1:1 착물화됨])을 N,N-디메틸포름아마이드(3㎖)에서 혼합시킨 혼합물을 재밀봉가능한 쉬렝크 플라스크에 넣고 90℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과한 뒤 미정제 생성물을 에틸아세테이트/헵탄(1:3)을 사용하는 실리카겔 섬광컬럼 크로마토그래피로 정제하여 보로네이트 중간체 N-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민을 백색 분말(0.116g, 0.30mmol)을 수득하였다: RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min, R_t 15.15min.

스즈키 커플링 방법:

N-(6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.116g, 0.30mmol), 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로-[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.106g, 0.24mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.014g, 0.012mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3.0㎖), 탄산나트륨(0.064g, 0.60mmol) 및 물(1.5㎖)에서 혼합한 혼합물을 밀봉된 쉬렝크 플라스크에 넣고 90℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각하고 물(10㎖)로 희석한 뒤 메탄올/디클로로메탄(1:19, 3x20㎖)으로 추출하였다. 유기 분획을 합하여 건조(황산마그네슘)시키고, 여과 및 농축한 후 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 7.8-10.0min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-아민을 황색 분말(0.036g, 0.062mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.42min; MS(MH)$^+$ 574.

실시예 427

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민

2-클로로-6-메톡시벤조티아졸(0.352g, 2.05mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-아민(0.352g, 2.05mmol)을 제조하는데 사용한 방법과 유사한 방법을 사용하고, 그 생성물을 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 6.3-8.3min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-아민을 백색 분말(0.046g, 0.080mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 6=7.40min; MS(MH)$^+$ 570.

실시예 428

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민

플루오레닐메틸옥시카르보닐 이소티오시아네이트(1.36g, 4.84mmol, Kearney,P.C.; Fernandez,M.; Flygare,J.A. J.Org.Chem. 1998, 63, 196-200)를 디클로로메탄(40㎖)에 용해시킨 용액을, 0℃로 유지되는 디클로로메탄(10㎖) 중의 4-브로모아닐린(0.86g, 5.00mmol) 용액에 피펫을 통해 첨가하였다. 이 반응물을 디클로로메탄(60㎖)으로 희석하고, 염산수용액(0.5M, 2x10㎖)으로 세척하였다. 유기층을 건조(황산마그네슘)하고, 여과 및 농축하여 9H-9-플루오레닐-메틸-N-[(4-브로모아닐리노)카르보티오일]카르바메이트(2.25g, 4.97mmol)를 수득하였다: RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t14.25min.

티아졸 합성 방법:

9H-9-플루오레닐-메틸-N-[(4-브로모아닐리노)카르보티오일]카르바메이트(0.25g, 0.55mmol)를 피페리딘/N,N-디메틸포름아마이드(1:6, 3.5㎖)에 용해시키고, 그 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔여물을 아세트산(1㎖), 에탄올(2㎖) 및 디옥산(2㎖) 혼합물에 용해시켰다. 1-브로모-2-부타논(90%, 0.11㎖, 1.10mmol)을 첨가하고 혼합물을 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 탄산나트륨 반포화 수용액(15㎖)으로 희석하고 메탄올/디클로로메탄(1:19, 3x20㎖)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 건조(황산마그네슘), 여과 및 농축하고 에틸아세테이트/헵탄(1:4)을 사용하여 실리카겔 섬광컬럼 크로마토그래피로 정제하여 브로모티아졸 N-(4-브로모페닐)-N-(4-에틸-1,3-티아졸-2-일)아민(0.15g, 0.53mmol)을 수득하였다: RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t13.15min.

상기 브로모티아졸 중간체를 N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조시 사용했던 방법을 사용하여 보로네이트로 전환시켜 보로네이트 중간체 N-(4-에틸-1,3-티아졸-2-일)-N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]아민(0.158g, 0.48mmol)을 수득하였다: RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t13.60min.

상기 보로네이트 중간체(0.15g, 0.45mmol)를 N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-6-클로로-1,3-벤조티아졸-2-아민의 제조시 사용했던 스즈키 커플링 방법을 사용하여 시스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.182g, 0.41mmol)과 커플링시켰다. 정제용 HPLC로 정제 (8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t7.0-8.0min) 하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민을 회백색 분말(0.069g, 0.133mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t7.05min; MS(MH)$^+$ 518.

실시예 429

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4,5-디메틸-1,3-티아졸-2-아민

알킬화제로서 3-브로모-2-부타논(0.183g, 1.21mmol)을 사용하고 알킬화 반응을 40℃에서 24시간 동안 실시하는 것을 제외하고는 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민을 제조하는데 사용한 티아졸 합성 방법을 사용하였다. 그 생성물을 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t6.7-7.7min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4,5-디메틸-1,3-티아졸-2-아민을 회백색 분말(0.069g, 0.133mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t6.83min; MS(MH)$^+$ 518.

실시예 430

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4,5-디메틸-1,3-티아졸-2-아민

알킬화제로서 2-브로모아세토페논(0.131g, 0.66mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민을 제조하는데 사용한 티아졸 합성 방법을 사용하였다. 그 생성물을 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 8.7-9.8min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-페닐-1,3-티아졸-2-아민을 황색 분말(0.036g, 0.064mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.22min; MS(MH)$^+$ 566.

실시예 431

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민

알킬화제로서 2-브로모-4'-메틸아세토페논(0.118g, 0.554mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민을 제조하는데 사용한 티아졸 합성 방법을 사용하였다. 그 생성물을 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 9.1-10.7min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-(4-메틸페닐)-1,3-티아졸-2-아민을 회백색 분말(0.022g, 0.038mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.88min; MS(MH)$^+$ 580.

실시예 432

시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-메틸-4-페닐-1,3-티아졸-2-아민

알킬화제로서 브로모프로피오펜(0.081㎖, 0.532mmol)을 사용하고 알킬화 반응을 50℃에서 24시간 동안 실시하는 것을 제외하고는 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-4-에틸-1,3-티아졸-2-아민을 제조하는데 사용한 티아졸 합성 방법을 사용하였다. 그 생성물을 정제용 HPLC로 정제(8μ Hypersil HS C18, 250x21㎜ 컬럼; 25% 내지 100% CH_3CN-0.1N 암모늄 아세테이트 수용액, 20분 소요, 21㎖/min, R_t 9.1-10.3min)하여 시스-N2-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-5-메틸-4-페닐-1,3-티아졸-2-아민을 백색 분말(0.015g, 0.026mmol)로서 수득하였다; RP-HPLC(5μ Hypersil HS C18, 250x4.6㎜ 컬럼; 25% 내지 100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 수용액, 10분 소요, 1㎖/min) R_t 8.67min; MS(MH)$^+$ 580.

실시예 433

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리말레에이트

(3R)-3-페닐부타노일 클로라이드

R-3-페닐부티르산(0.755g, 4.6mmol)을 디클로로메탄(3㎖)에 용해시킨 용액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol)와 디메틸포름아마이드 1방울로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 15시간 동안 진탕시켰다. 이 반응 혼합물을 15시간 동안 진탕시켰다. 감압하에 용매를 제거하고 고진공하에 건조하여 정량적 양의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드를 수득하였다. 이 오일을 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리말레에이트

3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)을 피리딘(8㎖)에 -5℃에서 용해시킨 용액을 디클로로메탄(3㎖) 중의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.420g, 2.3mmol) 용액으로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반한 다음, 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.210g, 1.15mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10㎖)을 첨가하고 하룻밤 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20㎖)을 첨가하였다. 층이 분획화되었고, 수성층은 디클로로메탄(125㎖)으로 추출하였다. 유기층은 합하여 물로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 여과하고 감압하에 용매를 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드를 디클로로메탄 중의 15%(메탄올-2% 수산화암모늄) (10분), 디클로로메탄 중의 20%(메탄올-2% 수산화암모늄) (15분), 디클로로메탄 중의 50%(메탄올-2% 수산화암모늄) (7분)을 사용하여 실리카겔 섬광크로마토그래피로 정제하여 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 0.378g(57%)을 수득하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드(0.378g, 0.649mmol)을 에틸 아세테이트에 용해시킨 가온 용액을, 말레산(0.226g, 1.95mmol)을 에틸 아세테이트에 용해시킨 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 동결건조기로 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.200 (s, 1H), 8.263 (s, 1H0, 8.1747-8.1543 (d, 1H, J=8.16Hz), 7.312-7.282 (m, 4H), 7.235-7.232 (s, 1H), 7.211-7.168 (m, 2H), 6.114 (s, 6H), 5.061 (m, 1H), 3.890 (s, 3H), 3.301 (m, 4H), 2.997 (m, 2H), 2.783-2.741 (m, 6H), 2.541 (m, 8H), 2.261-2.185 (m, 4H), 1.879 (m, 2H);

HPLC Perkin Elmer, Pecosphere C18, 입자 크기 3㎛, 33x4.6㎜; 100% 5mM 암모늄 아세테이트 수용액 내지 100% 아세토니트릴, 4.5분 소요, 3.5 ㎖/min. $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2) 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 입자 크기 3㎛, 33x4.6㎜; 100% 5mM 암모늄 아세테이트 수용액 내지 100% 아세토니트릴, 5분 소요, 3.0 내지 3.5 ㎖/min) R_t 2.64 min(100%).

실시예 434

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트

벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 2-벤조푸란카복실산(0.746g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에 건조시켜 정량의 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일은 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-파라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드(0.415g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반하고 드라이아이스/아세톤 욕을 제거한 다음 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드(0.207g, 1.15mmol)를 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 1N 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드를 디클로로메탄(10mL)중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)의 구배를 사용하여 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 0.143g(21%)의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 (0.143g, 0.246mmol)을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.086g, 0.739mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에서 여과하여 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.518 (s, 1H), 8.282 (s, 1H), 8.2652-8.2447 (d, 1H, J=8.2zh), 7.849-7.814 (m, 2H), 7.7813-7.7603 (d, 1, J=8.4Hz), 7.562-7.523 (m, 1H), 7.418-7.369 (m, 2H), 7.338-7.313 (m, 1H), 6.088 (s, 5H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.003 (s, 3H), 3.529 (m, 4H), 3.314 (m, 2H), 2.971 (m, 2H), 2.778 (s, 3H), 2.497 (m, 3H), 2.209 (m, 4H), 1.909 (m, 2H);

; HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.73min(100%).

실시예 435

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트

(3S)-3-페닐부타노일 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 S-3-페닐부틸산(0.755g, 4.6mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 15시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 15시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에 건조시켜 정량의 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드를 수득하였다. 오일은 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-파라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.420g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반하고 드라이아이스/아세톤 욕을 제거한 다음 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.210g, 1.15mmol)를 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨 1N 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드를 디클로로메탄(10mL)중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)의 구배를 사용하여 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 0.455g(68%)의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드(0.455g, 0.782mmol)을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.272g, 2.35mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에서 여과하여 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.199 (s, 1H), 8.261 (s, 1H), 8.1733-8.1528 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.312-7.282 (m, 4H), 7.236-7.232 (m, 1H), 7.211-7.168 (m, 2H), 6.094 (s, 6H), 5.046 (m, 1H), 3.890 (s, 3H), 3.534 (m, 4H), 2.994 (m, 2H), 2.784-2.740 (m, 6H), 2.506-2.470 (m, 8H), 2.442-2.200 (m, 4H), 1.855 (m, 2H);

; HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.64min(100%).

실시예 436

3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카바메이트

4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

디메틸포름아마이드(40mL)중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.00g, 7.66mmol)의 현탁액을 탄산세슘(3.74g, 11.49mmol) 및 p-플루오로니트로벤젠(1.08g, 7.66mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 얼음에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 생성물 4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 동결건조기에서 밤새 건조시켜 2.55g(87%)을 수득하였다.

LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) t_R=3.73min M^+ 380.6.

3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카바메이트

디메틸포름아마이드(8mL)중의 4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(0.500g,

1.31mmol)의 현탁액을 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카바메이트(0.915g, 2.62mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.091g, 0.06mmol) 및 물(4mL)중의 탄산나트륨(0.333g, 3.14mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 26시간 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하여 0.431g(63%)의 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카바메이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.6862-8.6634 (d, 2H, J=9.12Hz), 8.4897-8.4423 (m, 3H), 8.1117 (s, 1H), 8.0074-7.9872 (d, 1H, J=8.08Hz), 7.3743-7.3293 (m, 2H), 3.9189 (s, 3H), 1.4959 (s, 9H);

LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) tR=4.38min M^+ 478.1.

실시예 437

4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민

0℃에서 디클로로메탄(8mL)중의 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카바메이트(0.386g, 0.808mmol)의 현탁액을 트리플루오로아세트산(1.6mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음 빙욕을 제거하여 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 디클로로메탄(15mL) 및 수산화나트륨 1N 용액을 오일 잔사에 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과하고 동결건조기에서 밤새 건조시켜 4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민 0.286g(94%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.7826-8.759 (m, 2H), 8.4892-8.4296 (m, 3H), 7.1861-7.1338 (m, 2H), 6.8320-6.8121 (d, 1H, J=7.96Hz), 5.2225 (s, 2H), 3.8672 (s, 3H);

LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) tR=3.48min M^+ 377.6.

실시예 438

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 1-메틸인돌-2-카복실산(0.805g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52 mmol) 및 한 방울의 디메틸 포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에 건조시켜 정량의 1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일을 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1

H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.445g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 -5℃에서 교반시켰다. 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 반응 혼합물을 질소 대기하에서 교반시켰다. 1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.221g, 1.15mmol)을 첨가하고 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)를 첨가하고 밤새 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에서 제거하고 디클로로메탄(20mL)를 첨가하였다. 층을 분별하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)의 구배를 사용하여 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 0.463g(68%)의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드(0.463g, 0.781mmol)을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.272g, 2.34mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에서 여과하여 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.4495 (s, 1H), 8.2848 (s, 1H), 8.1505-8.1301 (d, 1H, J=8.16Hz), 7.7232-7.7034 (d, 1H, J=7.92Hz), 7.6054-7.5844 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.3583-7.3012 (m, 4H), 7.1778-7.1406 (m, 1H), 6.0804 (s, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.0403 (s, 3H), 3.9614 (s, 3H), 3.5336 (m, 4H), 3.1879 (m, 2H), 2.9937 (m, 2H), 2.7836 (s, 3H), 2.4979 (m, 3H), 2.2157 (m, 4H), 1.8513 (m, 2H);

; HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3㎛, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3㎛ 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.76min(100%).

실시예 439

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

1H-2-인돌카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 인돌-2-카복실산(0.742g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52 mmol) 및 한 방울의 디메틸 포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에 건조시켜 정량의 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일을 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(1mL)중의 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.413g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 -5℃에서 교반시켰다. 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 반응 혼합물을 질소 대기하에서 18시간 동안 교반시켰다. 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.207g, 1.15mmol)을 첨가하고 추가로 2시간 동안 교반시켰다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)를 첨가하고 30분 동안 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에서 제거하고 디클로로메탄(25mL)를 첨가하였다. 층을 분별하고 수성층을 디클

로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 감압시켜 조 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드를 수득하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)를 사용하여 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하였다. 10%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올) 내지 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)의 구배를 이차 컬럼에 통과시켜 0.139g(21%)의 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드를 수득하였다. 가온된 에틸 아세테이트중의 1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐))-1H-2-인돌카복스아마이드(0.139g, 0.24mmol)을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.083g, 0.719mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에서 여과하여 0.166g의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11.83 (s, 1H),9.442 (s, 1H), 8.283 (s, 1H), 8.154-8.134 (d, 1H, J=8.12Hz), 7.694-7.674 (d, 1H, J=8.04Hz), 7.498-7.477 (d, 1H, J=8.20Hz), 7.407-7.402 (m, 1H), 7.352-7.325 (m, 2H), 7.267-7.229 (m, 1H), 7.112-7.074 (m, 1H), 6.078 (s, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 3.974 (s, 3H), 3.525 (m, 4H), 3.178 (m, 2H), 2.975 (m, 2H), 2.771 (s, 3H), 2.457 (s, 3H), 2.208 (m, 4H), 1.909 (m, 2H);

HPLC Perkin Elmer Pecosphere C18, 3㎛, 33 x 4.6, 3.5ml/분 100-100% 50mM ammonium 아세테이트 to 아세토니트릴 in 4.5분utes, $C_{36}H_{44}H_6O_3$ (581.2), 95%, LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.67min(100%).

실시예 440

3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디메틸포름아마이드(50m)중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.0g, 11.5mmol)의 현탁액을 탄산세슘(5.62g, 17.25mmol) 및 트리페닐메틸 클로라이드(3.85g, 13.8mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 70℃에서 22.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 탄산세슘(3.75g, 11.5mmol) 및 트리페닐메틸 클로라이드(3.2g, 11.5mmol)을 첨가하고 6.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 생성물 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 동결건조기에서 밤새 건조시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 분쇄시켜 3.05g(53%)의 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.3190-7.1106 (m, 16H); TLC(베이커 예비-코팅된 경층 실리카 겔 TLC 평판, $Si250F_{254}$, 헵탄중의 30% 에틸 아세테이트) Rf=0.33.

3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디메틸포름아마이드(20mL)중의 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 1.99mmol)의 용액을 페닐보론산(0.485g, 3.8mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.138g, 0.119mmol) 및 수(10mL)중의 탄산나트륨(0.506g, 4.78mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 18.5시간 동안 80℃에서

교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(15mL)을 첨가하였다. 침전물을 실온으로 냉각시키고 물(15mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 조 고체를 디에틸 에테르(30 mL)로 분쇄시켰다. 생성된 고체를 밤새 동결건조기에서 건조시켜 0.407g(45%)의 3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.9416 (s, 1H), 7.6190-7.6011 (m, 2H), 7.5369-7.4493 (m, 3H), 7.3995-7.2248 (m, 15H); TLC(베이커 예비-코팅된 경층 실리카 겔 TLC 평판, Si250F$_{254}$, 헵탄중의 30% 에틸 아세테이트) Rf=0.33.

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP$_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5㎖/min) R$_t$ 11.813min(97%).

실시예 441

N1-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(3R)-3-페닐부탄아마이드

디클로로메탄(10mL)중의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(2.22g, 12.18mmol)을 -10℃에서 피리딘(50mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(2.86g, 8.12mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후, 빙수욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 수산화나트륨(1.0N, 15mL)을 첨가하고 유기 용매를 증발시켰다. 수성 잔사를 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(95:5)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(3R)-3-페닐부탄아마이드(3.11g, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (d, J=6.97Hz, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 9H), 3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.28 (m, 1H), 5.70 (bs, 2H), 7.15-7.35 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.18, 1H).

; HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP$_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 용출제: 9분 동안의 5% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 100mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH 4.5), 0.5㎖/min) R$_t$ 6.273min.

실시예 442

{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올

a) 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드

3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.0g, 6.59mmol)을 DMF(6mL)중의 4-플루오로벤즈알데하이드(1.06mL, 9.89mmol), 탄산세슘(4.30g, 13.19mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 86℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 고체를 여과하여 수거하여 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(2.46g, 92%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H), 7.46 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.64Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.70Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.70Hz, 2H), 10.03 (s, 1H).

b) {4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올

수소화붕소나트륨(19mg, 0.491mmol)을 메탄올(2mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(100mg, 0.245mmol)의 용액에 첨가하였다. 16시간 후 THF(1mL) 및 추가의 수소화붕소나트륨(19mg, 0.491mmol)을 첨가하였다. 5시간 후 용매를 제거하고 물을 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄(80:20 내지 100:0)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 {4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올(36mg, 36%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.56 (s, 2H), 5.27 (bs, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.47 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.64hz, 2H), 8.18 (d, J=8.52, 2H), 8.37 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=410.1, R_t=2.43min.

실시예 443

1-{4-[(4-메틸피페라지노)메틸]페닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(67mg, 0.319mmol)을 디클로로에탄(4mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(100mg, 0.245mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후 추가의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(67mg, 0.319mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(2mL)을 첨가하고 이어서 중탄산나트륨(250mg)을 첨가하였다. 1시간 동안 격렬하게 교반시킨 후 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(97:3 내지 80:20)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 1-{4-[(4-메틸피페라지노)메틸]페닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(25mg, 21%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.30 (s, 3H), 2.48 (bm, 8H), 3.56 (s, 3H), 5.75 (bs, 2H), 7.11 (d, J=8.50, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.63Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.50Hz, 2H), 8.47 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=492.2, R_t=2.97min.

실시예 444

3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

a) 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠

칼륨 3급-부톡사이드(THF중의 1.0N, 38mL, 38mmol)을 0℃에서 THF(30mL)중의 메탄올(1.54mL, 38.0mmol)에 첨가하였다. 30분 후 혼탁한 용액을 -78℃에서 THF(27mL)중의 1-브로모-2,5-디플루오로-4-니트로벤젠(0.

04g, 38.0mmol)의 용액에 캐뉼라를 통해 혼합하였다. 30분 후 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 0℃까지 가온하였다. 물(250mL)을 첨가하고 10분 후 유기용매를 제거하였다. 고체를 여과하여 수거하여 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠(9.28g, 98%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.97 (s, 3H), 7.30 (d, J=5.48Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.58Hz, 2H).

b) 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린

차아황산나트륨(14.7g, 84.4mmol)을 80℃에서 에탄올(180mL) 및 물(130mL)중의 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠(9.28g, 37.12mmol)의 용액에 3번 나누어 첨가하였다. 5시간 후 유기 용매를 제거하고 수성층중의 고체를 여과하여 수거하였다. 고체를 추가로 헵탄/에틸 아세테이트(3:2, 400mL)로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린(3.29g, 40%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.75 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.56 (d, J=10.68Hz, 2H), 6.94 (d, J=6.57Hz, 2H).

c) 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

디-3급-부틸 디카르보네이트(3.42g, 15.70mmol)을 THF(30mL)중의 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린(3.29g, 14.95mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 65℃로 3일 동안 미일 디-3급-부틸 디카르보네이트(3.42g, 15.70mmol)을 첨가하면서 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 이동상으로서 헵탄/에틸 아세테이트(95:5 내지 85:1)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 목적 생성물 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트 및 디-3급-부틸 디카르보네이트(10.4g)의 혼합물을 수득하였다. 수산화나트륨(50% 용액, 2.0mL)을 0℃에서 메탄올(30mL)중의 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후 물을 첨가하고 수성층을 헵탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 증발시켜 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.24g, 89%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.52 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.93 (d, J=6.10Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.4Hz, 1H).

d) 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트

DMF(75 mL)중의 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.24g, 13.26mmol), 디보론 피나콜 에스테르(4.04g, 15.91mmol), 칼륨 아세테이트(3.90g, 39.78mmol) 및 디클로로메탄(0.32g, 0.40mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체를 첨가하고 추가로 5시간 동안 계속 가열하였다. 용매를 제거한 후 검정 잔사를 디클로로메탄중에 용해시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 혼합물을 이동상으로서 헵탄/에틸 아세테이트(95:5 내지 85:15)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 및 디보론 피나콜 에스테르의 혼합물(1:1 비율, 4.23g)을 수득하고 이를 다음 반응에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

e) 트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.60g, 1.

36mmol), 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(1.0g, 2.72mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.94g, 0.082mmol) 및 탄산나트륨(0.35g, 3.27mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(14mL) 및 물(7mL)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(95:5 내지 70:30)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(0.264g, 35%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.49 (m, 1H), 1.97 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (m, 5H), 2.53 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.60 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.83 (d, J=11.96Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=555.3, R_t=2.00min.

실시예 445

트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 7mL)의 혼합물을 0℃에서 디클로로메탄(4.0mL)중의 트랜스-3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(250mg, 0.451mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 디클로로메탄중에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 pH를 8로 조절하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(179mg, 87%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_6$) δ 1.56 (m, ,2H), 2.15 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (bs, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.64 (bs, 2H), 6.56 (d, J=10.84Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.55Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=455.2, R_t=0.63min.

실시예 446

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드

디클로로메탄(0.3mL)중의 트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카르보닐 클로라이드(32mg, 0.176mmol)을 0℃에서 피리딘(1.5mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(80mg, 0.176mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후 빙수욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카르보닐 클로라이드(32m

g, 0.176mmol)을 첨가하여 반응이 완전히 일어나도록 하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(93mg, 88%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.35 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.98 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.37-2.68 (m, 11H), 3.87 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 8.21 (m, 2H), 9.82 (m, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=599.3, R_t=1.97min.

실시예 447

3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

a) 3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.5g, 1.45mmol), 포름알데하이드(물중의 30%, 0.16mL, 1.60mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.43g, 2.03mmol)을 디클로로에탄(5mL)중에 혼합하였다. 4시간 후 포화 중탄산나트륨을 첨가하고 이어서 수산화나트륨(1.0N)을 첨가하여 pH를 10을 조절하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.275g, 53%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.85 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

b) 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(270mg, 0.754mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(290mg, 0.829mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(52mg, 0.045mmol) 및 탄산나트륨(192mg, 1.81mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(8mL) 및 물(4mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로 디클로로메탄/메탄올(90:10 내지 70:30)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트(250mg, 73%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.48 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.24 (m, 5H), 2.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.16Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.23 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3㎛m, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5),0.8mL/min): MH^+ =454.2, R_t =1.67min.

실시예 448

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트(3R)-3-페닐부타노일 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 R-3-페닐부틸산(0.755g, 4.6mmol)의 용액을옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 15시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 15시간 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에서 건조시켜 정량의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드를 수득하였다. 오일을 다음의 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.420g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반한 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물에 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.210g, 1.15mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 유기용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 0.378g을 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드(0.378g, 0.649mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.226g, 1.95mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3R)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.200 (s, 1H), 8.263 (s, 10H), 8.1747-8.1543 (d, 1H, J=8.16Hz), 7.312-7.282 (m, 4H), 7.235-7.232 (s, 1H), 7.211-7.168 (m, 2H), 6.114 (s, 6H), 5.061 (m, 1H), 3.890 (s, 3H), 3.301 (m, 4H), 2.997 (m, 2H), 2.783-2.741 (m, 6H), 2.541 (m, 8H), 2.261-2.185 (m, 4H), 1.879 (m, 2H); HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3㎛m, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3㎛m 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.64min(100%).

실시예 449

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트

벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 2-벤조푸란카복실산(0.746g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 15시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에 건조시켜 정량의 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일을 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리디민-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드(0.415g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반한 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 벤조[b]푸란-2-카르보닐 클로라이드(0.207g, 1.15mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 0.143g(21%)을 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드(0.143g, 0.246mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.86g, 0.739mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 동결건조기로 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-벤조[b]푸란-2-카복스아마이드 트리-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.518 (s, 1H), 8.282 (s, 1H), 8.2652-8.2447 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.849-7.814 (m, 2H), 7.7813-7.7603 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.562-7.523 (m, 1H), 7.418-7.369 (m, 2H), 7.338-7.313 (m, 1H), 6.088 (s, 5H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.003 (s, 3H), 3.529 (m, 4H), 3.314 (m, 2H), 2.971 (m, 2H), 2.778 (s, 3H), 2.497 (m, 3H), 2.209 (m, 4H), 1.909 (m, 2H); HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.73min(100%).

실시예 450

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트

(3S)-3-페닐부타노일 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 S-3-페닐부틸산(0.755g, 4.6mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 15시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 15시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에서 건조시켜 정량의 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드를 수득하였다. 오일을 다음 반응에서 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.420g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반시킨 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물에 (3S)-3-페닐부타노일 클로라이드(0.210g, 1.15mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 0.455g(68%)를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드(0.455g, 0.782mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.272g, 2.35mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(3S)-3-페닐부탄아마이드 트리-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.199 (s, 1H), 8.261 (s, 1H), 8.1733-8.1528 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.312-7.282 (m, 4H), 7.236-7.232 (m, 1H), 7.211-7.168 (m, 2H), 6.094 (s, 6H), 5.046 (m, 1H), 3.890 (s, 3H), 3.534 (m, 4H), 2.994 (m, 2H), 2.784-2.740 (m, 6H), 2.506-2.470 (m, 8H), 2.442-2.200 (m, 4H), 1.855 (m, 2H); HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.64min(100%).

실시예 451

3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트

4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘

디메틸포름아마이드(40mL)중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.00g, 7.66mmol)의 현탁액을 탄산세슘(3.74g, 11.49mmol) 및 p-플루오로니트로벤젠(1.08g, 7.66mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 생성물 4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘을 동결건조기에서 밤새 건조시켜 2.55g(87%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.4952-8.4720 (m, 2H), 8.4142-8.3654 (m, 3H); LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) t_R=3.73min(100%) M^+ 380.6.

3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트

디메틸포름아마이드(8mL)중의 4-아미노-1-[4-니트로페닐]-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘(0.500g, 1.31mmol)의 현탁액을 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(0.915g, 2.62mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.091g, 0.06mmol) 및 물(4mL)중의 탄산나트륨(0.444g, 3.14mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 디에틸 에테르로 분쇄하여 0.431g(63%)의 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.6862-8.6634 (d, 2H, J=9.12Hz), 8.4897-8.4423 (m, 3H), 8.1117 (s, 1H), 8.0074-7.9872 (d, 1H, J=8.08Hz), 7.3743-7.3293 (m, 2H), 3.9189 (m, 3H), 1.4959 (s, 9H); LCMS (Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) t_R=4.38min M^+ 478.1.

실시예 452

4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

0℃에서 디클로로메탄(8mL)중의 3급-부틸 N-(4-{4-아미노-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)카르바메이트(0.386g, 0.808mmol)의 현탁액을 트리플루오로아세트산(1.6mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음 빙욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물의 교반은 18시간 동안 하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 디클로로메탄(15mL) 및 수산화나트륨 1N 용액을 오일 잔사에 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과하고 동결건조기에서 밤새 건조시켜 4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-니트로페닐]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 0.286g(94%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8.7826-8.759 (m, 2H), 8.4892-8.4296 (m, 3H), 7.1861-7.1338 (m, 2H), 6.8320-6.8121 (d, 1H, J=7.96Hz), 5.2225 (s, 2H), 3.8672 (s, 3H); LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) t_R=3.48min(100%) M^+ 377.6.

실시예 453

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 1-메틸인돌-2-카복실산(0.805g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고 진공하에서 건조시켜 정량의 1-메틸1H-2-인돌카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일은 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(3mL)중의 1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.445g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반시킨 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 실온에서 교반시켰다. 반응 혼합물에 1-메틸-1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.221g, 1.15mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)을 첨가하고 밤새 교반시켰다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(20mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄(125mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(10분), 디클로로메탄중의 20%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(15분), 디클로로메탄중의 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)(7분)을 사용하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 0.463g(68%)를 수득하였다. 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 (0.463g, 0.781mmol)의 가온 용액을 에틸 아세테이트중의 말레산(0.272g, 2.34mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 침전물을 질소하에 여과하고 동결건조기에서 건조시켜 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 9.4495 (s, 1H), 8.2848 (s, 1H), 8.1505-8.1301 (d, 1H, J=8.16Hz), 7.7232-7.7034 (d, 1H, J=7.92Hz), 7.6054-7.5844 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.3583-7.3012 (m, 4H), 7.1778-7.1406 (m, 1H), 6.0804 (s, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.0403 (s, 3H), 3.9614 (s, 3H), 3.5336 (m, 4H), 3.1879 (m, 2H), 2.9937 (m, 2H), 2.7836 (s, 3H), 2.4979 (m, 3H), 2.2157 (m, 4H), 1.8513 (m, 2H); HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.76min(100%).

실시예 454

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

1H-2-인돌카르보닐 클로라이드

디클로로메탄(3mL)중의 인돌-2-카복실산(0.742g, 4.6mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드(0.700g, 5.52mmol) 및 한 방울의 디메틸포름아마이드로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 진탕시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 고진공하에서 건조시켜 정량의 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 오일은 다음 반응에 직접 사용하였다.

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트

-5℃에서 피리딘(8mL)중의 3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.15mmol)의 용액을 디클로로메탄(1mL)중의 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.413g, 2.3mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 20분 동안 교반시킨 다음 드라이아이스/아세톤 욕을 제거하고 질소 대기하에 18시간동안 교반시켰다. 1H-2-인돌카르보닐 클로라이드(0.207g, 1.15mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 수산화나트륨(1N) 용액(10mL)을 첨가하고 30분 동안 교반시켰다. 유기

용매를 감압하에 제거하고 디클로로메탄(25mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 용매를 감압하에 환원시켜 조 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드를 수득하였다. N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드를 디클로로메탄중의 15%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)을 사요하여 실리카 겔에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 10%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올) 내지 50%(2% 수산화암모늄과 함께 메탄올)의 구배를 사용하여 이차 컬럼에 통과시켜 순수한 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 0.139g(21%)를 수득하였다. 가온된 에틸 아세테이트중의 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 (0.139g, 0.24mmol)를 에틸 아세테이트중의 말레산(0.139g, 0.24mmol)의 가온 용액으로 처리하였다. 형성된 침전물을 질소하에 여과하여 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-1H-2-인돌카복스아마이드 디-말레에이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 11.83 (s, 1H), 9.442 (s, 1H), 8.283 (s, 1H), 8.154-8.134 (d, 1H, J=8.12Hz), 7.694-7.694 (d, 1H, J=8.04Hz), 7.498-7.477 (d, 1H, J=8.20Hz), 7.407-7.402 (m, 1H), 7.352-7.325 (m, 2H), 7.267-7.229 (m, 1H), 7.112-7.074 (m, 1H), 6.078 (s, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 3.974 (s, 3H), 3.525 (m, 4H), 3.178 (m, 2H), 2.975 (m, 2H), 2.771 (s, 3H), 2.457 (s, 3H), 2.208 (m, 4H), 1.909 (m, 2H); HPLC(Perkin Elmer, Pecosphere C18, 3μm, 33x4.6mm; 4.5분 동안의 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5ml/min), $C_{36}H_{44}N_6O_3$ (581.2), 95%. LCMS(Perkin Elmer, Pecosphere C18 컬럼, 3μm 입자 크기, 33x4.6mm; 5분 동안의 수중 100% 50mM 암모늄 아세테이트 내지 100% 아세토니트릴, 3.0 내지 3.5mil/min) R_t 2.67min(100%).

실시예 455

3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디메틸포름아마이드(50m)중의 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(3.0g, 11.5mmol)의 현탁액을 탄산세슘(5.62g, 17.25mmol) 및 트리페닐메틸 클로라이드(3.85g, 13.8mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 70℃에서 22.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 탄산세슘(3.75g, 11.5mmol) 및 트리페닐메틸 클로라이드(3.2g, 11.5mmol)을 첨가하고 6.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 생성물 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 동결건조기에서 밤새 건조시켰다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 분쇄시켜 3.05g(53%)의 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.3190-7.1106 (m, 16H); TLC(베이커 예비-코팅된 경층 실리카 겔 TLC 평판, $Si250F_{254}$, 헵탄중의 30% 에틸 아세테이트) Rf=0.33.

3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

디메틸포름아마이드(20mL)중의 3-요오도-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 1.99mmol)의 용액을 페닐보론산(0.485g, 3.8mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.138g, 0.119mmol) 및 수(10mL)중의 탄산나트륨(0.506g, 4.78mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 18.5시간 동안 80℃에서

교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(15mL)을 첨가하였다. 침전물을 실온으로 냉각시키고 물(15mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 조 고체를 디에틸 에테르(30 mL)로 분쇄시켰다. 생성된 고체를 밤새 동결건조기에서 건조시켜 0.407g(45%)의 3-페닐-1-트리틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ 7.9416 (s, 1H), 7.6190-7.6011 (m, 2H), 7.5369-7.4493 (m, 3H), 7.3995-7.2248 (m, 15H); HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5㎖/min) R_t 11.813min(97%).

실시예 456

N1-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(3R)-3-페닐부탄아마이드

디클로로메탄(10mL)중의 (3R)-3-페닐부타노일 클로라이드(2.22g, 12.18mmol)을 -10℃에서 피리딘(50mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(2.86g, 8.12mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후, 빙수욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 수산화나트륨(1.0N, 15mL)을 첨가하고 유기 용매를 증발시켰다. 수성 잔사를 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(95:5)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 N1-{4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(3R)-3-페닐부탄아마이드(3.11g, 77%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.40 (d, J=6.97Hz, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 9H), 3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.28 (m, 1H), 5.70 (bs, 2H), 7.15-7.35 (m, 7H), 7.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.18, 1H).

HPCL Waters 2690 Alliance HPLC(대칭 차폐 RP $_{18}$ 3.5㎛, 2.1x50㎜; 15분 동안 5% 내지 95% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트로 용출, 0.5㎖/min) R_t=6.273 분.

실시예 457

{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올

4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드

3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.0g, 6.59mmol)을 DMF(6mL)중의 4-플루오로벤즈알데하이드(1.06mL, 9.89mmol), 탄산세슘(4.30g, 13.19mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 86℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 빙수에 부었다. 고체를 여과하여 수거하여 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(2.46g, 92%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.19 (m, 5H), 7.46 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.64Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.70Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.70Hz, 2H), 10.03 (s, 1H).

b) {4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올

수소화붕소나트륨(19mg, 0.491mmol)을 메탄올(2mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(100mg, 0.245mmol)의 용액에 첨가하였다. 16시간 후 THF(1mL) 및 추가의

수소화붕소나트륨(19mg, 0.491mmol)을 첨가하였다. 5시간 후 용매를 제거하고 물을 첨가하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄(80:20 내지 100:0)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 {4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]페닐}메탄올(36mg, 36%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.56 (s, 2H), 5.27 (bs, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.47 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.64Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.52, 2H), 8.37 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=410.1, R_t=2.43min.

실시예 458

1-{4-[(4-메틸피페라지노)메틸]페닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(67mg, 0.319mmol)을 디클로로에탄(4mL)중의 4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]벤즈알데하이드(100mg, 0.245mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후 추가의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(67mg, 0.319mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(2mL)을 첨가하고 이어서 중탄산나트륨(250mg)을 첨가하였다. 1시간 동안 격렬하게 교반시킨 후 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(97:3 내지 80:20)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 1-{4-[(4-메틸피페라지노)메틸]페닐}-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(25mg, 21%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6), 7.18 (s, 3H), 2.48 (bm, 8H), 3.56 (s, 3H), 5.75 (bs, 2H), 7.11 (d, J=8.50, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.63Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.50Hz, 2H), 8.47 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=492.2, R_t=2.97min.

실시예 459

3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

c) 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠

칼륨 3급-부톡사이드(THF중의 1.0N, 38mL, 38mmol)을 0℃에서 THF(30mL)중의 메탄올(1.54mL, 38.0mmol)에 첨가하였다. 30분 후 혼탁한 용액을 -78℃에서 THF(27mL)중의 1-브로모-2,5-디플루오로-4-니트로벤젠(0.04g, 38.0mmol)의 용액에 캐뉼라를 통해 혼합하였다. 30분 후 냉각욕을 제거하고 반응 혼합물을 0℃까지 가온하였다. 물(250mL)을 첨가하고 10분 후 유기용매를 제거하였다. 고체를 여과하여 수거하여 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠(9.28g, 98%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.97 (s, 3H), 7.30 (d, J=5.48Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.58Hz, 2H).

d) 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린

차아황산나트륨(14.7g, 84.4mmol)을 80℃에서 에탄올(180mL) 및 물(130mL)중의 1-브로모-2-플루오로-5-메톡시-4-니트로벤젠(9.28g, 37.12mmol)의 용액에 3번 나누어 첨가하였다. 5시간 후 유기 용매를 제거하고 수성층중의 고체를 여과하여 수거하였다. 고체를 추가로 헵탄/에틸 아세테이트(3:2, 400mL)로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린(3.29g, 40%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ3.75 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.56 (d, J=10.68Hz, 2H), 6.94 (d, J=6.57Hz, 2H).

c) 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

디-3급-부틸 디카르보네이트(3.42g, 15.70mmol)을 THF(30mL)중의 4-브로모-5-플루오로-2-메톡시아닐린(3.29g, 14.95mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 65℃로 3일 동안 미일 디-3급-부틸 디카르보네이트(3.42g, 15.70mmol)을 첨가하면서 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 이동상으로서 헵탄/에틸 아세테이트(95:5 내지 85:1)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 목적 생성물 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트 및 디-3급-부틸 디카르보네이트(10.4g)의 혼합물을 수득하였다. 수산화나트륨(50% 용액, 2.0mL)을 0℃에서 메탄올(30mL)중의 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후 물을 첨가하고 수성층을 헵탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 증발시켜 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.24g, 89%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.52 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.93 (d, J=6.10Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.4Hz, 1H).

d) 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트

DMF(75 mL)중의 3급-부틸 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(4.24g, 13.26mmol), 디보론 피나콜 에스테르(4.04g, 15.91mmol), 칼륨 아세테이트(3.90g, 39.78mmol) 및 디클로로메탄(0.32g, 0.40mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II) 복합체를 첨가하고 추가로 5시간 동안 계속 가열하였다. 용매를 제거한 후 검정 잔사를 디클로로메탄중에 용해시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 혼합물을 이동상으로서 헵탄/에틸 아세테이트(95:5 내지 85:15)를 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트 및 디보론 피나콜 에스테르의 혼합물(1:1 비율, 4.23g)을 수득하고 이를 다음 반응에서 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

e) 트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트

트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.60g, 1.36mmol), 3급-부틸 N-[5-플루오로-2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(1.0g, 2.72mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.94g, 0.082mmol) 및 탄산나트륨(0.35g, 3.27mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(14mL) 및 물(7mL)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 유기

용매를 감압하에 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올(95:5 내지 70:30)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(0.264g, 35%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.49 (s, 9H), 1.97 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (m, 5H), 2.53 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.60 (d, J=6.79Hz, 1H), 7.83 (d, J=11.96Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=555.3, R_t=2.00min.

실시예 460

트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

트리플루오로아세트산/디클로로메탄(20:80, 7mL)의 혼합물을 0℃에서 디클로로메탄(4.0mL)중의 트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)카르바메이트(250mg, 0.451mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 후 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 디클로로메탄중에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨을 첨가하여 pH를 8로 조절하였다. 층을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(179mg, 87%)을 수득하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 7H), 2.31 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (bs, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.64 (bs, 2H), 6.56 (d, J=10.48Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.55Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=455.2, R_t=0.63min.

실시예 461

트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드

디클로로메탄(0.3mL)중의 트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카르보닐 클로라이드(32mg, 0.176mmol)을 0℃에서 피리딘(1.5mL)중의 트랜스-3-(4-아미노-2-플루오로-5-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(80mg, 0.176mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 후 빙수욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카르보닐 클로라이드(32mg, 0.176mmol)을 첨가하여 반응이 완전히 일어나도록 하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 트랜스-N1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-5-플루오로-2-메톡시페닐)-트랜스-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(93mg, 88%)을 수득

하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.35 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.98 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.37-2.68 (m, 11H), 3.87 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 8.21 (m, 2H), 9.82 (m, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=599.3, R_t=1.97min.

실시예 462

3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

b) 3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.5g, 1.45mmol), 포름알데하이드(물중의 30%, 0.16mL, 1.60mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.43g, 2.03mmol)을 디클로로에탄(5mL)중에 혼합하였다. 4시간 후 포화 중탄산나트륨을 첨가하고 이어서 수산화나트륨(1.0N)을 첨가하여 pH를 10을 조절하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 여과하고 증발시켜 3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.275g, 53%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.85 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

b) 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트

3-요오도-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(270mg, 0.754mmol), 3급-부틸 N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트(290mg, 0.829mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(52mg, 0.045mmol) 및 탄산나트륨(192mg, 1.81mmol)을 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(8mL) 및 물(4mL)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔사를 이동상으로 디클로로메탄/메탄올(90:10 내지 70:30)을 사용하여 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 3급-부틸 N-{4-[4-아미노-1-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트(250mg, 73%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ1.48 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.24 (M, 5H), 2.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.16Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

LCMS(Thermoquest AQA single Quad MS, Finnigan HPLC-컬럼: Genesis, C18, 3μm, 33x4.6mm. 용출제: 4.5분 동안의 30% B/A 내지 95% B/A. (B: 아세토니트릴, A: 50mM 암모니아 아세테이트 완충액, pH4.5), 0.8mL/min): MH^+=454.2, R_t=1.67min.

실시예 463

트랜스-3-{4-[(2-클로로벤질)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 A

(트랜스-3-{4-[(2-클로로벤질)아미노]-3-메톡시페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 환원 알킬화를 위한 일반적인 절차)

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.96 (t, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t15.22min

MS: MH^+ 561.

실시예 464

트랜스-3-{3-메톡시-4-[(1,3-티아졸-2-일메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.27 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t11.09min

MS: MH^+ 534

실시예 465

트랜스-3-{3-메톡시-4-[(3-메틸-1H-4-피라졸릴)메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 5.08 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.65min

MS: MH^+ 531

실시예 466

트랜스-3-{3-메톡시-4-[(2-티에닐메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 5.87 (t, 1H), 4.61 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H, 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t13.61min

MS: MH^+ 533

실시예 467

트랜스-3-{3-메톡시-4-[(5-메틸-2-티에닐)메틸]아미노페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.77 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t14.66min

MS: MH^+ 547

실시예 468

트랜스-3-(4-[(5-클로로-2-티에닐)메틸]아미노-3-메톡시페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.99 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t15.04min

MS: MH^+ 567

실시예 469

트랜스-3-{3-메톡시-4-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) 2-메틸-1,3-티아졸-4-카르브알데하이드

톨루엔(50mL)중의 4-클로로메틸-2-메틸-1,3-티아졸(1.91g, 0.0129mol)의 용액에 N-메틸모르폴린-N-옥사이드(4.55g, 0.0389mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. N-메틸모르폴린-N-옥사이드(1.60g, 0.0137mol)을 첨가하고 추가로 1.5시간 동안 계속 가열하였다. 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 물(3x50mL)로 세척한 다음 농축시켜 2-메틸-1,3-티아졸-4-카르브알데하이드(1.40g, 0.011mol)을 갈색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 2.72 (s, 3H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.26

b) 트랜스-3-{3-메톡시-4-[(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸]아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 A

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.70 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t11.71min

MS: MH^+ 548

실시예 470

트랜스-3-{4-[(1H-7-인돌릴메틸)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 C

{트랜스-3-(4-아미노페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 환원 알킬화를 위한 일반적인 절차}

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ11.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.55 (t, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.60 (m, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t13.68min

MS: MH^+ 536

실시예 471

트랜스-3-{4-[(2-클로로-6-플루오로벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.26 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t14.46min

MS: MH^+ 549

실시예 472

트랜스-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실-3-(4-[(5-메틸-1H-4-피라졸릴)메틸]아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

프로토콜 C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.07 (t, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.15min

MS: MH^+ 501

실시예 473

트랜스-3-{4-[(2-아미노벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) 3급-부틸 N-[2-하이드록시메틸)페닐]카르바메이트

0℃에서 무수 디클로로메탄(150mL)중의 디-3급-부틸 디카르보네이트(23.04g, 0.106mol)의 용액에 2-아미노벤질 알코올(10.0g, 0.0812mol)의 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 질소 대기하에 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 유기상을 수중의 중탄산나트륨 포화용액(2x250mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔사를 이동상으로서 에틸 아세테이트/n-헵탄(1:5)을 사용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 무색 오일로서 3급-부틸 N-[2-하이드록시메틸)페닐]카르바메이트를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.52 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30 (d, 1H, 7.22 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.42 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 1.46 (s, 9H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.28

b) 3급-부틸 N-(2-포르밀페닐)카르바메이트

염기성 알루미나(50g)중의 피리디늄 클로로크로메이트의 20% 현탁액을 무수 클로로포름중의 3급-부틸 N-[2-하이드록시메틸)페닐]카르바메이트(11.0g, 0.0493mol)의 용액에 첨가하고 생성된 현탁액을 질소 대기하에 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 염기성 알루미나중의 피리디늄 클로로크로메이트의 20% 현탁액 16g을 추가로 첨가하고 45분

간 계속 교반하였다. 이 시점에서 염기성 알루미나중의 피리디늄 클로로크로메이트의 20% 현탁액 15g을 추가로 첨가하고 25분간 계속 교반하였다. 생성된 현탁액을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축시키고 잔사를 이동상으로서 에틸 아세테이트/n-헵탄(2:98)을 사용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 3급-부틸 N-(2-포르밀페닐)카르바메이트(8.67g, 0.0392mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ10.31 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 1.49 (s, 9H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:3) R_f0.56

c) 트랜스-3급-부틸 N-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페닐카르바메이트 아세테이트

프로토콜 C

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.69 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t14.73min

MS: MH^+ 501

d) 트랜스-3-{4-[(2-아미노벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

트랜스-3급-부틸 N-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페닐카르바메이트 아세테이트(0.080g, 0.000118mol)을 0℃에서 디클로로메탄(4mL)중에 용해시키고 트리플루오로아세트산(1mL)을 적가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 1.5시간 동안 주변 온도에서 교반시키고 감압 농축시킨 다음, 잔사를 예비 HPLC하여(Hypersil C18, 8μm, 25cm; 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 25분, 21mL/분) 정제하여 트랜스-3-{4-[(2-아미노벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.067g, 0.000106mol)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.18 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC (Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15 cm; 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 동안, 1mL/분) R_t11.87분.

MS: MH^+ 512.

실시예 474

트랜스-N1-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페닐아세트아마이드 디아세테이트

디클로로메탄(3mL) 중의 트랜스-3-{4-[(2-아미노벤질)아미노]페닐}-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.050g, 0.000079mol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.041g, 0.000316mol)과 아세트산 무수물(0.011g, 0.000103mol)를 0℃에서 연속적으로 첨가하고 상기 혼합물을 질소 대기하의 주변온도에서 18시간동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 감압농축하고 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 25분 동안의 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)를 시행하여 흰색 고체상의 트랜스-N1-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}아닐리노)메틸]페닐아세트아마이드 디아세테이트(0.010g, 0.0000148mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.53 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.29 (d, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.67min

MS: MH^+ 554

실시예 475

트랜스-3-[3-클로로-4-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

a) 3급-부틸N-(4-브로모-2-클로로페닐)카바메이트

테트라하이드로퓨란(50ml)중의 4-브로모-2-클로로아닐린(5.00g, 0.0242mol) 용액을 테트라하이드로퓨란(53.2mL, 0.0532mol) 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실리)아마이드 용액과 반응시켰다. 상기 혼합물을 주변온도에서 15분간 교반시켰다. 상기 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(6.34g, 0.0290mol)를 첨가하고 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 침전물을 헵탄/에틸 아세테이트(4:1)을 이용하여 실리카 겔상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하고 흰색 고체상의 3급-부틸N-(4-브로모-2-클로로페닐)카바메이트(4.214g, 0.0137 mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (dd, 5H), 1.46 (s, 9H);

TLC(heptane/ethyl아세테이트 4:1) R_f0.54.

b) 3급-부틸N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카바메이트

N,N-디메틸포름아마이드(50mL) 중의 3급-부틸N-(4-브로모-2-클로로페닐)카바메이트(2.10g, 0.00685mol), 디보로 피나콜 에스테르(2.09g, 0.00822mol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라디움(II)과 디클로로메탄(0.17g, 0.00021 mol)이 혼합된 혼합물(1:1) 및 포타슘 아세테이트(2.02g, 0.02055mol)를 질소 대기하에서 6시간 동안 80℃로 가온하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 나머지 잔사에 헵탄(70mL)을 첨가하여 분쇄하고 셀라이트 패드로 여과하여 고형분을 제거하였다. 헵탄은 진공에서 제거하고 회색 고체상의 3급-부틸N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]카바메이트(1.93g, 0.00546mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.65 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (s, 12H).

c)트랜스-3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리딘-3-일}-2-클로로페닐)카바메이트

1,2-디메톡시에탄(50mL) 중의 트랜스3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.20g, 0.00498mol), 3급-부틸N-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디오사보로란-2-일)페닐]카바메이트(1.93g, 0.00548mol), 나트륨 카보네이트(1.32g, 0.01245mol)와 물(100mL)를 급속히 교반시킨 다음 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.345g, 0.00030mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반시킨 다음 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.345g, 0.00030mol)을 추가로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 16시간동안 추가로 교반시켰다. 용매는 진공에서 제거하고 나머지 잔사를 에틸아세테이트(100mL)와 포하된 수용성 나트륨 비카보네이트(200mL)로 층을 분별하였다. 각층을 분리하고 수성층을 에틸아세테이트(3×75mL)로 추출하였다. 결합된 유성층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 진공에서 용매를 제거하였다. 수득한 산물을 디클로로메탄/메탄올/암모늄 하이드록사이드(90:10:0.5)를 사용하여 실리카상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하고 흰색 고체상의 트랜스 테르트-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-클로로페닐)카바메이트(1.993g, 0.00368mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.76(s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 2.15 (2, 3H), 1.89-2.61 (m, 15H), 1.49 (s, 9H), 1.40-1.48 (m, 2H);

TLC(디클로로메탄/메탄올=90:10) R_f0.13

MS: MH^+ 541

d) 트랜스3-(4-아미노-3-클로로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민

트랜스 3급-부틸N-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-클로로페닐)카바메이트(1.993g, 0.00368mol)를 디클로로메탄 중의 20% 트리플로로아세트산 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 주변온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 제거하고 나머지 잔사를 디클로로메탄(50mL)에 용해시킨 다음 1.0M 수용성 나트륨 하이드록사이드(2×25mL)로 세척하였다. 유성층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 용매를 진공에서 제거하여 흰색 고체상의 트랜스 3-(4-아미노-3-사이클로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.564g, 0.00355mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.20 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 2.23-2.55 (m, 9H), 2.14 (s, 3H), 1.89-2.08 (m, 6H), 1.38-1.52 (m, 2H);

TLC(디클로로메탄/메탄올=90:10)R_f0.08

MS: MH^+ 441

e) 트랜스-3-[3-클로로-4-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-3-일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

살리실알데히드(0.033g, 0.000274mol)과 트랜스-3-(4-아미노-3-클로로페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.115g, 0.000261mol)을 순수한 에탄올에서 결합시킨 다음 주변온도에서 48시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압농축하고 하룻밤동안 건조시켜 추가의 정제 과정없이 트랜스-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-클로로페닐)이미노]메틸페놀를 수득하였다. 트리메틸설폭사이드 아이오다이드(0.110g, 0.0005mol)을 무수 디메틸설폭사이드(2mL)에 용해시키고 파라핀(0.02g, 0.005mol) 중의 60% 나트륨 하이드라이드 분산제를 동시에 첨가하였다. 10분 후에 상기 트랜스-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-클로로페닐)이미노]메틸페놀을 무수 디메틸설폭사이드(2mL)에 첨가하고 질소 대기 하의 주변온도에서 2.5시간동안 교반시켰다. 상기 용액을 차가운 얼음물(50mL)에 붓고 디클로로메탄(2×40mL)으로 추출하였다. 합한 유기추출물을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 감압농축하였다. 상기 잔사를 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 25분이상, 21mL/min)로 정제하여 트랜스-3-[3-클로로-4-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-3일아미노)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트(0.044g, 0.000071mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.70 (d, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t14.94min

MS: MH^+ 559

실시예 476

트랜스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-3-일아미노)-3메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

살리실알데히드(0.034g, 0.000282mol)과 트랜스-3-(4-아미노-3-메톡실페닐)-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.117g, 0.000268mol)을 순수한 에탄올에서 결합시키고 주변온도에서 48시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압농축하고 잔사를 하룻밤동안 건조시켜 추가의 정제 과정없이 트랜스-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-메톡시페닐)이미노]메틸페놀을 수득하였다. 트리메틸설폭소니움 아이오다이드(0.145g, 0.00068mol)를 무수 디메틸설폭사이드(2mL)에 용해시키고 파라핀(0.027g, 0.0068mol) 중의 60% 나트륨 하이드라이드 분산제를 동시에 첨가하였다. 10분 후에, 상기 무수 디메틸설폭사이드(2mL) 중의 트랜스-2-[(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메토시페닐)이미노]메틸페놀을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 질소 대기하의 주변온도에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 상기 용액을 차가운 얼음물(50mL)에 붓고 디클로로메탄(2×40mL)으로 추출하였다. 상기 합한 유기추출물을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 감압농축하였다. 상기 잔사를 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 25분이상, 21mL/min)로 정제하여 흰색 고체상의 트랜스-3-[4-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-3-일아미노)-3메톡시페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.096g, 0.000 142mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.21 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (m, 3H), 5.42 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1 mL/min) R_t14.16min

MS: MH^+ 555

실시예 477

트랜스-3-[4-(3-메틸-5-페닐-1H-1-피라졸일)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

a) 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸

무수 메탄올(160mL) 중의 1-벤조아세톤(3.63g, 0.224mol)과 N,N-디이소프로필에틸아민(2.88g, 0.0224mol) 용액에 4-브로모페닐하이드라진 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 주변온도에서 20시간 동안 교반시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 혼합물을 물(200mL) 중의 5% 구연산 용액과 에틸아세테이트(150mL)를 사용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물(2X200mL)과 염수(150mL)로 연속적으로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시킨 다음 농축하였다. 이를 에틸아세테이트/n-헵탄(5:95)을 이동상으로 이용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체상의 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸(4.05g, 0.0129mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.58 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.72 (s, 3H).

TLC(헵탄/에틸 아세테이트 1:5) R_f0.41.

b) 3-메틸-5-페닐-1[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-옥사보로란-2-일)페닐]-4,5-디하이드로-1H-피라졸

N,N-디메틸포름아마이드(50mL) 중의 1-(4-브로모페닐)-3-메틸-5-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸(2.17g, 0.00693mol), 디보론 피나콜 에스테르(2.11g, 0.0082mol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라디움(II)과 디클로로메탄(0.170g, 0.000207mol)의 혼합물(1:1) 및 포타슘 아세테이트(2.03g, 0.0207mol)이 혼합물을 질소 대기기하에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 주변온도에서 냉각하고 용매를 감압하에서 제거하였다. 디클로로메탄(70mL)을 잔사에 첨가하여 생성된 고형분을 셀라이트 패트로 여과하여 제거하였다. 상기 여과물을 황색의 오일이 생성되도록 농축한 다음 에틸아세테이트/n-헵탄(7:93)을 이동상으로 사용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피로 여과하였다. 분획을 농축한 다음 잔사를 n-헵탄으로 분쇄하고 여과하여 침전물을 회수하고 흰색 고체상의 3-메틸-5-페닐-1[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-옥사보로란-2-일)페닐]-4,5-디하이드로-1H-피라졸(1.00g, 0.00278mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.65 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.21 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:5)R_f0.27

c) 트랜스-3-[4-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5mL)와 물(3mL)의 혼합액 중의 3-메틸-5-페닐-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,

2-디오사보로란-2-일)페닐]-4,5-디하이드로-1H-피라졸(0.102g, 0.000283mol), 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.104g, 0.000236mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라디움(0.106g, 0.000014mol) 및 나트륨 카보네이트 모노하이드레이트(0.073g, 0.00055mol)의 혼합물을 질소 대기하에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 주변온도에서 냉각시키고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 HPLC(Hypersil C18, 8μM, 25cm; 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 25분이상, 21mL/min)로 정제하여 트랜스-3-[4-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 디아세테이트(0.094g, 0.000141mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.37 (m, 7H), 6.49 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t14.10min

MS: MH^+ 548

실시예 478

트랜스-3-[4-(5-에톡시-1H-1-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

a) 1-(4-브로모페닐)-1H-피라졸일 에틸 에테르

에틸 아세토아세테이트(3.49g, 0.02684mol)와 4-브로모페닐하이드라진 하이드로클로라이드(6.00g, 0.02684mol)을 아세트산(50mL)으로 4시간 동안 역류시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고, 여과액을 감압농축한 다음 잔사를 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(7:93)을 사용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피로 정제함으로써 흰색 고체상의 1-(4-브로모페닐)-1H-피라졸릴 에틸 에테르(2.63g, 0.00936mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.61 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:9)R_f0.24

b) 5-에톡시-3-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥소란-2-일)페닐]-1H-피라졸

N,N-디메틸포르아마이드(60mL)중의 1-(4-브로모페닐)-1H-5-피라졸릴 에틸 에테르(2.22g, 0.00791mol), 디보론 피나콜 에스테르(2.41g, 0.00949mol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄(0.194g, 0.000237mol)의 혼합물(1:1) 및 포타슘 아세테이트(2.32g, 0.0237mol)를 질소 대기 하에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 주변온도에서 냉각시키고 용매를 감압하에서 제거하였다. 디클로로메탄(70mL)을 잔사에 첨가하고 생성된 고형분을 셀라이트 패드로 여과하여 제거하였다. 여과액을 황색 오일이 생성될때까지 농축하고 이동상으로 에틸아세테이트/n-헵탄(7:93)을 사용하여 실리카상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 분획을 농축하고 잔사를 n-헵탄으로 분쇄한 다음 여과하여 침전물을 회수하고 흰색 고체상의 5-에톡시-3-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥소란-2-일)페닐]-1H-피라졸(0.604g, 0.00184mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ7.72 (s, 4H), 5.72 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.29 (s, 12H).

TLC(에틸 아세테이트/헵탄 1:9)R_f0.18

c) 트랜스-3-[4-(5-에톡시-1H-1-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트

5-에톡시-3-메틸-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥소란-2-일)페닐]-1H-피라졸(0.062g, 0.00019mol), 트랜스-3-요오도-1-[4-(4-메틸피페라지노)-사이클로헥실]-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.070g, 0.000159mol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0.011g, 0.0000095mol 및 나트륨 카보네이트 모노하이드레이트(0.049g, 0.000398mol)의 혼합물을 에틸렌 글리콜 디메틸 에스테르(5mL)와 물(3mL)의 혼합액에서 질소 대기하에서 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 주변온도에서 냉각시키고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 HPLC(Hypersil C18, 8μm, 25cm; 10-60% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 25분 이상, 21mL/min)로 정제하여 흰색 고체상의 트랜스-3-[4-(5-에톡시-1H-1-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트(0.037g, 0.000064mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.40 (t, 3H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t12.59min

MS: MH^+ 516

실시예 479

트랜스-1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-3-메틸-4,5-디하이드로-1H-5-피라졸론 디아세테이트

아세트산 중의 30% 하이드로브롬산(25mL) 중의 트랜스-3-[4-(5-에톡시-1H-피라졸릴)페닐]-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민 아세테이트(0.100g, 0.0001 94mol)를 1.5시간 동안 역류장치에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압농축하고 잔사를 물에서 농축된 암모늄 하이드로사이드 용액으로 중화시켰다. 생성된 현탁액을 감암 농축하고 잔사를 HPLC((Hypersil C18, 8μm, 25cm; 5-45% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 20분 이상, 21mL/min)로 정제하여 흰색 고체상의 트랜스-1-(4-{4-아미노-1-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}페닐)-3-메틸-4,5-디하이드로-1H-5-피라졸론 디아세테이트(0.066g, 0.00011mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.23 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 4.64 9m, 1H), 2.6-2.2 (br, 9H), 2.53 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 9m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.46 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.34min

MS: MH^+ 488

실시예 480

2-(2-아미노-1H-1-이미다졸일)-1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-1-에타논 아세테이트

무수 N,N-디메틸포름아마이드(3mL)중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol)과 탄산칼륨(0.039g, 0.00028mol) 혼합물을 실온에서 클로로아세틸클로라이드(0.0031g, 0.00028mol)에 첨가하였다. 상기 혼합물에 2-아미노이미다졸 설페이트(0.18g, 0.0014mol) 및 탄산칼륨(0.19g, 0.0014mol)를 첨가하기 전에 10분간 교반시켰다. 상기 혼합물을 2일동안 실온에서 교반한 다음 6시간 동안 60℃로 가온하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고 물(2mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 2-(2-아미노-1H-1-이미다졸일)-1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-1-에타논 아세테이트(0.0006g, 0.00001mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.27 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.1min

MS: MH^+ 482

실시예 481

1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-yl]-1-아제타닐}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논

a) 3급-부틸N-(3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-옥소프로필)-N-(2-하이드록시에틸)카바메이트

무수 디클로로메탄(5mL)중의 1-(3-아제타닐)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00014mol), 3-[(3급-부톡시카보닐)(2-하이드록시에틸)아미노]프로파논산(0.038g, 0.000175mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.034g, 0.000175mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.034g, 0.00026mol) 및 1-하이드록시-7-아카벤조트리아졸(0.019g, 0.00014mol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 3급-부틸N-(3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-옥소프로필)-N-(2-하이드록시에틸)카바메이트(0.040g, 0.000070mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.3min

MS: MH^+ 574

b) 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논

6N 수용성 용액 하이드로클로라이드 2mL를 아세톤(5mL) 중의 3급-부틸N-(3-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-옥소프로필)-N-(2-하이드록시에틸)카바메이트(0.040g, 0.000070mol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 45℃에서 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 물(10mL)을 잔사에 첨가하고 혼합물을 냉동건조하였다. 상기 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 1-{3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-아제타닐}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논(0.003g, 0.00001mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.27 (s, 1H, 7.69 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.29 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t8.7min

MS: MH^+ 474

실시예 482

2-(2-아미노-1H-1-이미다졸일)-1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-1-에타논 아세테이트

무수 N,N-디메틸포름아마이드(3mL) 중의 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00013mol)과 탄산칼륨(0.036g, 0.00026mol)의 혼합물에 클로로아세틸클로라이드(0.028g, 0.00026mol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 2-아미노이미다졸 설페이트(0.18g, 0.0014mol)와 탄산칼륨(0.19g, 0.0014mol)를 첨가하기 전에 10분간 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨 다음 6시간 동안 60℃로 가온하였다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄(3mL)에 용해하고 물(2mL)로 세척하였다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 2-(2-아미노-1H-1-이미다졸일)-1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-1-에타논 아세테이트(0.015g, 0.00003mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.26 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.49 (br, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.90 (s, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.4min

MS: MH^+ 510

실시예 483

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피러리디노}2-[(2-하이드록시에틸)아미노]1-에타논

무수 N,N-디메틸포르아마이드(3mL) 중의 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00013mol) 및 탄산칼륨(0.036g, 0.00026mol)에 클로로아세틸클로라이드(0.028g, 0.00026mol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다. 상기 잔사를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고 물(2mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피러리디노}2-[(2-하이드록시에틸)아미노]1-에타논(0.022g, 0.00005mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.26 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 5.03 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.90 (m, 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.0min

MS: MH^+ 488

실시예 484

1-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일-]피페라지노}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논의 합성

a) 3급-부틸N-(3-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-3-옥소프로필)-N-(2-하이드록시에틸)카바메이트

무수 디클로로메탄(5mL) 중의 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.05g, 0.00013mol), 3-[(테르트-부톡시카보닐)(2-하이드록시에틸)아미노]프로파논산(0.038g, 0.000163mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.031g, 0.000163 mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.031g, 0.00024mol) 및 1-하이드록시-7-아카벤조트리아졸(0.018g, 0.00013mol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC (Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 3급-부틸N-(3-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-3-옥소프로필)-N-(2-하이드록시에틸)카바메이트(0.050g, 0.000083mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.4min

MS: MH^+ 602

b) 1-{4-[4-아미노-3(4-페녹시페닐)-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논

6N 수용성 하이드로클로라이드 용액 2mL를 아세톤(5mL) 중의 3급-부틸N-(3-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-3-옥시프로필)-N-(2-하이드록시페닐)카바메이트(0.050g, 0.000083mol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 45℃에서 교반시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다.

물(10mL)을 잔사에 첨가하고, 냉동건조하였다. 상기 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 1-{4-[4-아미노-3(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}-3-[(2-하이드록시에틸)아미노]-1-프로파논(0.014g, 0.00003mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.25 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 4.98 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (< 3H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.1min

MS: MH^+ 502

실시예 485

2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세트산의 합성

a) 3급-부틸2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세테이트

무수 N,N-디메틸포름아마이드(8mL) 중의 3-(4-페녹시페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.10g, 0.00026mol, 1ep.) 및 탄산칼륨(0.072g, 0.000526mol, 2eq.)에 3급-부틸2-브로모아세테이트(0.0768g, 0.00039mol, 1.5eq.)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 상기 잔사를 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고 물(3mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 상기 잔사를 이동상으로 메탄올/디클로로메탄(5:95)을 이용히야 실리카상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 테르트-부틸2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세테이트(0.10g, 0.0002mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t11.8min

MS: MH^+ 501

2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-yl]피페리디노}아세트산

6N 수용성 하이드로클로라이드 용액 2mL를 아세톤(5mL)중의 3급-부틸2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세테이트(0.10g, 0.0002mol)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다. 물(10mL)을 잔사에 첨가하고 혼합물을 진공건조하여 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세트산(0.010g, 0.0002mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.50 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.53 (br, 2H), 2.25 (br, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t8.7min

MS: MH^+ 445

실시예 486

N1-(1H-2-이미다졸릴)-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세트아마이드

무수 디클로로메탄(8mL) 중의 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-yl]피페리디노}아세트산(0.06g, 0.00013mol), 2-아미노이미다졸 설페이트(0.022g, 0.000163mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.031g, 0.000163mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.047g, 0.00036mol) 및 1-하이드록시-7-아카벤조크리아졸(0.018g, 0.00013mol) 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반시켰다. 상기 혼합물에 추가로 2-아미노이미다졸 설페이트(0.022g, 0.000163mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(0.031g, 0.000163mol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.047g, 0.00036mol) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(0.018g, 0.00013mol)을 첨가하고 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 6시간 동안 50℃로 가온한 다음 실온에서 2일간 교반시켰다. 상기 용매를 감압하에서 제거하였다. 상기 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8㎛ 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 N1-(1H-2-이미다졸릴)-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리디노}아세트아마이드(0.005g, 0.00001mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.24 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 5H), 6.80 (br, 1H), 6.70 (br, 1H), 4.80 (br, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.2min

MS: MH^+ 510

실시예 487

트랜스 N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-2-페닐-1-사이클로프로판카르보스아마이드 말레에이트

a) 벤질4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리디카복실레이트

물(140mL) 중의 3-요오도-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민-디하이드로클로라이드(13.86g, 0.033mol) 및 나트륨 비카르보네이트(8.4g, 0.0999mol)에 디옥산(120mL)에 용해된 벤질클로로포메이트(6.48g, 0.0383mol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 황색 고형분을 여과하고 에틸 에테르로 세척하여 벤질4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리디카복실레이트(12g, 0.025mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5㎛, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.5min

MS: MH^+ 479

b) 벤질4-(4-아미노-3-{4-[(테르트-부톡시카보닐)아미노]-3-메톡시페닐}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(170mL)와 물(70mL)의 혼합액중의 벤질4-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(7.0g, 0.0146mol), 3급-부틸N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-yl)페닐]카르보메이트(6.15g, 0.0176mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.0g, 0.000876mol) 및 나트륨 카르보네이트(3.9g, 0.0365mol) 혼합물을 질소 대기하의 75℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 테트라-부틸N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-yl)페닐]카바메이트(6.15g, 0.0176mol, 1.2eq.) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.0g, 0.000876mol)을 첨가한 다음 혼합물을 85℃에서 추가로 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 주변온도에서 냉각하고 감압하에서 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르를 제거하였다. 수성층을 에틸아세테이트(3X150mL)로 추출하였다. 결합된 유성 추출물을 물로 세척하고 수용성 나트륨 비카르보네이트 용액으로 포화시킨 다음 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 갈색 고형분이 생성되기까지 감압하에서 용매를 증발시키고 이동상으로 2%-5% 메탄올/디클로로메탄, 20%-40% 에틸아세테이트/디클로로메탄을 이용한 실리카상의 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질4-(4-아미노-3-{4-[(테르트-부톡시카보닐)아미노]-3-메톡시페닐}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피페리딘카복실레이트(8.0g, 0.014mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t12.6min

MS: MH^+ 574

c) 벤질4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리디카복실레이트

디클로로메탄(10mL) 중의 벤질4-(4-아미노-3-{4-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-3-메톡시페닐}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-yl)-1-피페리디카복실레이트(7.68g, 0.0134mol)의 혼합물에 디클로로메탄에 용해된 25% 트리플루오로아세트산 용액을 0℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 0℃에서 냉각하고 수용성 5N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 염기화하여다. 수성층을 디클로로메탄(3X150mL)으로 추출하였다. 합한 유성층을 물과 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 벤질4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리디카복실레이트(6.02g, 0.0127mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t10.3min

MS: MH^+ 474

d) 트랜스 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트

피리딘(100mL) 중의 벤질4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트(3.0g, 0.0063mol)의 혼합물에 리딘(100mL)에 라세믹 트랜스-2-페닐-사이클로프로판 카보닐 클로라이드(1.163g, 0.007mol)를 -5℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 -5℃에서 10분간 교반시킨 다음 실온까지 온도를 상승시켜 1.5시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 수용성 1N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 냉각시켰다. 유기용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 물(200mL)과 에틸아세테이트(200mL)를 이용하여 층을 분별하였다. 유성층을 5% 수용성 구연산 용액(3x100mL), 1N 수용성 하이드로클로라이드 용액(3X100mL), 물, 포화된 나트륨 비카르보네이트 용액 및 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 트랜스 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1

-일]-1-피페리딘카복실레이트(3.47g, 0.006mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t11.5min

MS: MH^+ 618

e) 트랜스 N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드 말레에이트

에탄올(150mL) 중의 트랜스 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트(3.4g, 0.0055mol) 및 카본 20% 팔라듐 하이드록사이드(0.4g) 혼합물을 수소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 용매를 제거하였다. 잔사에 에탄올(60mL)에 용해된 카본 20% 팔라듐 하이드록사이드(0.4g), 아세트산(0.25mL) 및 에틸아세테이트(40mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 수소 대기하의 실온에서 추가로 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 25%-50% 메탄올/디클로로메탄을 이용하여 실리카상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트랜스N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(1.36g, 0.0028mol)를 수득하였다. 에틸아세이트(5mL) 중의 트랜스N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(0.05g, 0.000104mol)를 40℃로 가온하였다. 상기 혼합물에 첨가하기 전에 말레인산(0.00133g, 0.000104mol)을 따뜻한 에틸아세테이트에 용해시켰다. 상기 혼합물을 40℃에서 10분간 교반시킨 다음 실온에서 냉각시켰다. 흰색 침전물을 여과하여 트랜스 N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드 말레에이트(0.0044g, 0.00001mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.65 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.25 (m, 7H), 6.01 (d, 2H), 5.09 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.61 (br, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.50 (br, 1H), 1.34 (br, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.0min

MS: MH^+ 484

실시예 488

N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)4-피페리딜]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드

디클로로에탄(8mL) 중의 N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(0.10g, 0.00021mol), 2-이미다졸 카복스알데히드(0.022g, 0.00023mol) 및 아세트산(0.037g, 0.0006mol)의 혼합물을 질소 대기하의 주변 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가로 아세트산(0.037g, 0.0006mol), 2-이미다졸 카복시알데히드(0.011g, 0.00012mol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.133g, 0.00063mol)를 상기 혼합물에 첨가하고 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응을 수용성 5N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 억제하였다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔사를 물과 디클로로메탄을 이용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물과 염수로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPL

C(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 N1-(4-{4-아미노-1-[1-(1H-2-이미다졸릴메틸)4-피페리딜]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(0.019g, 0.000034mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ11.8 (br, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.25 (m, 7H), 6.99 (br, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (br, 1H), 2.37 (br, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.50 (br, 1H), 1.30 (br, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.4min

MS: MH^+ 564

실시예 489

N1-[4-(4-아미노-1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-메톡시페닐]-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드

디클로로에탄(8mL) 중의 N1-{4-[4-아미노-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐}-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(0.10g, 0.00021mol), 1-메틸-2-이미다졸카복시알데히드(0.025g, 0.00023mol) 및 아세트산(0.037g, 0.0006mol)을 질소 대기하의 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 나트륨 트리아세토자이보로하이드라이드(0.133g, 0.00063mol)를 상기 혼합물에 첨가하고 질소 대기하의 주변온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응을 수용성 5N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 억제시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔사를 물과 디클로로메탄을 이용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물과 염수로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 이동상으로 5%-50% 메탄올/디클로로메탄을 이용한 실리카 겔상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N1-[4-(4-아미노-1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-메톡시페닐]-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드(0.070g, 0.00012mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.63 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.25 (m, 7H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (br, 1H), 2.35 (br, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.50 (br, 1H), 1.30 (br, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.6min

MS: MH^+ 578

실시예 490

3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민

a) 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트

디클로로에탄(100mL) 중의 벤질4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트(3.0g, 0.0063mol), 5-메틸퓨퓨랄(0.77g, 0.007mol) 및 아세트산(1.15g, 0.019mol)을 질소 대기하의 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(4.1g, 0.0195mol)를 상기 혼합물에 첨가하고 질소 대기하의 주변온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응을 수용성 5N 나트륨 하이드록사이드로 억제시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔사는 물과 디클로로메탄을 사용하여 층을 분별하였다. 수성층을 디클로로메탄(3X200mL)으로 추출하고 합한 유성층을 물과 염수로 세척한 다음 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 이동상으로 2%-5% 메탄올/디클로로메탄을 사용한 실리카 겔상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘카복실레이트(2.63g, 0.0046mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t11.59min

MS: MH^+ 568

b) 3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민

에틸 아세테이트(10mL) 중의 벤질4-[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리디카복실레이트(0.18g, 0.000317mol)과 20% 팔라듐 하이드록사이드(0.02g)를 수소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 용매를 제거하였다. 잔사를 이동상으로 5%-10% 메탄올/디클로로메탄(2% NH4OH)를 이용한 실리카 겔상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.02g, 0.000046mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.20 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.79 (br, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t8.7min

MS: MH^+ 434

실시예 491

3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민

디클로로에탄(4mL) 중의 3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-(4-피페리딜)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.045g, 0.0001mol), 1-메틸-2-이미다졸 카복시알데히드(0.011g, 0.00011mol) 및 아세트산(0.018g, 0.0003mol)을 질소 대기하의 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 나트륨 트리아세토자이보로하이드라이드(0.064g, 0.0003mol)을 상기 혼합물에 첨가하고 질소 대기 하의 주변온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 반응을 수용성 5N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 억제시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고 잔사는 물과 디클로로메탄을 사용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물과 염수로 세척하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-H

PLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 3-(3-메톡시-4-{[(5-메틸-2-푸릴)메틸]아미노}페닐)-1-{1-[(1-메틸-1H-2-이미다졸릴)메틸]-4-피페리딜}-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.03g, 0.00006mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.19 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.67 (br, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.91 (m, 2H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t9.5min

MS: MH^+ 528

실시예 492

트랜스 N1-(4-{4-아미노-1-[(4-하이드록시-4-피페리딜)메틸]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드

a) 3급-부틸4-[(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-메틸]-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

무수 N,N-디메틸포름아마이드(30mL) 중의 3-요오도-1H-피라조로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.86g, 0.0033mol), 3급-부틸1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카복실레이트(0.7g, 0.0033mol) 및 세슘 카보네이트(1.1g, 0.0033mol)를 60℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 상기 잔사는 물과 디클로로메탄(200mL)을 이용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물과 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄으로 분쇄하고 고형분을 여과하여 3급-부틸4-[(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)-메틸]-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.66g, 0.0014mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t8.7min

MS: MH^+ 475

b) 3급-부틸4-{[(4-아미노-3-(4-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(7mL)와 물(3mL) 중의 3급-부틸4-[(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸]-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.27g, 0.00057mol), 벤질N-[2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-yl)페닐]카바메이트(0.26g, 0.00068mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.039g, 0.000034mol) 및 나트륨 카르보네이트(0.15g, 0.0014mol)를 질소 대기하의 85℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 주변공기에서 냉각시키고 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르를 감압하에서 제거하였다. 수성층을 디클로로메탄(2X100mL)으로 추출하였다. 상기 합한 유성 추출물을 물과 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 유성층을 실리카겔로 2회 여과하여 촉매제를 제거하고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 3급-부틸4-{[(4-아미노-3-(4-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.1g, 0.00017mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1 mL/min) R_t10.9min

MS: MH^+ 604

c) 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

에탄올(2.5mL) 및 테트라하이드로퓨란(2.5mL) 중의 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(4-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.1g, 0.000017mol) 및 팔라듐(0.01g)을 수소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 추가로 팔라듐(0.01g)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 수소 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트로 여과하고 용매를 감압하에서 제거하여 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.08g, 0.00017mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1 mL/min) R_t8.8min

MS: MH^+ 470

d) 트랜스 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트

피리딘(4mL) 중의 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.08g, 0.00017mol)를 트랜스-2-페닐-사이클로프로판 카르보닐 클로라이드(0.035g, 0.00019mol)에 -5℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 -5℃로 10분간 교반시키고 실온까지 온도를 올려서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 수용성 1N 나트륨 하이드록사이드 용액으로 냉각하였다. 피리딘을 감압하에서 제거하였다. 잔사는 물과 디클로로메탄(50mL)을 사용하여 층을 분별하였다. 유성층을 물로 세척하였다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 잔사를 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분 이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하여 트랜스 3급-부틸4-{[4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시-1-피페리딘카복실레이트(0.08g, 0.00013mol)를 수득하였다.

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1 mL/min) R_t10.7min

MS: MH^+ 614

e) 트랜스 N1-(4-{4-아미노-1-[(4-하이드록시-4-피페리딜)메틸]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드 하이드로클로라이드 염

아세톤(12mL) 및 6N 수용성 하이드로클로라이드 용액(3mL) 중의 트랜스 3급-부틸4-{[(4-아미노-3-(3-메톡시-4-{[(2-페닐사이클로프로필)카르보닐]아미노}페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]메틸}-4-하이드록시

-1-피페리딘카복실레이트(0.08g, 0.00013mol)를 40℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 아세톤을 감압하에서 제거하고 잔사를 냉동건조하여 트랜스 N1-(4-{4-아미노-1-[(4-하이드록시-4-피페리딜)메틸]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-2-페닐-1-사이클로프로판카복스아마이드 하이드로클로라이드 염(0.07g, 0.00012mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.65 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.25 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.31 9m, 1H).

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t8.7min

MS: MH^+ 514

실시예 493

N1-4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드

피리딘(20mL) 중의 4-[4-아미노-3-(4-아미노-3-메톡시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로헥사논(2.00g, 0.00568mol)을 -10℃로 냉각시켰다. 여기에 디클로로메탄(5mL) 중의 라세믹 트랜스-2-벤질사이클로프로판-1-카보닐 클로라이드(1.53g, 0.00852mol) 용액을 -5℃이하에서 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변온도에서 4시간 이상 방치하였다. 상기 혼합물에 수용성 나트륨 하이드록사이드(1.0M, 10mL)를 첨가하고 1시간 동안 교반시켰다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고 잔사를 에틸아세테이트(25mL)와 물(50mL)로 층분별하였다. 각각의 층을 분리하고 수성층을 마그네슘 설페이트로 건조시킨 다음 용매를 진공에서 제거하여 흰색 고체상의 N1-4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(1.603g, 0.00323mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.14-7.35 (m, 7H), 5.24-5.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t15.04min

MS: MH^+ 497

실시예 494

시스 N1-(4-{4-아미노-1-[4-(암모늄메틸)-4-하이드록시사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 아세테이트

a) 시스-N1-4-[4-아미노-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드

건조된 가열 플라스크내에서, 디메틸설폭사이드(5mL) 중의 트리메틸설폭소니움 아이오다이드(0.425g, 0.00193mol)를 미네랄 오일(0.071g, 0.00193mol)중의 60% 나트륨 하이드라이드 분산제와 반응시켰다. 상기 혼합물을 실온에

서 30분간 교반시키고 10℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 디메틸설폭사이드(5mL)중의 N1-4-[4-아미노-1-(4-옥소사이클로헥실)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(0.800g, 0.00161mol) 용액을 첨가하고 주변온도에서 6시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물에 물(5mL)를 첨가하고 에틸 아세테이트(3X10mL)로 추출하였다. 유성층을 물(5mL), 염수(5mL)로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 시스-N1-4-[4-아미노-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(0.820g, 0.00160mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.17-7.31 (m, 7H), 4.84-4.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.12-2.33 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 3H); MS: MH^+ 413.

b) 시스 N1-(4-{4-아미노-1-[4-암모늄메틸)-4-하이드록시사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 아세테이트

2-프로판올(5mL)와 암모늄 하이드록사이드(5mL) 중의 시스 N1-4-[4-아미노-1-(1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일]-2-메톡시페닐-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드(0.200g, 0.000391mol)를 압력튜브안에서 18시간 동안 65℃로 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 준비된 RP-HPLC(Hypersilprep HS C18, 8μm 250X21.1mm; 5%-100% 35분이상, 0.1M 암모늄 아세테이트, 21mL/min)로 정제하였다. 아세토니트릴을 진공에서 제거하고 수용성 혼합물을 냉동건조하여 시스 N1-(4-{4-아미노-1-[4-암모늄메틸)-4-하이드록시사이클로헥실]-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-3-일}-2-메톡시페닐)-(1S,2S)/(1R,2R)-2-페닐사이클로프로판-1-카복스아마이드 아세테이트(0.112g, 0.000212mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ9.64 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 7H), 4.59-4.80 (m< 1H), 3.91 (s, 3H), 2.28-2.65 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.68-1.72 (m, 4H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.30-1.33 (m, 1H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t13.11min

MS: MH^+ 528

실시예 495

트랜스 N1-벤질-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트아마이드

디클로로메탄(2mL) 중의 트랜스 2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트산(0.076g, 0.000165mol)을 트리에틸아민(0.050g, 0.000496mol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸이디닐)포스핀 클로라이드(0.063g, 0.000248mol)과 반응시켰다. 상기 혼합물을 주변온도에서 2시간 동안 교반시킴으로써 용해하였다. 상기 용액을 물(2X2mL)로 세척하였다. 유성층을 마그네슘 설페이트로 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 침전물을 디클로로메탄(5mL)에 용해시키고 벤질아민(0.052g, 0.000489mol)과 주변온도에서 18시간 동안 반응시켰다. 침전물을 이동상으로 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 이용한 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 준비된 RP-HPLC(Rainin C18, 8μm, 300A, 25cm; 60% 이소크래틱으로 5분, 60%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세트산으로 20분 이상, 21mL/min)로 정제하였다. 아세토니트릴을 진공에서 제거하고 수용성 혼합물을 냉동건조하여 트랜스 N1-벤질-2-{4-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1

-일]-1-하이드록시사이클로헥실}아세트아마이드(0.010g, 0.000018mol)를 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.53 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.09-7.34 (m, 10H), 5.24 (s, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.86-1.98 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 2H);

RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t16.16min

MS: MH^+ 549

실시예 496

1-(아미노메틸)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올

디클로로메탄(5mL) 중의 3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부타논(0.150g, 0.000404mol)을 1,1,1-트리메틸실릴 시아나이드(0.060g, 0.000606mol) 및 무수 진크 아이오다이드(0.004g, 0.000012mol)와 반응시켰다. 상기 혼합물을 역류온도에서 8시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물(20mL)과 디에틸 에테르(10mL)로 층을 분별하였다. 수성층과 분리한 유성층을 디에틸 에테르(10mL)로 분리하였다. 합한 유성층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고 침전물을 무수 테트라하이드로퓨란(10mL)에 용해시킨 다음 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.031g, 0.00084mol)과 주변온도에서 18시간 동안 반응시켰다. 상기 침전물을 준비된 RP-LCMS(Gilson-Micromass C18, 5μm, 130A, 21cm, 0%-100% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트 9분이상, 25mL/min)로 정제하였다. 아세토니트릴을 진공하에서 제거하고 수용성 혼합물을 냉동건조하여 1-(아미노메틸)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-사이클로부탄올(0.024g, 0.000060mol)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ8.24 (s, 1H)minor, 8.23 (s, 1H) major, 7.66-7-70 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 5H), 5.45-5.50 (m, 1H)분or, 4.87-4.96 (m, 1H) major, 4.30 (d, 2H), 2.34-2.72 (m, 6H);

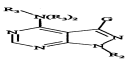
RP-HPLC(Delta Pak C18, 5μm, 300A, 15cm; 20분 동안의 5%-85% 아세토니트릴-0.1M 암모늄 아세테이트, 1mL/min) R_t12.07min(소량) 및 12.36min(주요량)

MS: MH^+ 403.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

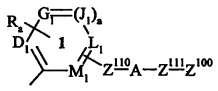
화학식(I)의 화합물, 이의 라세미체-부분입체이성체 혼합물, 광학이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물.



(I)

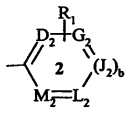
상기식에서,

G는

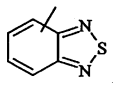


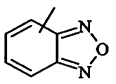
이고, 여기서,

Z^{100} 은



이거나, 사이클로알킬, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 벤조티에닐, 푸라닐, 티에닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴,





, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 인돌릴, 이속사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤조이소티아졸릴, 피리도-옥사졸릴, 피리도-티아졸릴, 피리미도-옥사졸릴, 피리미도-티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 R_1에 의해 임의로 치환된 기이며;

Z^{110} 은 공유결합이거나, 알킬, CN, OH, 할로겐, NO_2, COOH, 치환되거나 비치환된 아미노 및 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6)이고;

Z^{111} 은 공유결합이거나, 알킬, CN, OH, 할로겐, NO_2, COOH, 치환되거나 비치환된 아미노 및 치환되거나 비치환된 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 또는 $-(CH_2)_n-$사이클로알킬$-(CH_2)_n-$이고;

R_a 및 R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-OH$, $-C(O)O-$알킬, 치환되거나 비치환된 카복스아미도, 테트라졸릴, 트리플루오로메틸카르보닐아미노, 트리플루오로메틸설폰아미도, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 아릴옥시, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴옥시, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 알키닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미도 기, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴티오, 치환되거나 비치환된 아릴티오, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c 및 CH_2OR_c로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 나타내고;

여기서 R_c는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W(CH_2)_t-O$알킬, $-W-(CH_2)_t-S-$알킬 또는 $-W-(CH_2)_t-OH$이며;

Z^{105}는 각각 독립적으로 공유 결합이거나 (C_1-C_6)이고;

Z^{200}은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_6), 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 $-(C_1-C_6)-$페닐이며;

R_d및 R_e는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알카노일 또는 SO_2-알킬이거나, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고; t는 각각 독립적으로 2 내지 6의 정수이며; W는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 O, S, S(O), $S(O)_2$또는 NR_f이고, 여기서 R_f는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이거나;

R_1은 환 2와 융합된 치환되거나 비치환된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이고;

R_3은 수소, 하이드록시, 치환되거나 비치환된 알킬 또는 치환되거나 비치환된 알콕시이며;

A는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p$, $-N(R)$, $-N(C(O)OR)-$, $-N(CO)R)-$, $-N(SO_2R)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2N(R)-$, $-CH(NR)-$, $-CH_2N(C(O)R))-$, $-CH_2N(C(O)OR))-$, $-CH_2N(SO_2R)-$, $-CH(NHR)-$, $-CH(NHC(O)R)-$, $-CH(NHSO_2R)-$, $-CH(NHC(O)OR)-$, $-CH(OC(O)R)-$, $-CH(OC(O)NHR)-$, $-CH=CH-$, $-C(=NOR)-$, $-C(O)-$, $-CH(OR)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-N(R)S(O)_p$, $-OC(O)N(R)-$, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$, $-N(R)C(O)O-$, $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$, $-S(O)_pN(R)-$, $-O-(CR_2)n+1-C(O)-$, $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$, $-N(C(O)R)S(O)_p-$, $-N(R)S(O)_pN(R)-$, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)N(R)C(O)-$, $-S(O)_pN(R)C(O)-$, $-OS(O)_pN(R)-$, $-N(R)S(O)_pO-$, $-N(R)S(O)_pC(O)-$; $-SO_pN(C(O)R)-$, $-N(R)SO_pN(R)-$, $-C(O)O-$, $-N(R)P(OR_b)O-$, $-N(R)P(OR_b)-$, $-N(R)P(O)(OR_b)O-$, $-N(R)P(O)(OR_b)-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)O-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)-$, $-N(C(O)R)P(O)(OR_b)O-$ 또는 $-N(C(O)R)P(OR_b)-$이고; 여기서 R은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴이며; R_b는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴알킬 또는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 또는 치환되거나 비치환된 아릴이며;

p는 1 또는 2이거나;

인 함유 기에서 질소 원자, 인 원자, R 및 R_b는 함께 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하거나;

A는 $NRSO_2$이고 R, R_a및 질소 원자는 함께 환 1에 융합된 치환되거나 비치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R_2는 $-Z^{101}-Z^{102}$이고;

Z^{101}은 공유 결합, $-(C_1-C_6)-$, $-(C_1-C_6)-O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-$, $-(C_1-C_6)-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$ 또는 치환되거나 비치환된 페닐 기이며;

Z^{102}는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬 그룹, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 그룹, 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹 또는 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹이고, 치환된 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 그룹은 하이드록실, 시아노, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 설폰아미도, 치환되거나 비치환된 우레이도, 치환되거나 비치환된 카복스아미도, 치환되거나 비치환된 아미노, 옥소, 하나 이상의 질소 원자, 하나 이상의 산소 원자 또는 이들의 조합 원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹으로 이루어진 그룹중에서 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며; 여기서 질소 원자는 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬 그룹에 의해 임의로 치환되거나;

R_2는 화학식 B-E로 나타내어지고, 여기서 B는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르보닐, 하이드록시, 치환되거나 비치환된 알킬렌, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 알킬렌카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르보닐 기이고, E는 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴설포닐, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환되거나 비치환된 아자사이클로알킬카르보닐아미노, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴카르보닐아미노 또는 치환되거나 비치환된 아릴이고;

a는 1이며 D_1, G_1, J_1, L_1 및 M_1은 각각 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 단 D_1, G_1, J_1, L_1 및 M_1 중 둘 이상은 CR_a이거나;

a는 0이고, D_1, G_1, L_1 및 M_1 중 하나는 NR_a이며, D_1, G_1, L_1 및 M_1 중 하나는 CR_a이고, 나머지는 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, R_a는 위에서 정의한 바와 같고;

b는 1이고, D_2, G_2, J_2, L_2 및 M_2는 각각 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 단 D_2, G_2, J_2, L_2 및 M_2 중 둘 이상은 CR_a이거나; b는 0이고, D_2, G_2, L_2 및 M_2 중 하나는 NR_a이고, D_2, G_2, L_2 및 M_2 중 하나는 CR_a이고, 나머지는 독립적으로 CR_a 및 N으로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서 R_a는 위에서 정의한 바와 같고;

n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

청구항 2.

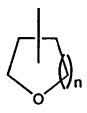
제1항에 있어서, R_3이 H이고, R_1이 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, $-CH_2NR_dR_e$, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴 및 치환되거나 비치환된 스티릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_3이 H이고, R_a가 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-부틸, 피리딜, 치환되거나 비치환된 옥사졸릴, 치환되거나 비치환된 벤질, 치환되거나 비치환된 벤젠설포닐, 치환되거나 비치환된 페녹시, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 아미노, 카복실, 치환되거나 비치환된 테트라졸릴 및 치환되거나 비치환된 스티릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.

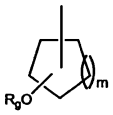


상기식에서,

n은 1, 2 또는 3이다.

청구항 5.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



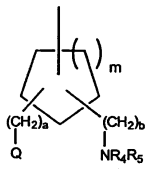
상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_g는 H 또는 $-(CH_2)_pN(R_4)R_5$(여기서, p는 2 내지 6의 정수이고, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환되거나 비치환된 잔기이거나, R_4와 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성한다)이다.

청구항 6.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이며;

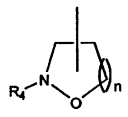
Q는 $-OR_6$ 또는 $-NR_4R_5$이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이거나, R_4와 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하며;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

청구항 7.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



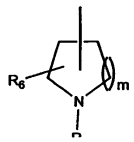
상기식에서,

m은 1, 2 또는 3이고;

R_4는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, -(CH$_2$)q-, -S(O)$_2$-, -C(O)O-, -SO$_2$NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_q$NH- 및 -$(CH_2)_q$S(O)$_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

청구항 8.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

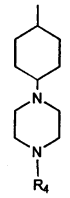
m은 1, 2 또는 3이고;

R_5는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 공유 결합, -C(O)-, -(CH$_2$)q-, -S(O)$_2$-, -C(O)O-, -SO$_2$NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_q$NH-, -$(CH_2)_q$C(O)-, -C(O)$(CH_2)_q$- 및 -$(CH_2)_q$S(O)$_r$[여기서, $(CH_2)_q$, -$(CH_2)_q$O-, -$(CH_2)_q$NH-, -$(CH_2)_q$C(O)-, -C(O)$(CH_2)_q$- 및 -$(CH_2)_q$S(O)$_r$의 알킬 부분은 할로겐, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된다]로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, Y와 Z는 함께 아민 질소에서 모노-알킬화 또는 디-알킬화될 수 있는 천연 또는 비천연 아미노산이며;

R_6은 수소, 하이드록시, 옥소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 아릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬 및 치환되거나 비치환된 아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 단 질소원자에 인접한 탄소 원자는 하이드록시 기에 의해 치환되지 않는다.

청구항 9.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.

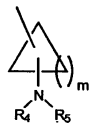


상기식에서,

R_4는 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

청구항 10.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



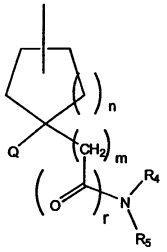
상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 -C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, -C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_4와 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 11.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

n은 1 내지 4의 정수이고;

r은 0이며 m은 1 내지 6의 정수이거나, r은 1이며 m은 0 내지 6의 정수이고;

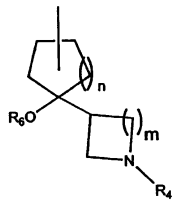
Q는 $-OR_6$ 또는 $-NR_4R_5$ 이며;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_4와 R_5는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

청구항 12.

제1항에 있어서, R_3이 H이고 R_2가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

n은 0 내지 4의 정수이고;

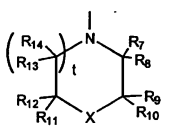
m은 0 내지 6의 정수이고;

R_4는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, 여기서 Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고;

R_6은 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬 그룹이다.

청구항 13.

제10항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

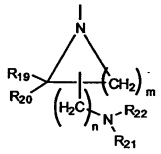
R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이거나, 치환체 R_7 과 R_8, R_9 와 R_{10}, R_{11} 과 R_{12} 및 R_{13} 과 R_{14} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이거나, R_7 과 R_9 중 하나 이상은 시아노, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15} 또는 CH_2NR_{15} (R_{16})이고, 여기서 R_{15} 및 R_{16} 은 각각 독립적으로 H, 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_{15} 와 R_{16} 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이며, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{17}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이고, R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 치환된 아릴알킬이며;

t는 0 또는 1이다.

청구항 14.

제10항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클을 형성하는 화합물.



상기식에서,

R_{19} 및 R_{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, R_{19} 와 R_{20} 은 함께 산소 원자이며;

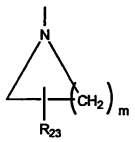
R_{21} 및 R_{22} 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_{21}, R_{22} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

청구항 15.

제10항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



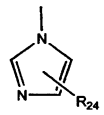
상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_{23} 은 CH_2OH, NRR', C(O)NRR' 또는 COOR이며, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 16.

제10항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

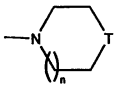


상기식에서,

R_{24} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 카복실, 시아노, $C(O)OR_{25}$, CH_2OR_{25}, $CH_2NR_{26}R_{27}$ 또는 $C(O)NHR_{26}$ 이고, 여기서 R_{25} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알릴이고; R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_{26}, R_{27} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 17.

제10항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나 이상이 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

T는 C(O), S, SO, SO_2, CHOR 또는 NR이고, 여기서 R은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

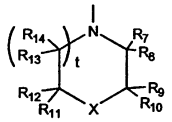
n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 18.

제10항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나 이상이 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 $-N(R_{28})R_{29}$ 이며, R_{28} 및 R_{29} 가 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 시아노알킬이거나, R_{28} 및 R_{29} 는 질소 원자와 함께 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

청구항 19.

제11항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

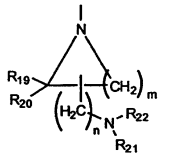
R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13} 및 R_{14} 는 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이거나, 치환체 R_7 과 R_8, R_9 와 R_{10}, R_{11} 과 R_{12} 및 R_{13} 과 R_{14} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이거나, R_7 과 R_9 중의 하나 이상은 시아노, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15} 또는 $CH_2NR_{15}(R_{16})$이고, 여기서 R_{15} 및 R_{16} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나; R_{15}, R_{16} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5, 6 또는 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 헤테로비사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이며, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이고, R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 치환된 아릴알킬이며;

t는 0 또는 1이다.

청구항 20.

제11항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클을 형성하는 화합물.



상기식에서,

R_{19} 및 R_{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, R_{19} 와 R_{20} 은 함께 산소 원자이며;

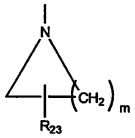
R_{21} 및 R_{22} 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나; R_{21}, R_{22} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

청구항 21.

제11항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



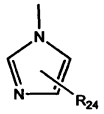
상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R_{23} 은 CH_2OH, NRR', C(O)NRR' 또는 COOR이며, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 수소 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 22.

제11항에 있어서, R_4, R_5 및 질소 원자가 함께 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

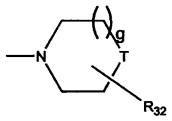


상기식에서,

R_{24} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 카복실, 시아노, $C(O)OR_{25}$, CH_2OR_{25}, $CH_2NR_{26}R_{27}$ 또는 $C(O)NHR_{26}$ 이고, 여기서 R_{25} 는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; R_{26} 및 R_{27} 은 각각 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나, R_{26}, R_{27} 및 질소 원자는 함께 3, 4, 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 23.

제11항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나 이상이 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

g는 0 또는 1이고;

T는 C(O), S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 24.

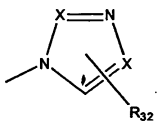
제11항에 있어서, R_4 및 R_5 중의 하나 이상이 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z는 $-N(R_{28})R_{29}$ 이며, R_{28} 및 R_{29} 는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬설포닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 시아노알킬이거나; R_{28} 및 R_{29} 는 질소 원자와 함께 5 또는 6원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

청구항 25.

제8항에 있어서, R_5 가 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 $N(R_{30})R_{31}$ 이며, R_{30} 및 R_{31} 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카르보닐, 시아노, 알킬카르보닐 또는 아릴알킬인 화합물.

청구항 26.

제8항에 있어서, R_5 가 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



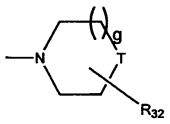
상기식에서,

각 X는 독립적으로 CH 또는 N이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 27.

제8항에 있어서, R_5가 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

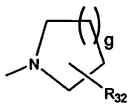
g는 0 또는 1이고;

T는 O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, $C(O)NH_2$, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{17}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 28.

제8항에 있어서, R_5가 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



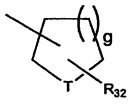
상기식에서,

g는 0, 1 또는 2이고;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 29.

제8항에 있어서, R_5가 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



상기식에서,

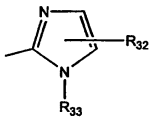
T는 C(O), O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$ 또는 NR_{17} 이고, 여기서 R_{17} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$ 또는 $-C(O)OR_{18}$ 이며, 여기서 R_{18} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

g는 0 또는 1이며;

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 30.

제8항에 있어서, R_5 는 화학식 Y-Z로 표시되고, 여기서 Z가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



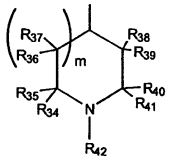
상기식에서,

R_{32} 는 수소, 시아노, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 하이드록시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 티오알콕시 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이고;

R_{33} 은 수소, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시카르보닐, 치환되거나 비치환된 알콕시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노카르보닐, 퍼할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환되거나 비치환된 아릴알킬이다.

청구항 31.

제1항에 있어서, R_3 이 H이고, R_2 가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



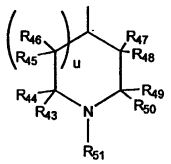
상기식에서,

m은 0 또는 1이고;

R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40} 및 R_{41} 은 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이거나, 치환체 R_{34} 와 R_{35}, R_{36} 과 R_{37}, R_{38} 과 R_{39} 및 R_{40} 과 R_{41} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{42} 는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이고, Y는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나,

R_{42} 는 다음 화학식



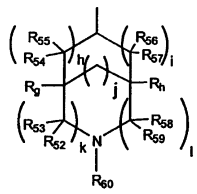
로 표시되고, 여기서 u는 0 또는 1이고;

R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{47}, R_{48}, R_{49} 및 R_{50} 은 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이거나, 치환체 R_{43} 와 R_{44}, R_{45} 과 R_{46}, R_{47} 과 R_{48} 및 R_{49} 과 R_{50} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{51} 은 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 $-C(O)-$, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$ 및 $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

청구항 32.

제1항에 있어서, R_3 이 H이고, R_2 가 다음 화학식으로 표시되는 화합물.



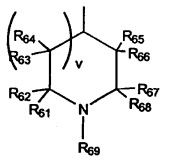
상기식에서,

h, i, j, k 및 l은 독립적으로 0 또는 1이고;

R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{59}, R_g 및 R_h 는 각각 독립적으로 메틸 또는 수소이거나, 치환체 R_{52} 와 R_{53}, R_{54} 와 R_{55}, R_{56} 과 R_{57} 및 R_{58} 과 R_{59} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{60} 은 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이고, Y는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, Z는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이거나,

R_{60} 은 화학식



로 표시되고, 여기서 v는 0 또는 1이고;

R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67} 및 R_{68} 은 각각 독립적으로 저급 알킬 또는 수소이거나, 치환체 R_{61} 과 R_{62}, R_{63} 과 R_{64}, R_{65} 와 R_{66} 및 R_{67} 과 R_{68} 의 쌍 중의 하나 이상은 함께 산소 원자이며;

R_{69} 는 H, 치환되거나 비치환된 아자비사이클로알킬 또는 V-L이고, V는 -C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, -C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, $(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$- 및 -$(CH_2)_qS(O)_r$-로 이루어진 그룹중에서 선택되고, p는 0 내지 6의 정수이고, q는 0 내지 6의 정수이고, r은 0, 1 또는 2이며, L은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 아미노, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이다.

청구항 33.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 하나 이상의 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 단백질 키나제가 KDR, FGFR-1, PDGFRβ, PDGFRα, IGF-1R, c-Met, Flt-1, Flt-4, TIE-2, TIE-1, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk, hck, fgr 및 yes으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 35.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 과증식 질환에 영향을 미치는 방법.

청구항 36.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 혈관신생에 영향을 미치는 방법.

청구항 37.

제33항에 있어서, 단백질 키나제가 단백질 세린/쓰레오닌 키나제 또는 단백질 티로신 키나제인 방법.

청구항 38.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에게서 하나 이상의 궤양을 치료하는 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 궤양이 세균 또는 진균 감염에 의해 유발되거나, 궤양이 무렌 궤양(Mooren ulcer)이거나, 궤양이 궤양성 대장염 증세인 방법.

청구항 40.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에게서 안구 증세, 심장혈관 증세, 암, 크로우-푸카스(POEMS) 증후군, 당뇨 증세, 겸상 적혈구 빈혈증, 만성 염증, 전신성 낭창, 신사구체염, 활막염, 염증성 장 질환, 크론병(Crohn's disease), 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 이식 거부증, 라임병, 패혈증, 본 히펠 린다우 병, 천포창, 건선, 파제트병, 다낭성 신장병, 섬유증, 유육종증, 경화증, 갑상선염, 고점도 증후군, 오슬러-웨버-렌두 병, 만성 폐색성 폐 질환, 천식 또는 화상, 외상, 발작, 산소증, 허혈, 난소 과자극 증후군, 자간전증, 과다월경, 자궁내막증 또는 헤르페스 심플렉스, 헤르페스 조스터, 사람 면역결핍 바이러스, 파라폭스바이러스, 원생생물 또는 톡소플라스마에 의한 감염증 후 부종을 치료하는 방법.

청구항 41.

제40항에 있어서, 안구 증세가 안구 또는 황반 부종, 안구 신생혈관 질환, 공막염, 방사상각막 절개, 포도막염, 홍채염, 근시, 시강(optic pits), 만성 망막박리, 레이저치료 후 합병증, 결막염, 스타르가르트병, 일스병, 망막증 또는 황반부변성인 방법.

청구항 42.

제40항에 있어서, 심장혈관 증세가 아테롬성 동맥경화증, 재흡착, 허혈/레퍼퓨전 상해, 혈관 폐색 또는 경장애성 질환인 방법.

청구항 43.

제40항에 있어서, 암이 충실성 종양, 육종, 섬유종, 골종, 흑색종, 망막모세포종, 횡문근육종, 교모세포종, 신경세포종, 기형종, 조혈악성, 카포시 육종, 호지킨병, 림프종, 골수종, 백혈병 또는 악성 복수인 방법.

청구항 44.

제40항에 있어서, 당뇨 증세가 인슐린-의존 당뇨성 녹내장, 당뇨성 망막병증 또는 미세혈관증인 방법.

청구항 45.

제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물의 유효량을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 수정률을 감소시키는 방법.

청구항 46.

제36항에 있어서, 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물이 혈관신생 또는 혈관형성을 촉진하기에 유효한 양으로 투여되는 방법.

청구항 47.

제34항에 있어서, 단백질 키나제가 Tie-2인 방법.

청구항 48.

제46항에 있어서, 화학식(I)의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 생물학적 활성 대사물을 프로-혈관형성 성장 인자와 혼합하여 투여하는 방법.

청구항 49.

제48항에 있어서, 프로-혈관형성 성장 인자가 VEGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, HGF, FGF-1, FGF-2, 이의 유도체 및 항요오도타입 항체로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 50.

제46항에 있어서, 환자가 빈혈, 허혈, 경색, 이식 거부, 상처, 회저 또는 괴사를 앓고 있는 방법.

청구항 51.

제33항에 있어서, 단백질 키나제 활성이 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 비만세포 과립감소, 단핵세포 활성화, 염증 반응의 강화 또는 이들의 조합에 연루되어 있는 방법.

청구항 52.

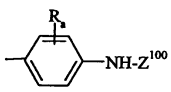
제1항에 있어서, R_3이 H이고; R_2가 $-Z^{101}-Z^{102}$ 이며, 여기서 Z^{101} 이 공유 결합, $-(C_1-C_6)-$, $-(C_1-C_6)-O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-$, $-(C_1-C_6)-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$ 또는 치환된 페닐 기이고 Z^{102} 가 수소, 치환되거나 비치환된 알킬 그룹 또는 치환되거나 비치환되고 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 그룹인 화합물.

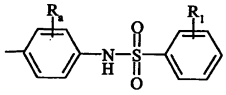
청구항 53.

제52항에 있어서, Z^{101} 이 $-CH_2-C(O)O-$, $CH_2-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, $-CH_2-C(O)-N(Me)-$, $-CH(Me)-C(O)O-$, $-(CH_2)_3-C(O)O-$, $-CH(Me)-C(O)-NH-$ 및 $(CH_2)_3-C(O)-NH-$로 이루어진 그룹중에서 선택되고; Z^{102} 가 수소, 메틸, 에틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 2-페닐-2-하이드록시에틸, 모르폴리노, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 2-하이드록시메틸피롤리디닐로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물.

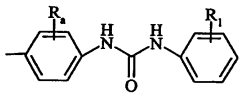
청구항 54.

제53항에 있어서, G가





또는

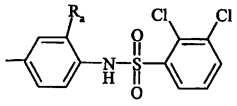


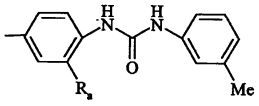
이고, 여기서

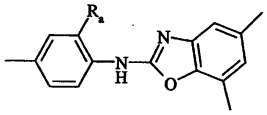
Z^{100} 이 치환되거나 비치환된 벤족사졸릴 또는 치환되거나 비치환된 벤즈티아졸릴인 화합물.

청구항 55.

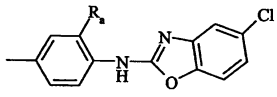
제8항, 제9항, 제10항 및 제53항 중의 어느 한 항에 있어서, G가







또는



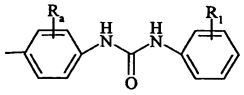
이고, 여기서 R_a는 단지 하나만 존재하고 H 또는 F인 화합물.

청구항 56.

제52항에 있어서, Z^{101} 이 공유 결합이고 Z^{102} 가 임의로 치환된 피리딜인 화합물.

청구항 57.

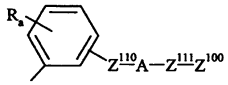
제56항에 있어서, G가



인 화합물.

청구항 58.

제1항에 있어서, R_3이 H이고, R_2가 사이클로펜틸이며, G가



인 화합물.

청구항 59.

제58항에 있어서, Z^{110}이 수소이고; A가 O이며; Z^{100}이 임의로 치환된 페닐, 푸라닐 또는 티에닐이고, 여기서 Z^{100}이 F, COOH, NO_2, OMe, -COOMe, OCF_3 및 CF_3로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 60.

제58항에 있어서, Z^{110}이 수소이고; A가 -O-, $-O(CR_2)n-C(O)-$ 또는 $-O-(CR_2)n-O-$이며; n이 각각 0 내지 3이고; Z^{100}이 사이클로헥실, 페닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 이속사졸릴 및 피페리디닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기이고, 여기서 Z^{100}이 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시 및 알콕시카르보닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 61.

제58항에 있어서, R_2가 사이클로부틸 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물.

청구항 62.

제61항에 있어서, R_2가 하이드록시, 알킬, 하이드록시알킬, 카복시알킬 및 페닐알콕시알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 63.

제62항에 있어서, G가 4-페녹시페닐인 화합물.

청구항 64.

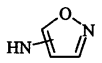
제6항에 있어서, m이 2이고, a가 0이며, R_6이 H이고, b가 1 또는 2이며, R_4 및 R_5가 각각 수소인 화합물.

청구항 65.

제8항에 있어서, m이 0, 1 또는 2이고; R_6이 수소이며; R_5가 H 또는 Y-Z이고, 여기서 Y가 공유 결합, -C(O)-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_qC(O)$- 또는 -$C(O)(CH_2)_q$-이며 -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_q$-, -$(CH_2)_qC(O)$- 또는 -$C(O)(CH_2)_q$-의 알킬 부분이 할로겐, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환되고, Z가 수소, 알킬, 임의로 치환된 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 아미노인 화합물.

청구항 66.

제65항에 있어서, Z가 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 메톡시에틸, N-메틸-피페리디닐, (t-부톡시카르보닐)(하이드록시)-피페리디닐, 하이드록시피페리디닐, (하이드록시메틸)피페리디닐, (하이드록시)(메틸)-피페리디닐, 모르폴리노, (메톡시에틸)피페리지닐, 메틸피페리지닐, 4-피페리디닐피페리디닐, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-이소프로필아미노, N,N-디에틸아미노, 2,3-디하이드록시프로필아미노, 2-하이드록시에틸아미노, 3-하이드록시프로필아미노, 메톡시에틸아미노, 에톡시카르보닐메틸아미노, 페닐메틸아미노, N-메틸-N-메톡시아미노,



, 푸라닐메틸아미노, 피페리디닐에틸아미노, N-(2-N,N-디메틸아미노에틸)-N-메틸아미노, 2-N,N-디메틸아미노에틸아미노, N-메틸-N-(N-메틸피페리딘-4-일)아미노, 2-모르폴리노-에틸아미노, 3-모르폴리노-프로필아미노, 3-아미다졸릴프로필아미노 또는 3-(2-옥소피롤리디닐)프로필아미노인 화합물.

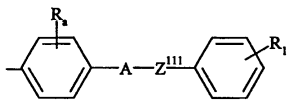
청구항 67.

제8항에 있어서, m이 2이고; R_5가 Y-Z이며, Y가 -C(O)-이고, Z가

(여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이다)인 화합물.

청구항 68.

제9항에 있어서, R_4가 수소 또는 메틸이고; G가



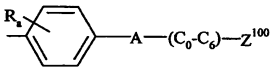
이며; A가 O, -N(R)- 및 -N(R)C(O)-로 이루어진 그룹중에서 선택되고; Z^{111} 이 $-(CH_2)_n-$사이클로알킬-$(CH_2)_n-$이며; R이 수소 또는 알킬이고; n이 0 내지 5이며; R_a가 H, OH, F, Cl, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이고; R_1이 H, CN, CF_3, OCF_3, 메틸, 메톡시 및 임의로 치환된 아미노 기로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이며, 여기서 아미노 기가 알킬, 알콕시알킬, 페닐, 치환된 페닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 또는 두개의 기에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 69.

제68항에 있어서, R_1이 4-메틸페닐티오 또는 2-피리디닐티오인 화합물.

청구항 70.

제9항에 있어서, G가



이고, 여기서

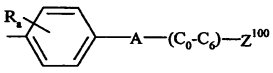
Z^{100} 이 벤조[b]티오펜, 푸라닐 및 티오펜으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 화합물.

청구항 71.

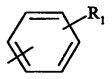
제9항에 있어서, R_a가 알콕시이고, A가 -NH-C(O)-이며, A와 Z^{100} 사이에 공유 결합이 존재하는 화합물.

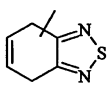
청구항 72.

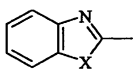
제1항, 제8항 및 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, G가



이고, 여기서 A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)N(R)-$, -N(R)- 및 -N(R)-SO_2로 이루어진 그룹중에서 선택되며, R이 수소 또는 알킬이고, Z^{100} 이







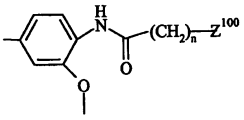
피리디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 또는 옥사졸릴이며, X가 S, O 또는 NR^1 (여기서, R^1은 각각 독립적으로 H 또는 Me이다)이고, R_a가 H 및 F로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체이며, R_1이 H, F, Cl, Br, NO_2, CF_3, 알킬, 알콕시 및 알콕시카르보닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체인 화합물.

청구항 73.

제72항에 있어서, R_4가 메틸이고, m이 1, 2 또는 3이며, R_5가 Y-Z이고, 여기서 Y가 -C(O)O-, -C(O)- 또는 -C(O)-$(CH_2)_p$-이고 Z가 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노 또는 하이드록시알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 74.

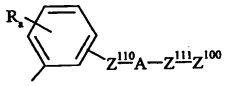
제9항에 있어서, R_4가 메틸이고, G가



이며, 여기서 n이 0 내지 3이고 Z^{100}이 인돌릴, 인데닐, 메틸인데닐, 메틸인돌릴, 디메틸아미노페닐, 페닐, 사이클로헥실 및 벤조푸라닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물.

청구항 75.

제9항에 있어서, G가



이고, 여기서

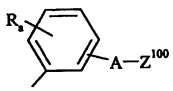
Z^{100}이 페닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 및 2,3-디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 기이고, F, Cl, CN, 임의로 치환된 알킬, -O-(임의로 치환된 알킬), -COOH, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ 및 $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; Z^{105}가 공유 결합 또는 (C_1-C_6)이고; Z^{200}이 (C_1-C_6), 페닐 및 $-(C_1-C_6)$-페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기이며; Z^{110} 및 Z^{111}이 각각 독립적으로 공유 결합 또는 알킬, 하이드록시, COOH, CN 또는 페닐로 임의로 치환된 (C_1-C_3) 기이고; A가 O, -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-이고, 여기서 R이 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 76.

제75항에 있어서, R_4가 메틸인 화합물.

청구항 77.

제8항, 제9항 및 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, G가



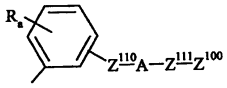
이고, 여기서 Z^{100} 이 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물.

청구항 78.

제77항에 있어서, R_4가 메틸이고, A가 -NH이며, R_a가 하나만 존재하고 H 또는 F이고, Z^{100} 이 알킬, 할로, CF_3 및 알콕시로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의 치환된 화합물.

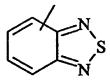
청구항 79.

제9항에 있어서, G가



이고;

Z^{100} 이 페닐, 피롤릴, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 나프틸 및



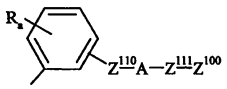
로 이루어진 그룹중에서 선택되며, F, Cl, Br, NO_2, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, CN, 임의로 치환된 알킬, -O-(임의로 치환된 알킬) 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; Z^{110} 및 Z^{111} 이 각각 독립적으로 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된 (C_0-C_3)이며; A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-S(O)$_2$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-O-인 화합물.

청구항 80.

제79항에 있어서, R_4가 메틸이고 R_a가 하나만 존재하고 F인 화합물.

청구항 81.

제9항 또는 제66항에 있어서, G가



이고;

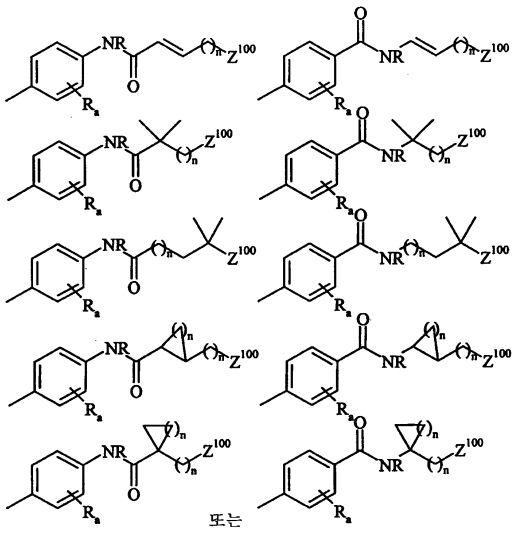
Z^{100} 이 페닐, 이속사졸릴, 테트라하이드로나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피리딜 및 인돌릴로 이루어진 그룹중에서 선택되고 F, CN, NO_2, -C(O)H, $-CONH_2$, $-NHSO_2CF_3$, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 -O-(임의로 치환된 알킬)로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; Z^{110} 및 Z^{111} 이 각각 독립적으로 임의로 치환된 (C_0-C_3)이며; A가 O, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$, $-C(O)-N(R)-$, $-N(R)-C(O)-O-$, $-N(R)-C(O)-$ 또는 $-N(R)-$인 화합물.

청구항 82.

제81항에 있어서, R_4가 메틸이고, R_a가 H 또는 메톡시이며, Z^{110} 및 Z^{111} 이 각각 비치환되는 화합물.

청구항 83.

제9항에 있어서, G가

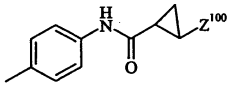


이고,

여기서 R이 H 또는 저급 알킬이며 n이 각각 독립적으로 1 내지 6인 화합물.

청구항 84.

제83항에 있어서, G가



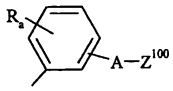
인 화합물.

청구항 85.

제84항에 있어서, Z^{100} 이 치환되거나 비치환된 페닐인 화합물.

청구항 86.

제8항, 제9항 또는 제10항에 있어서, G가



이고, 여기서

Z^{100} 이 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 임의로 치환된 기인 화합물.

청구항 87.

제11항에 있어서, n이 2이고, R_6이 H이며, m이 1이고, r이 1이며, R_4 및 R_5가 각각 수소인 화합물.

청구항 88.

제64항 또는 제87항에 있어서, G가 4-페녹시페닐인 화합물.