



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월13일
(11) 등록번호 10-1492795
(24) 등록일자 2015년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7026515(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년10월09일
심사청구일자 2013년11월06일
(85) 번역문제출일자 2013년10월08일
(65) 공개번호 10-2013-0140145
(43) 공개일자 2013년12월23일
(62) 원출원 특허 10-2008-7008369
원출원일자(국제) 2006년10월09일
심사청구일자 2011년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/039734
(87) 국제공개번호 WO 2007/044813
국제공개일자 2007년04월19일
(30) 우선권주장
60/724,571 2005년10월07일 미국(US)
60/743,719 2006년03월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20040009993 A1
EP1277738 A
전체 청구항 수 : 총 14 항

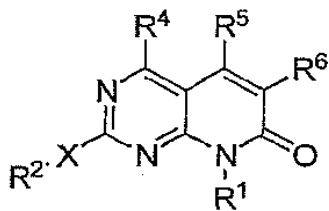
(73) 특허권자
엑셀리시스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그
랜드 애브뉴 210 (우: 94080)
(72) 발명자
백, 태-곤
미국 94404 캘리포니아 포스터 씨티 알바코어 레
인 124
버르, 크리스, 에이.
미국 94061 캘리포니아 레드우드 씨티 벨몬트 애
브뉴 355
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 P I 3 K a 의 피리도피리미딘은 억제제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 제조 방법과 용도에 관한 것이다:



I

(72) 발명자

라라, 캐서린

미국 94403 캘리포니아 산 마테오 #211 카사 데 캄포 3133

마, 성훈

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 스프루언스 레인 802

맥, 모리슨

미국 94116 캘리포니아 샌프란시스코 30번가 애브뉴 2567

누스, 존, 엠.

미국 94506 캘리포니아 덴빌 우드랜치 씨클 16

왕, 통첸

미국 94306 캘리포니아 팔로알토 윌키 웨이 4294 아파트먼트 엘

왕, 용

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 비스케이네 애브뉴 465

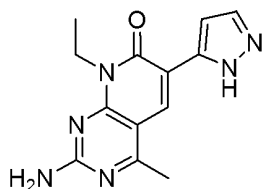
엡, 브리안, 케이. 에스.

싱가포르 138670 싱가포르 차로모스 바이오폴리스 로드 #05-01 10노바티스 인스티튜트 포 트로피칼 디시이세스

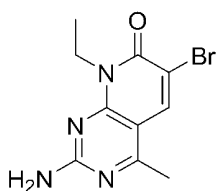
특허청구의 범위

청구항 1

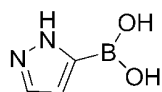
하기 화학식의 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제조하는 방법으로서,



팔라듐 촉매의 존재 하에, 하기 화학식의 화합물과



하기 화학식의 화합물을

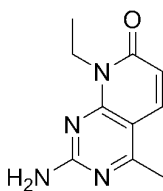


결합시켜 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하는 단계를 포함하는 방법.

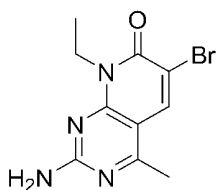
청구항 2

제 1항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



Br₂로 브롬화시킨 다음, 생성되는 이브롬화물을 아민 염기로 처리하여 하기 화학식의 화합물을

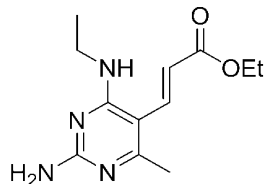


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

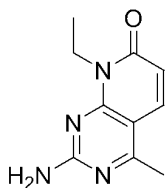
청구항 3

제 2항에 있어서,

아민 염기의 존재 하에 하기 화학식의 화합물을



가열하여 하기 화학식의 화합물을

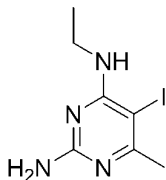


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

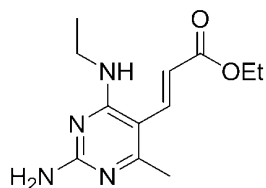
청구항 4

제 3항에 있어서,

산의 존재 하에 하기 화학식의 화합물을



에틸 아크릴레이트와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을

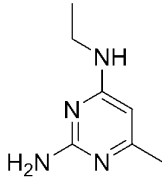


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

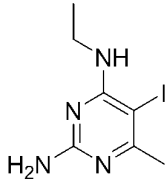
청구항 5

제 4항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



요오드 모노클로라이드로 요오드화하여 하기 화학식의 화합물을

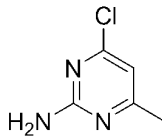


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

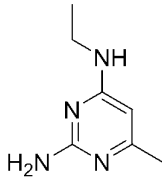
청구항 6

제 5항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



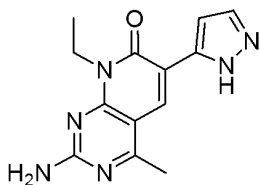
에틸 아민과 반응시켜 하기 화학식의 화합물을



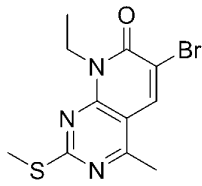
형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

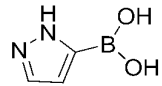
하기 화학식의 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제조하는 방법으로서,



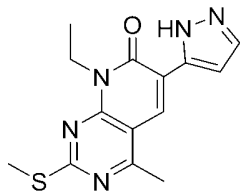
(a) 팔라듐 촉매의 존재 하에, 하기 화학식의 화합물과



하기 화학식의 화합물을

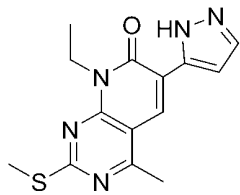


결합시켜 하기 화학식의 화합물을



제공하는 단계; 및

(b) 하기 화학식의 화합물을

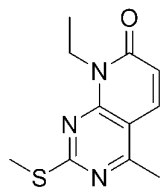


산화제로 처리한 다음, 암모니아로 처리하여 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하는 단계를 포함하는 방법.

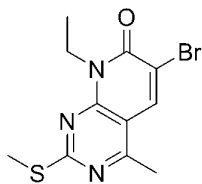
청구항 8

제 7항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



Br₂로 브롬화시킨 다음, 생성되는 이브롬화물을 아민 염기로 처리하여 하기 화학식의 화합물을

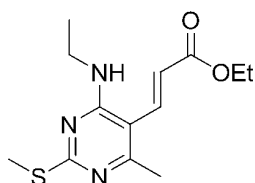


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

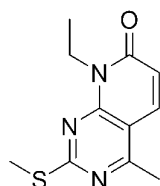
청구항 9

제 8항에 있어서,

아민 염기의 존재 하에 하기 화학식의 화합물을



가열하여 하기 화학식의 화합물을

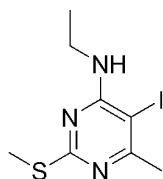


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

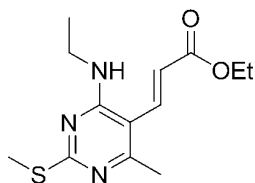
청구항 10

제 9항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



에틸 아크릴레이트와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을

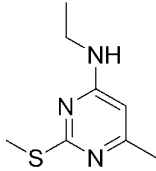


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

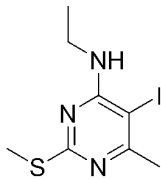
청구항 11

제 10항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



요오드 모노클로라이드로 요오드화하여 하기 화학식의 화합물을

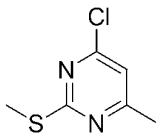


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

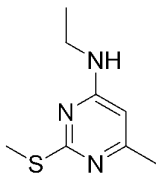
청구항 12

제 11항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



에틸 아민과 반응시켜 하기 화학식의 화합물을

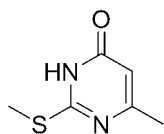


형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

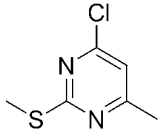
청구항 13

제 12항에 있어서,

하기 화학식의 화합물을



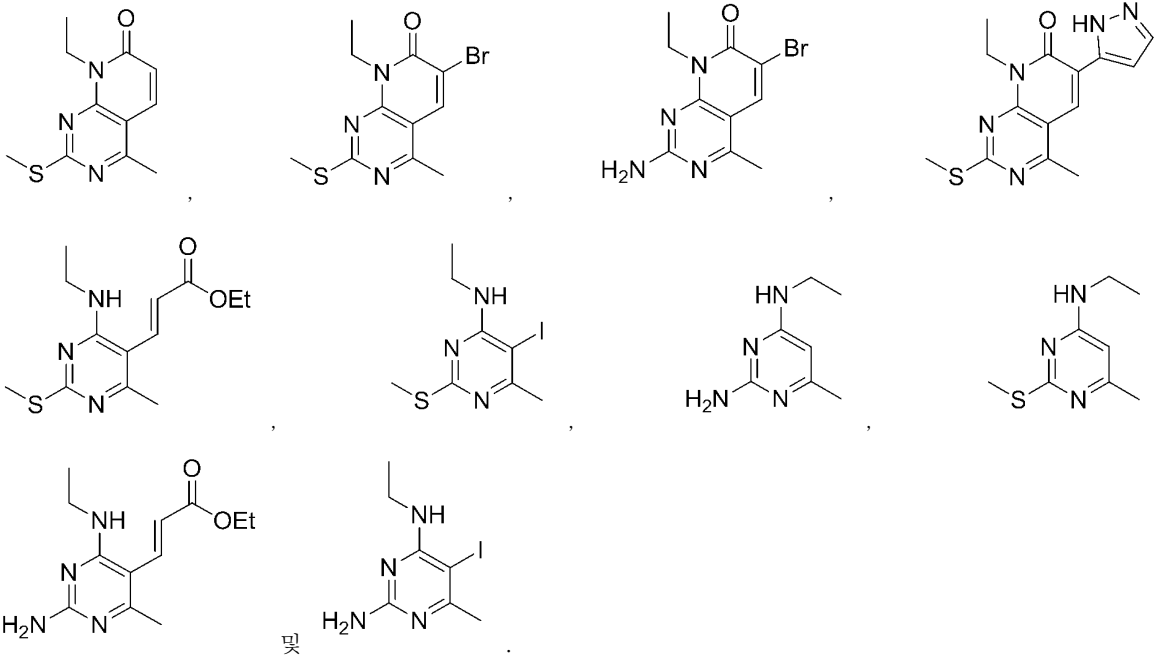
POCl₃와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을



형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

하기 화학식의 화합물 중 어느 하나의 화합물:



청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 단백질 키나아제 및 이의 억제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 포스포티딜리노시톨 3-키나아제 (PI3K) 시그널 경로의 억제제 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 이상 단백질 포스포릴화와 질환의 초래 또는 영향간의 관계는 20년에 걸쳐 공지되어 왔다. 따라서, 단백질 키나아제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다. 문헌 [Cohen, Nature, 1:309-315 (2002)] 참조. 다양한 단백질 키나아제 억제제가 매우 다양한 질환 예컨대, 당뇨병 및 발작을 포함하는 암 및 만성 염증 질환의 치료에 임상적으로 사용되었다. 문헌 [Cohen, Eur. J. Biochem., 268: 5001-5010 (2001)] 참조.
- [0003] 단백질 키나아제는 단백질 포스포릴화를 촉매하는 크고 다양한 효소 패밀리어며, 세포 시그널링에 결정적인 역할을 수행한다. 단백질 키나아제는 이의 표적 단백질에 따라 파지티브 또는 네거티브 조절 효과를 발휘할 수 있다. 단백질 키나아제는 세포 기능 예컨대, 대사, 세포 사이클 진행, 세포 접착, 혈관 기능, 아포토시스, 및 혈관신생을 포함하나 이에 제한되지 않는 세포 기능을 조절하는 특이적 시그널링 경로에 관련된다. 세포 시그널링의 기능 부전은 많은 질환과 관련이 있으며, 이의 가장 큰 특징은 암 및 당뇨를 포함한다. 시토킨에 의한 시그널 변환 조절 및 시그널 분자와 원종양유전자 및 종양 억제 유전자의 관계는 널리 입증되어 있다. 유사하게는, 당뇨병 및 관련 질환과 단백질 키나아제의 하향 조절된 수준의 관계는 입증되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sridhar et al. Pharmaceutical Research, 17(11): 1345-1353 (2000)] 참조. 바이러스 감염 및 이와 관련된 질환은 단백질 키나아제의 조절과 관련이 있다 (Park et al. Cell 101 (7), 777-787 (2000)).
- [0004] 포스포티딜리노시톨 3-키나아제 (PI3K α) 족, 이중 특이적 단백질 키나아제는 85kDa 조절 서브유닛과 110kDa 촉매 서브유닛으로 이루어진다. 이러한 유전자에 의해 엔코딩된 단백질은 촉매 서브유닛을 나타내며, 이는 ATP를 사용하여 PtdIns, PtdIns4P 및 PtdIns(4,5)P2를 포스포릴화시킨다. PTEN 족, 다중 메카니즘을 통해 세포 성장을 억제하는 종양 억제제는 PIK3CA의 주요 생성물인 PIP3을 포스포릴화시킬 수 있다. 이어서, PIP3은 단백질 키나아제 B (AKT1, PKB)를 세포막으로 전위시키는데 요구되며, 여기서 업스트림 키나아제에 의해 포스포릴화되고 활성화된다. 세포 치사에 대한 PTEN의 영향은 PIK3CA/AKT1 경로를 통해 매개된다.
- [0005] PI3K α 는 세포골격 재구성, 아포토시스, 소포성 무역, 증식 및 분화 과정의 조절에 관여한다. PIK3CA의 복사체 수 및 발현의 증가는 많은 악성 종양 예컨대, 난소암 (Campbell et al., *Cancer Res* **2004**, *64*, 7678-7681; Levine et al., *Clin Cancer Res* **2005**, *11*, 2875-2878; Wang et al., *Hum Mutat* **2005**, *25*, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol* **2005**, *97*, 26-34), 경부암, 유방암 ((Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* **2004**, *3*, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* **2006**, *96*, 91-95; Saal et al., *Cancer Res* **2005**, *65*, 2554-2559; Samuels and Velculescu, *Cell Cycle* **2004**, *3*, 1221-1224), 직장암 (Samuels, et al. *Science* **2004**, *304*, 554; Velho et al. *Eur J Cancer* **2005**, *41*, 1649-1654), 자궁내막암 (Oda et al. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 10669-10673), 위암 (Byun et al., *Int J Cancer* **2003**, *104*, 318-327; Li et al., supra; Velho et al., supra; Lee et al., *Oncogene* **2005**, *24*, 1477-1480), 간암 (Lee et al., id.), 소세포 및 비소세포 폐암 (Tang et al., *Lung Cancer* **2006**, *51*, 181-191; Massion et al., *Am J Respir Grit Care Med* **2004**, *170*, 1088-1094), 갑상샘암종 (Wu et al., *J Clin Endocrinol Metab* **2005**, *90*, 4688-4693), 급성 골수성 백혈병 (AML) (Sujobert et al., *Blood* **1997**, *106*, 1063-1066), 만성 골수성 백혈병 (CML) (Hickey and Cotter *JBiol Chem* **2006**, *281*, 2441-2450), 및 아교모세포종 (Hartmann et al. *Acta Neuropathol (Berl)* **2005**, *109*, 639-642; Samuels et al., supra)과 관련이 있다.

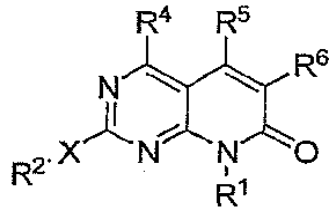
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 생물학적 과정 및 질환 상태에서 PI3K α 의 중요한 역할의 관점에서, 이러한 단백질 키나아제의 억제제가 바람직하다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 제조 방법과 용도에 관한 것이다:



I

[0008]

발명의 효과

[0009]

본 발명은 인간에서 과대증식성 질환 예컨대, 암의 치료에 유용한 PI3K를 억제하고/거나 조절하고/거나 완화시키는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한, 이러한 화합물의 제조 방법, 인간에서 과대증식성 치료시 이러한 화합물의 이용 방법 및 이러한 화합물을 함유하는 약제 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

발명의 요약

[0011]

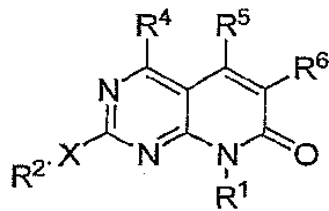
하기는 본 발명의 특정 양태를 요약한 것이며, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다. 이러한 양태 및 기타 양태 및 구체예는 하기에 더욱 자세히 기술되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 문헌은 본원에 참고문헌으로 인용되었다. 본 명세서와 본원에 인용된 참고문헌간의 표현 방식에 있어서의 차이가 날 경우, 본 명세서의 표현이 기준이 된다.

[0012]

본 발명은 인간에서 과대증식성 질환 예컨대, 암의 치료에 유용한 PI3K를 억제하고/거나 조절하고/거나 완화시키는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한, 이러한 화합물의 제조 방법, 인간에서 과대증식성 치료시 이러한 화합물의 이용 방법 및 이러한 화합물을 함유하는 약제 조성물을 제공한다.

[0013]

본 발명의 제 1 양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



I

[0014]

상기 식에서,

[0015]

R¹은 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬이며;

[0016]

R²는 수소 또는 알킬이며, 여기서, 알킬은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환되며;

[0017]

X은 -NR³-이며;

[0018]

R³은 수소이며;

[0019]

R⁴는 임의적으로 치환된 알킬이며;

[0020]

R⁵는 수소이고;

[0021]

R⁶은 페닐, 아실, 또는 헤테로아릴이며, 여기서, 페닐 및 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹ 기로 임의적

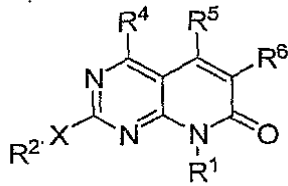
[0022]

으로 치환되며;

[0023] 각각의 R⁸은 존재하는 경우, 독립적으로 히드록시, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 또는 알콕시알킬아미노이며;

[0024] 각각의 R⁹는 존재하는 경우, 독립적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐, 아미노알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴이며, 여기서, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴은 각각 단독으로 또는 R⁹ 내의 또 다른 기의 일부로서 할로, 알킬, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 독립적으로 임의적으로 치환된다.

[0025] 본 발명의 제 2 양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



II

[0026]

[0027] 상기 식에서,

[0028] R¹은 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬이며;

[0029] X는 S, SO₂, 또는 -NR³-이며;

[0030] R²는 수소, 할로알킬, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬-아릴- 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며; R²는 추가로 하나 이상의 R⁸ 기로 임의적으로 치환되며;

[0031] R³, R^{3a}, 및 R^{3b}는 독립적으로 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

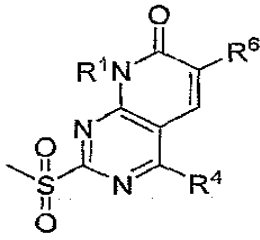
[0032] R⁴는 수소, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, -NR^{3a}-, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시알킬, 임의적으로 치환된 아미노알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며;

[0033] R⁵는 수소, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시알킬, 임의적으로 치환된 아미노알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴 C₁-C₆ 알킬 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0034] R⁶은 수소, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, -NR^{3b}-, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시알킬, 임의적으로 치환된 아실, 임의적으로 치환된 아미노알킬, 임의적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클

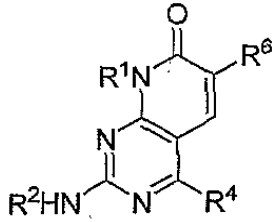
로알킬, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이며; 치환가능한 R^6 기는 추가로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기로 임의적으로 치환되며;

- [0035] 각각의 R^8 는 존재하는 경우, 독립적으로 히드록시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시알킬아미노알킬, C_1-C_6 알킬카르복시헤테로시클로알킬, 옥시 C_1-C_6 알킬헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 아미노알킬, 임의적으로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬이며;
- [0036] 각각의 R^9 는 존재하는 경우, 독립적으로 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 카르복시알킬, 임의적으로 치환된 알콕시카르보닐, 임의적으로 치환된 아미노알킬, 임의적으로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 아릴옥시, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- [0037] 제 3 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.
- [0038] 제 4 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 세포와 접촉시키는 것을 포함하여, P13K를 억제하는 방법을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 제 5 양태는 유효한 PI3K α -억제량의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하여, PI3K α 의 생체내 활성을 억제하는 방법이다.
- [0040] 제 6 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함하여, 질환, 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0041] 본 발명의 제 7 양태는
- [0042] (a) 하기 화학식 7(a)의 중간체를 화학식 R^2NH_2 (여기서, R^2 는 본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)의 중간체와 반응시켜 하기 화학식 I(a)의 화합물을 생성시키고;
- [0043] (b) 하기 화학식 18의 중간체와 트리부틸-1-에틸비닐틴 또는 화학식 $R^6B(OH)_2$ 의 중간체와 반응시켜 각각 하기 화학식 I(a) 또는 I(b)의 화합물을 생성시키고;
- [0044] (c) 하기 화학식 25(a)의 중간체와 R^2NH_2 (여기서, R^2 는 본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)의 중간체와 반응시켜 화학식 I(a)의 화합물을 생성시키고;
- [0045] (d) 선택적으로, 개별적 이성질체를 추가로 분해하고;
- [0046] (e) 선택적으로, R^1 , R^2 , R^4 , 및 R^6 기중 하나를 추가로 변형시키는 것을 포함하여, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다;



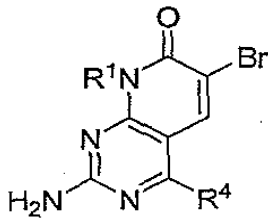
7(a)

[0047]



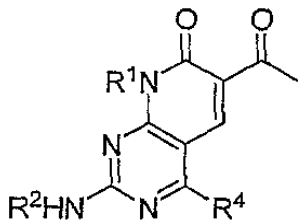
I(a);

[0048]



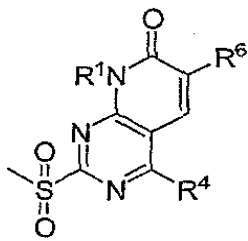
18

[0049]



I(b);

[0050]



25(a)

[0051]

[0052]

상기 식에서,

[0053]

R⁶은 각각 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹ 기 (본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)로 임의적으로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이며,

[0054] R¹ 및 R⁴는 본 발명의 요약에 정의된 바와 같다.

[0055] **발명의 상세한 설명**



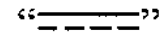

[0056] 약어 및 정의


[0057] 하기 약어 및 용어는 지시된 의미를 갖는다:

[0058] **약어** **뜻**

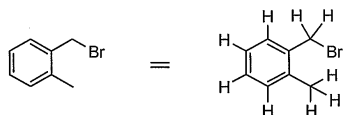
표 1

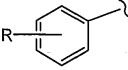
[0059] Ac	아세트
br	브로드
°C	섭씨
c-	시클로
CBZ	카르보벤즈옥시 = 벤질옥시카르보닐
d	더블렛
dd	더블렛의 더블렛
dt	트리플렛의 더블렛
DCM	디클로로메탄
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 설펜소이드
dppf	1,1'-비스(디페닐포스파노)페르로센
EI	전자 충격 이온화
g	그램(s)
h 또는 hr	시간(s)
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
L	리터(s)
M	몰 또는 몰농도
m	멀티플렛
mg	밀리그램(s)
MHz	메가헤르츠 (주파수)
Min	분(s)
mL	밀리리터(s)
μL	마이크로리터(s)
μM	마이크로몰(s) 또는 마이크로몰랄 농도
mM	밀리몰랄 농도
mmol	밀리몰(s)
mol	몰(s)
MS	질량 스펙트럼 분석
N	노르말 또는 노르말 농도
nM	나노몰랄농도
NMR	핵자기 공명 분광법
q	쿼터
RT	실온
s	싱글렛
t 또는 tr	트리플렛
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TLC	박막 크로마토그래피

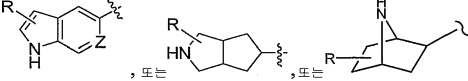
[0060] 심볼 "-"는 단일 결합을 의미하며, ""는 이중 결합을 의미하며, ""는 삼중 결합을 의미하며, ""는 단일 또는 이중 결합을 의미한다. 심볼 ""는 심볼이 부착되는 이중 결합의 말단을 차지하는 것으로서 이중결합상의 기를 의미하며; 즉, 이중 결합의 기하형태 E- 또는 Z-로 해석된다. 기가

어이의 어미 화학식으로부터 제거된 것으로 묘사되는 경우, “” 심볼은 이의 어미 구조적 화학식으로부터의 기를 분리하기 위해 이론적으로 절단되는 결합의 말단에 사용될 것이다.

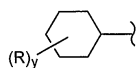
[0061] 화학 구조가 묘사되거나 기술된 경우, 명백히 다르게 언급되지 않는 한, 모든 탄소는 4의 원자가에 적합한 수소 치환기를 갖는 것으로 추정된다. 예를 들어, 하기 개략도의 왼쪽 구조에는 9개의 수소가 내포되어 있다. 오른쪽 구조에는 9개의 수소가 묘사되어 있다. 때때로, 구조중의 특정 원자는 치환기로서 수소 또는 수소들을 갖는 것으로 구조식, 예를 들어, -CH₂CH₂-에 묘사되어 있다 (명백히 수소로 규정됨). 상기 언급된 묘사 기법은 기타 복잡한 구조를 간단하고 간략하게 설명하기 위해 화학 분야에서 일반적인 것으로서 당업자에게 자명할 것이다.



[0063] 기 "R"이 고리계 예를 들어, 화학식  에서 "부유"하는 것으로 묘사된 경우, 다르게 정의되지 않는 한, 치환기 "R"은 고리계의 임의의 원자일 수 있으며, 안정적인 구조가 형성되는 한 고리 원자중 하나로부터 묘사되거나, 내포되거나 명백히 정의된 수소를 대체하는 것으로 추정된다.

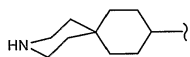
[0064] 기 "R"이 융합된 고리계 예를 들어, 하기 구조식  , 또는 에서 부유 형태로 묘사된 경우, 다르게 정의되지 않는 한, 치환기 "R"은 융합된 고리계의 임의의 원자로 존재하며, 안정적인 구조가 형성되는 한, 고리 원자중 하나로부터 묘사된 수소 (예를 들어, 상기 화학식에서 -NH-), 내포된 수소 (예를 들어, 상기 화학식에서와 같이, 수소는 도시되지 않았으나 존재하는 것으로 이해됨) 또는 명백히 규정된 수소 (예를 들어, 상기 화학식에서, "Z"는 =CH-임)가 치환되는 것으로 추정된다. 기술된 예에서, "R" 기는 융합된 고리계의 5-원 또는 6-원 고리상에 존재할 수 있다. 상기 기술된 화학식에서, y가 2인 경우, 예를 들어, 두개의 "R"은 고리계의 임의의 두개 원자에 존재하며, 각각은 고리상의 묘사되거나, 내포되거나 명백히 규정된 수소를 대체하는 것으로 추정된다.

[0065] 기 "R"은 예를 들어, 하기 화학식에서 포화된 탄소를 함유하는 고리계에 존재하는 것으로 묘사되며, 각각 현재 묘사되거나, 내포되거나 명백히 규정된 고리상 수소를 대체하는 것으로 추정되며; 다르게 언급되어 있지 않는 한, 생성된 구조가 안정한 경우, 두개의 "R"은 동일한 탄소상에 존재할 수 있다:



[0067] 여기에서, "y"는 1 초과일 수 있다.

[0068] 단순 예는 R이 메틸기인 경우, 묘사된 고리의 탄소 ("환형" 탄소)상에 같은자리 디메틸이 존재할 수 있다. 또 다른 예에서, 동일한 탄소 상에 이러한 탄소를 포함하는 두개의 R은 고리를 형성할 수 있으며, 따라서 예를 들어, 하기 화학식에 묘사된 고리를 갖는 스피로시클릭 고리 ("스피로시클릭" 고리)를 생성시킨다:



[0070] "아실"은 -C(O)R 라디칼이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬, 예를 들어, 아세틸, 트리플루오로메틸카르보닐, 또는 2-메톡시에틸카르보닐, 등이다.

[0071] "아실아미노"는 -NRR' 라디칼이며, 여기서, R은 수소, 히드록시, 알킬, 또는 알콕시이며, R'는 본원에 정의된 바와 같은 아실이다.

[0072] "아실옥시"는 -OR 라디칼이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 아실, 예를 들어, 시아노메틸카르보닐옥시, 등이다.

- [0073] 본원의 화합물과 관련하여 "투여" 및 이의 변형 (예를 들어, 화합물을 "투여하는")은 화합물 또는 이의 전구약물을 치료가 필요한 동물의 시스템에 유입시키는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 전구약물가 하나 이상의 기타 활성제 (예를 들어, 수술, 방사선, 및 화학 치료법 등)와 복합으로 제공되는 경우, "투여" 및 이의 변형은 각각 화합물 또는 이의 전구약물 및 기타 제제의 동시적 및 연속적 유입을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0074] "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 1 내지 6개 탄소 원자의 선형의 일가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개 탄소 원자의 분지된 일가 탄화수소 라디칼 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 1-부트-3-에닐, 및 1-펜트-3-에닐 등을 의미한다.
- [0075] "알콕시"는 -OR 기를 의미하며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기이다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 등을 포함한다.
- [0076] "알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상, 바람직하게는, 1, 2 또는 3개의 알콕시기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다. 대표적인 예로는 메톡시메틸 등을 포함한다.
- [0077] "알콕시알킬아미노"는 -NRR' 기를 의미하며, 여기서, R은 수소, 알킬, 또는 알콕시알킬이며, R'는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시알킬이다.
- [0078] "알콕시알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상, 특히 1 또는 2개의 알콕시알킬아미노 기(들)로 치환된 알킬 기이다.
- [0079] "알콕시카르보닐"은 -C(O)R 기를 의미하며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알콕시이다.
- [0080] "알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자의 선형의 포화된 일가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지된 포화된 일가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸 (모든 이성질체 포함), 또는 펜틸 (모든 이성질체 포함), 등이 있다.
- [0081] "알킬아미노"는 -NHR 기를 의미하며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬이다.
- [0082] "알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 알킬아미노 기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [0083] "알킬아미노알킬옥시"는 -OR 기이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아미노알킬이다.
- [0084] "알킬카르보닐"은 -C(O)R 기이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬이다.
- [0085] "알킬닐"은 1개 이상의 삼중 결합을 함유하는 1 내지 6개 탄소 원자의 선형의 일가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개 탄소 원자의 분지된 일가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜틸N-2-일 등이 있다.
- [0086] "아미노"는 -NH₂이다.
- [0087] "아미노알킬"은 하나 이상, 특히 1, 2 또는 3개의 아미노 기로 치환된 알킬 기이다.
- [0088] "아미노알킬옥시"는 -OR 기이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 아미노알킬이다.
- [0089] "아릴"은 일가의 6원 내지 14원의 모노- 또는 비-카보시클릭 고리이며, 여기서 모노시클릭 고리는 방향족이며, 비시클릭 고리중 하나 이상의 고리는 방향족이다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가 물이 허용되도록 원자가의 기는 라디칼내의 임의의 고리상의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 대표적인 예는 페닐, 나프틸 및 인다닐 등이 있다.
- [0090] "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 아릴기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이며, 예를 들어, 벤질 및 펜에틸, 등이 있다.
- [0091] "아릴옥시"는 -OR 기이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 아릴이다.
- [0092] "카르복시알킬"은 하나 이상, 특히 1 또는 2개의 -C(O)OH 기(들)로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기이다.
- [0093] "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 융합된 비시클릭의 포화되거나 부분적으로 불포화된 (방향족은 아님) 3 내지 10개 탄소 고리 원자의 일가 탄화수소 라디칼이다. 융합된 비시클릭 탄화수소 라디칼은 브릿징된 고리계를 포함한다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가 물이 허용되는 원자가의 기가 라디칼내의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 1 또는 2개 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)- 기로 대체될 수 있다.

더욱 특히, 용어 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥실, 또는 시클로헥스-3-에닐, 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0094] "시클로알킬알킬"은 하나 이상, 특히, 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기(들)로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0095] "디알킬아미노"는 R 및 R'이 본원에 정의된 바와 같은 알킬인 -NRR' 라디칼, 또는 N-옥사이드 유도체, 또는 이의 보호된 유도체 예를 들어, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N,N-메틸프로필아미노 또는 N,N-메틸에틸아미노, 등을 의미한다.

[0096] "디알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 디알킬아미노로 치환된 알킬 기를 의미한다.

[0097] "디알킬아미노알킬옥시"는 -OR 기이며, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 디알킬아미노알킬이다. 대표적 예는 2-(N,N-디에틸아미노)-에틸옥시 등을 포함한다.

[0098] "융합된-폴리시클릭" 또는 "융합된 고리계"는 브릿징되거나 융합된 고리를 함유하는 폴리시클릭 고리계를 의미하며; 즉, 여기서 2개의 고리가 이의 고리 구조내에서 하나 초과인 원자를 공유한다. 본 출원에서, 융합된-폴리시클릭 및 융합된 고리계는 모두 방향족 고리계일 필요는 없다. 전형적으로, 융합된-폴리시클릭은 인접한 원자 세트를 공유하나 반드시 그런 것은 아니며, 예를 들어, 나프탈렌 또는 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌이 있다. 스피로 고리계는 이러한 정의에 의한 융합된-폴리시클릭은 아니나, 본 발명의 융합된 폴리시클릭 고리계는 이들 자체가 융합된-폴리시클릭의 단일 고리 원자를 통해 부착된 스피로 고리를 가질 수 있다. 일부 예에서, 당업자에 의해 자명한 바와 같이, 방향족계상의 2개의 인접한 기는 서로 융합되어 고리 구조를 형성할 수 있다. 융합된 고리 구조는 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 또한, 이러한 융합된 기 (즉, 포화된 고리 구조)의 포화된 탄소는 2개의 치환기를 함유할 수 있음을 주의해야 한다.

[0099] "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

[0100] "할로알콕시"는 R'가 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬인 -OR' 기를 의미하며, 예를 들어, 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시, 등이 있다.

[0101] "할로알킬"은 하나 또는 그 초과인 할로젠, 특히, 1 내지 5개의 할로 원자로 치환된 알킬 기를 의미하며, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 2-클로로에틸, 및 2,2-디플루오로에틸, 등이 있다.

[0102] "헤테로아릴"은 독립적으로 -O-, -S(O)_n-(n은 0, 1, 또는 2임), -N-, -N(R^x)-로부터 선택된 1개 또는 그 초과인 특히, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자, 및 탄소인 나머지 고리 원자를 함유하는 5 내지 14개 고리 원자의 모노시클릭, 융합된 비시클릭 또는 융합된 트리시클릭 일가 라디칼을 의미하며, 여기서, 모노시클릭 라디칼을 포함하는 고리는 방향족이며, 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 융합된 고리중 하나 이상은 방향족이다. 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼을 포함하는 임의의 비방향족 고리의 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)- 기에 의해 대체될 수 있다. R^x는 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아실, 또는 알킬설폰닐이다. 융합된 비시클릭 라디칼은 브릿징된 고리계를 포함한다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가 루이 허용되도록 원자간의 기가 헤테로아릴기의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 원자간의 지점이 질소에 위치하는 경우, R^x는 존재하지 않는다. 더욱 특히, 용어 헤테로아릴은 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 프탈리미딜, 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 인돌릴, 2,3-디히드로-1H-인돌릴 (예를 들어, 2,3-디히드로-1H-인돌-2-일 또는 2,3-디히드로-1H-인돌-5-일 등 포함), 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈디옥솔-4-일, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인돌리지닐, 나프티리딘-3-일, 프탈라진-3-일, 프탈라진-4-일, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라조일, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 (예를 들어, 테트라히드로이소퀴놀린-4-일 또는 테트라히드로이소퀴놀린-6-일, 등 포함), 피롤로[3,2-c]피리디닐 (예를 들어, 피롤로[3,2-c]피리딘-2-일 또는 피롤로[3,2-c]피리딘-7-일 등 포함), 벤조피라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 및 이의 유도체, 또는 이의 N-옥사이드 또는 보호된 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0103] "헤테로아릴알킬"은 하나 이상, 특히 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기(들)로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0104] "헤테로원자"는 O, S, N, 또는 P이다.

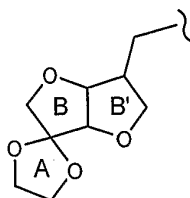
[0105] "헤테로시클로알킬"은 포화되거나 부분적으로 불포화된 (그러나 방향족은 아님) 3 내지 8 고리 원자의 일가의 모노시클릭 기 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 (방향족은 아님) 5 내지 12 고리 원자의 일가의 융합된 비시클릭 기를 의미하며, 여기서 하나 이상, 특히, 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자는 독립적으로, 0, S(O)_n(n은 0, 1, 또는 2임), N, N(R^y) (여기서, R^y는 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시, 아실, 또는 알킬설폰닐임)로부터 선택되며, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)- 기에 의해 대체될 수 있다. 융합된 비시클릭 라디칼은 브릿징된 고리계를 포함한다. 다르게 언급되지 않는 한, 원자가 물이 허용되도록 원자간의 기가 라디칼내의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 원자가 지점이 질소 원자에 위치하는 경우, R^y는 존재하지 않는다. 더욱 특히, 용어 헤테로시클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 2-옥소피페리디닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 퍼히드로아제피닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로푸릴 및 테트라히드로피라닐, 및 이의 유도체 및 이의 N-옥사이드 또는 보호된 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0106] "헤테로시클로알킬알킬"은 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하며, 예를 들어, 모르폴리닐메틸, N-피롤리디닐에틸, 및 3-(N-아제티디닐)프로필, 등을 의미한다.

[0107] "헤테로시클로알킬알킬옥시"는 R이 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬알킬인 -OR 기를 의미한다.

[0108] "포화된 브릿징된 고리계"는 방향족이 아닌 비시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 의미한다. 이러한 계는 이의 코어 구조에서 분리되거나 컨쥬게이팅된 불포화 고리를 함유할 수 있으나, 이는 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 아니다 (그러나, 이들상에 방향족 치환기를 가질 수 있음). 예를 들어, 헥사히드로-푸로[3,2-b]푸란, 2,3,3a,4,7,7a-헥사히드로-1H-인덴, 7-아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 및 1,2,3,4,4a,5,8,8a-옥타히드로-나프탈렌은 모두 "포화된 브릿징된 고리계"에 포함된다.

[0109] "스피로시클릴" 또는 "스피로시클릭고리"는 또 다른 고리의 특정 환형 탄소로부터 기원된 고리를 의미한다. 예를 들어, 하기 묘사된 바와 같이, 포화된 브릿징된 고리계의 고리 원자 (고리 B 및 B') (브릿지헤드 원자는 아님)는 포화된 브릿지된 고리계 및 여기에 부착된 스피로시클릴 (고리 A) 간의 원자를 공유할 수 있다. 스피로시클릴은 카보시클릭 또는 헤테로지환족일 수 있다:



[0110]

[0111] "임의적" 또는 "임의적으로"는 이후에 기술된 사건 또는 환경이 발생할 수 있거나 없음을 뜻하며, 본 기술은 이러한 사건 또는 환경이 발생하는 경우, 및 발생하지 않는 경우를 포함한다. 당업자는 하나 또는 그 초과 임의적 치환기를 함유하는 것으로 기술된 분자와 관련하여, 단지 입체적으로 실제의 및/또는 합성적으로 적당한 화합물이 포함됨을 이해할 것이다. "임의적으로 치환된"은 뒤에 오는 모든 것을 수식한다. 따라서, 예를 들어, 용어 "임의적으로 치환된 아릴C₁₋₈ 알킬"에서, 임의적 치환은 분자의 "C₁₋₈ 알킬" 부분 및 "아릴" 부분에서 발생할 수 있으며, 치환될 수 있거나 없다. 예시적인 임의적 치환의 리스트는 "치환된"의 정의에서 하기에 제시되어 있다.

[0112] "임의적으로 치환된 알콕시"는 R이 본원에 정의된 바와 같은 임의적으로 치환된 알킬인 -OR 기를 의미한다.

[0113] "임의적으로 치환된 알킬"은 독립적으로 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알케닐카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 시아노알킬아미노카르보닐, 알콕시, 알케닐옥시, 히드록시, 히드록시알콕시, 할로, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬-S(O)₀₋₂, 알케닐-S(O)₀₋₂, 아미

노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐-NR^c- (여기서, R^c는 수소, 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 히드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬임), 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬옥시, 디알킬아미노알킬옥시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 디알킬아미노카르보닐아미노, 알콕시알킬옥시, 및 -C(O)NR^aR^b (여기서, R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 히드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬임)로부터 선택된 하나 또는 그 초과 기(들), 특히, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 임의적으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

[0114] "임의적으로 치환된 알케닐"은 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알케닐카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 시아노알킬아미노카르보닐, 알콕시, 알케닐옥시, 히드록시, 히드록시알콕시, 할로, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 알킬-S(O)₀₋₂-, 알케닐-S(O)₀₋₂-, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐-NR^c- (여기서, R^c는 수소, 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 히드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬임), 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬옥시, 디알킬아미노알킬옥시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 디알킬아미노카르보닐아미노, 알콕시알킬옥시, 및 -C(O)NR^aR^b (여기서, R^a 및 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 히드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬임)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 초과 기(들), 특히, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 임의적으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다.

[0115] "임의적으로 치환된 아미노"는 기 -N(H)R 또는 -N(R)R이며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로, 하기의 기로부터 선택된다: 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알콕시, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 아실, 카르복시, 알콕시카르보닐, -S(O)₂-(임의적으로 치환된 알킬), -S(O)₂-(임의적으로 치환된 아릴), -S(O)₂-(임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬), -S(O)₂-(임의적으로 치환된 헤테로아릴), 및 -S(O)₂-(임의적으로 치환된 헤테로아릴). 예를 들어, "임의적으로 치환된 아미노"는 디에틸아미노, 메틸설포닐아미노, 및 푸라닐-옥시-설포나미노를 포함한다.

[0116] "임의적으로 치환된 아미노알킬"은 하나 이상, 특히 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 임의적으로 치환된 아미노 기(들)로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다.

[0117] "임의적으로 치환된 아릴"은 아실, 아실아미노, 아실옥시, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 할로, 히드록시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 카르복시, 시아노, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아미노알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기이거나, 아릴은 펜타플루오로페닐이다. "아릴"에 대한 임의적 치환기내에서, 알킬 및 알케닐은 독립적으로, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부 (예를 들어, 알콕시카르보닐중의 알킬을 포함)로서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로로 임의적으로 치환된다.

[0118] "임의적으로 치환된 아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 임의적으로 치환된 아릴로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기이다.

[0119] "임의적으로 치환된 시클로알킬"은 아실, 아실옥시, 아실아미노, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 할로, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 니트로, 알콕시알킬옥시, 아미노알콕시, 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, 카르복시, 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 의미한다. "시클로알킬"에 대한 상기 임의적 치환기내에, 단독으로서 또는 또 다른 기의 일부 (예를 들어, 알콕시카르보닐중의 알킬 포함)로서의 알킬 및 알케닐은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로로 임의적으로 치환되며, 예를 들어, 할로알킬, 할로알콕시, 할로알케닐옥시 또는 할로알킬설포닐이 있다.

- [0120] "임의적으로 치환된 시클로알킬알킬"은 본원에 정의된 바와 같은, 하나 이상, 특히 1 또는 2개의 임의적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬 기를 의미한다.
- [0121] "임의적으로 치환된 헤테로아릴"은 아실, 아실아미노, 아실옥시, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 할로, 히드록시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 카르복시, 시아노, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아미노알콕시, 알킬아미노알콕시, 및 디알킬아미노알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴기를 의미한다. "헤테로아릴"에 대한 임의적 치환기내에, 단독으로서 또는 또 다른 기의 일부 (예를 들어, 알콕시카르보닐종의 알킬 포함)로서의 알킬 및 알케닐은 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로로 임의적으로 치환된다.
- [0122] "임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬"은 하나 이상, 특히, 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기(들)로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다.
- [0123] "임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬"은 아실, 아실아미노, 아실옥시, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 할로, 히드록시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 카르복시, 시아노, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아미노알콕시로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의적으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기를 의미하거나, 아릴은 펜타플루오로페닐이다. "헤테로시클로알킬"에 대한 임의적 치환기내에, 단독으로서 또는 또 다른 기의 일부 (예를 들어, 알콕시카르보닐종의 알킬 포함)로서의 알킬 및 알케닐은 독립적으로, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로로 임의적으로 치환된다.
- [0124] "임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬"은 하나 이상, 특히, 1 또는 2개의 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 기(들)로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다.
- [0125] 본원에 기술된 각각의 반응에 대한 "수율"은 이론적 수율의 백분율로서 나타내었다.
- [0126] 본 발명의 목적에 있어서 "환자"는 인간 및 기타 동물, 특히 포유동물 및 기타 유기체를 포함한다. 따라서, 본 방법은 인간 치료 및 수의학적 응용에 적용가능하다. 바람직한 구체예에서, 환자는 포유동물이며, 대부분의 바람직한 구체예에서, 환자는 인간이다.
- [0127] "키나아제 의존성 질환 또는 질병"은 하나 이상의 단백질 키나아제의 활성화에 의존적인 병리학적 상태를 의미한다. 키나아제는 증식, 접착, 이동, 분화 및 침투를 포함하는 다양한 세포 활성의 시그널 변환 경로에 직접적으로 또는 간접적으로 관여한다. 키나아제 활성화와 관련된 질환은 중앙 성장 축, 고행 중앙 성장을 지지하는 병리학적 신경관형성을 포함하며, 과다 국소 혈관형성과 관련된 기타 질환 예컨대, 안구 질환 (당뇨병성 망막병증, 노화성 황반병성 등) 및 염증 (건선, 류마티스 관절염 등)과 관련있다.
- [0128] 이론에 제한되지 않으나, 포스파타아제는 키나아제의 동종체로서 "키나아제-의존성 질환 또는 질병"에 작용할 수 있다; 즉, 키나아제는 예를 들어, 단백질 기질을 포스포릴화시키고, 포스파타아제는 탈포스포릴화시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 바와 같이 키나아제 활성을 조절하면서, 또한 포스파타아제 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 조절할 수 있다. 이러한 추가적인 조절은 존재하는 경우, 관련되거나 다르거나, 상호의존적인 키나아제 또는 키나아제 패밀리에 대한 본 발명의 화합물의 활성화에 상승적으로 (또는 비상승적으로) 작용할 수 있다. 임의의 경우, 기존에 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 이상 수준의 세포 증식 (즉, 중앙 성장), 프로그래밍된 세포 괴사 (아포토시스), 세포 이동 및 침투, 및 중앙 성장과 관련된 혈관신생성에 의해 부분적으로 특성결정된 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0129] "치료학적 유효량"은 환자에 투여되는 경우, 질환의 증상을 완화시키는 본 발명의 화합물의 양이다. "치료학적 유효량"으로 구성된 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료할 환자의 연령 등에 좌우될 것이다. 치료학적 유효량은 당업자의 배경 지식 및 본원의 기술에 기초하여 당업자에 의해 일정하게 결정될 수 있다.
- [0130] "암"은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 세포 증식성 질환 상태를 의미한다: **신장**: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; **폐**: 기관지원성 암종 (편평세포, 비분화된 소세포, 비분화된 대세포, 샘암종), 폐포 (기관지) 암종, 기관지선종, 육종, 림프종, 콘드로마터스 한라

르토마 (chondromatous hanlartoma), 내피종; 위장: 식도 (편평세포암종, 샘암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐리노르나 (insulinoma), 글루카곤종, 가스트린종, 유암종, 혈관활성 장 펩티드종), 소장 (샘암종, 림프종, 유암종, 카르포시 암종 (Kaposi's sarcoma), 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (샘암종, 관상선종, 용모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식기: 신장 (샘암종, 윌름스종양 (신아세포종), 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평세포암종, 이행세포암종, 샘암종), 전립선 (샘암종, 육종), 고환 (고환종, 기형종, 배아암종, 기형암종, 용모상피암종, 육종, 간질성 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 샘모양 종양, 지방종); 간: 간암 (간세포성 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포성 육종, 혈관종; 골: 골육종 (osteogenic sarcoma) (골육종 (osteosarcoma)), 섬유육종, 악성 섬유 조직구종, 연골육종, 유방육종, 악성 림프종 (세망세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거세포종 척삭종, 오스테오 크론프로마 (osteochronfoma) (외골 연성), 양성 연골종, 연골 모세포종, 연골 점액섬유종, 유골 골종 및 거세포종; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경아교종), 뇌 (별아교세포종, 속질모세포종, 신경아교종, 뇌실막세포종, 종자세포종 [송과체종], 다형성 아교모세포종, 핍 지교종, 망막모세포종, 신경집종, 선천 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경아교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 종양전 자궁경부 형성이상), 난소 (난소 암종 [장액낭샘 암종, 점액 낭샘암종, 비분류된 암종], 과립-경막 세포 종양, 남성화배세포 종양 (SertoliLeydig cell tumors), 난소생식세포종, 악성 기형종), 음문 (편평세포 암종, 상피내 암종, 샘암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명세포 암종, 편평 세포 암종, 포도육종 (배아 횡문근육종), 자궁관 (암종); 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수형성이상증후군), 호지킨 병, 비 호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저세포 암종, 편평세포 암종, 카르포시 육종, 기태 형성이상 모반, 림프종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 이와 같이, 본원에 제공된 바와 같은 용어 "암성 세포"는 상기 언급된 질병중 임의의 하나에 의해 침범당한 세포를 포함한다.

[0131] 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되며, 어미 화합물의 목적하는 약물학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 비독성인 것으로 이해된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가적인 정보는 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, which is incorporated herein by reference or S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19]에 기술되어 있다.

[0132] 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예로는 염산, 염화브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 및 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 말덴산, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 1,2-에탄디설펜산, 2-히드록시에탄설펜산, 벤젠설펜산, 4-클로로벤젠설펜산, 2-나프탈렌설펜산, 4-톨루엔설펜산, 캄포르설펜산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리신산, 스테아르산, 뮤콘산, p-톨루엔설펜산, 및 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성된 염을 포함한다.

[0133] 약제학적으로 허용되는 염기 부가염으로는 어미 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온 예컨대, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등에 의해 대체되는 경우 형성되는 염을 포함한다. 바람직한 염으로는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 비제한적으로, 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. 유기 염기의 예로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코오사민, 메틸글루코사민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 트로메트아민, N-메틸글루카민, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 예시적 유기 염기로는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0134] "전구약물"은 예를 들어, 혈액내 가수분해에 의해 생체내 변형되어 (전형적으로 신속하게), 상기 화학식의 어미 화합물을 생성시키는 화합물을 의미한다. 일반적 예로는 비제한적으로, 카복실산 부분을 갖는 활성 형태를 지닌 에스테르 및 아마이드 형태의 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 에스테르 화합물은 비제한적으로, 알킬 에스테르 (예를 들어, 약 1 내지 약 6개 탄소를 가짐)를 포함하며, 여기서 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄이다. 허용가능한 에스테르는 또한, 시클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르

에컨대, 비제한적으로 벤질을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 아미드의 염은 비제한적으로, 일차 아미드 및 이차 및 삼차 알킬 아미드 (예를 들어, 1 내지 6개 탄소를 가짐)를 포함한다. 본 발명의 화합물의 아미드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물에 대한 자세한 사항은 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.

[0135] "대사산물"은 동물 또는 인간 체내에서 대사 또는 생물학적 변형에 의해 생성된 화합물 또는 이의 염의 분해물 또는 최종 생성물을 의미한다: 예를 들어, 에컨대, 산화, 환원 또는 가수분해에 의한 더욱 극성인 분자 또는 컨쥬게이트로의 생물학적 변형 (생물학적 변형에 있어서는 문헌 [Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergarnon Press, Gilman et al. (eds), 1990 for a discussion of biotransformation] 참조). 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물 또는 염의 대사산물은 체내에서 생물학적으로 활성 형태의 화합물일 수 있다. 한 예에서, 전구약물은 생물학적 활성 형태 대사산물이 생체내 방출 되도록 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 생물학적 활성 대사산물은 우연히 발견된다. 즉, 전구약물 자체를 설계하지는 않는다. 본 발명의 화합물의 대사산물의 활성에 대한 검정은 본 발명의 견지에서 당업자에게 자명하다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같이 질환, 질병 또는 증후군의 "치료" 또는 "치료"는 (i) 인간에서 질환, 질병 또는 증후군이 발생하는 것을 예방하는 즉, 질환, 질병 또는 증후군의 증상을 아직 나타내지 않으나 질환, 질병 또는 증후군에 노출될 수 있거나 이들로 감염되기 쉬운 동물에서 질환, 질병 또는 증후군의 임상적 증상이 발생하지 않게 하며; (ii) 질환, 질병 또는 증후군을 억제하는 즉, 이의 발생을 방지하며; (iii) 질환, 질병 또는 증후군을 경감시키는 즉, 질환, 질병 또는 증후군의 역행을 유도하는 것을 포함한다. 당해분야에 공지된 바와 같이, 전신 전달 대 국소 전달, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 약물 상호작용 및 상태의 중증도에 따라 조절이 필요하며, 이는 당업자에 의해 일정한 실험을 통해 확인가능할 것이다.

[0137] **본 발명의 구체예**

[0138] 본 발명의 일 구체예 (A)는 R¹이 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 아릴, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 임의적으로 치환된 헤테로아릴 또는 임의적으로 치환된 헤테로아릴알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, R¹은 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬, 임의적으로 치환된 아릴알킬, 또는 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬이다. 더욱 특히, R¹은 수소, 알킬, 1 또는 2개의 히드록시로 치환된 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬이다. 더욱 특히, R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 2-에톡시에틸, 3-메톡시프로필, 3-에톡시프로필, 3-이소프로폭시프로필, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 벤질, 또는 2-피페리딘-1-일에틸이다. 더욱 특히, R¹은 에틸, 이소프로필, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 더욱 특히, R¹이 에틸이다.

[0139] 본 발명의 또 다른 구체예 (B)는 R²가 수소, 또는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, R²는 수소, 또는 1, 2 또는 3개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환된 알킬이다. 더욱 특히, R²는 수소 또는 1, 2 또는 3개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환된 알킬이며; 각각의 R⁸은 존재하는 경우, 독립적으로 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 할로로부터 선택된다. 더욱 특히, R²는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 3-아미노프로필, 3-(N-메틸아미노)-프로필, 3-(N,N-디메틸아미노)-프로필, 2-플루오로에틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다. 더욱 특히, R²는 수소 또는 에틸이다. 더욱 바람직하게는, R²는 수소이다.

[0140] 본 발명의 또 다른 구체예에서, R²는 수소이다.

[0141] 본 발명의 또 다른 구체예에서, R²는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환된 알킬이다. 특히, R²는

1, 2 또는 3개의 R^8 기로 임의적으로 치환된 알킬이며; 각각의 R^8 은 존재하는 경우, 독립적으로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 할로로부터 선택된다. 더욱 특히, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 3-아미노프로필, 3-(N-메틸아미노)-프로필, 3-(N,N-디메틸아미노)-프로필, 2-플루오로에틸, 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다. 더욱 특히, R^2 는 에틸이다.

[0142] 본 발명의 또 다른 구체예 (C)는 R^4 가 임의적으로 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, R^4 는 메틸 또는 에틸이다. 더욱 특히, R^4 는 메틸이다.

[0143] 본 발명의 또 다른 구체예 (D)는 R^6 이 아실인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 더욱 특히, R^6 은 알킬카르보닐이다. 더욱 특히, R^6 은 메틸이다.

[0144] 본 발명의 또 다른 구체예 (E)는 R^6 이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기로 임의적으로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, R^6 는 1 또는 2개의 R^9 기로 임의적으로 치환된 페닐이며; 각 R^9 는 존재하는 경우, 독립적으로, 아릴, 할로, 알콕시, 아릴옥시, 및 할로알킬로부터 선택된다. 더욱 특히, R^6 은 1 또는 2개의 R^9 기로 임의적으로 치환된 페닐이며; 각 R^9 는 존재하는 경우, 독립적으로, 페닐, 플루오로, 클로로, 메톡시, 페닐옥시, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다. 더욱 특히, R^6 는 트리플루오로메틸페닐, 페닐옥시페닐, 디메톡시페닐, 메톡시페닐, 클로로 및 플루오로로 치환된 페닐, 디클로로페닐, 클로로페닐, 디플루오로페닐, 플루오로페닐, 페닐로 치환된 페닐, 또는 페닐이다. 더욱 특히, R^6 은 페닐, 2-페닐-페닐, 3-페닐-페닐, 4-페닐-페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 4-페닐옥시페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 또는 4-트리플루오로메틸페닐이다.

[0145] 본 발명의 또 다른 구체예 (F)는 R^6 이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0146] 본 발명의 또 다른 구체예 (G)는 R^6 이 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0147] 구체예 G의 더욱 특정한 구체예 (G1)은 R^6 이 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 6-원의 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 더욱 특히, R^6 은 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이며, 이들 각각은 1개의 R^9 기로 임의적으로 치환되며, R^9 는 존재하는 경우, 할로이다. 더욱 특히, R^6 는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 3-플루오로피리딘-4-일, 피라진-2-일, 피라진-3-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-3-일, 또는 피리다진-4-일이며, 이들 각각은 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된다.

[0148] 구체예 G의 더욱 특정한 구체예 (G2)는 R^6 이 피라지닐, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이며, 이들 각각이 1개의 R^9 로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물에 관한 것이며, R^9 는 존재하는 경우, 할로이다. 더욱 특히, R^6 은 피라진-2-일, 피라진-3-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리다진-3-일, 또는 피리다진-4-일이다.

[0149] 구체예 G의 더욱 특정한 구체예 (G3)은 R^6 이 1 또는 2개의 R^9 로 임의적으로 치환된 5-원 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 특히, R^6 은 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 푸라닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴이며, 이들 각각은 1개의 R^9 로 임의적으로 치환되며, 여기서, R^9 는 존재하는 경우, 알킬, 아릴알킬, 시아노, 아릴, 알콕시카르보닐, 또는 할로이다. 더욱 특히, R^6 은

피라졸-1-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피롤-1-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 트리아졸-1-일, 트리아졸-4-일, 트리아졸-5-일, 테트라아졸-1-일, 또는 테트라아졸-5-일이며; 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환되며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, N-tert-부톡시카르보닐, 또는 클로로이다. 더욱 특히, R⁶는 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 트리아졸-4-일, 트리아졸-5-일, 또는 테트라아졸-5-일이며; 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환되며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, N-tert-부톡시카르보닐, 또는 클로로이다.

[0150]

구체에 G의 더욱 특이적 구체에 (G4)는 R⁶이 티엔일, 피롤릴, 푸라닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 테트라졸릴이며, 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물이며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, N-tert-부톡시카르보닐, 또는 클로로이다. 특히, R⁶는 티엔-2-일, 티엔-3-일, 피롤-2-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 이속사졸-4-일, 이미다졸-5-일, 트리아졸-5-일, 테트라아졸-5-일이며, 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환되며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, N-tert-부톡시카르보닐, 또는 클로로이다. 더욱 특히, R⁶는 티엔-2-일, 티엔-3-일, 5-시아노-티엔-2-일, 4-메틸-티엔-2-일, 4-메틸-티엔-3-일, 5-클로로-티엔-5-일, 5-페닐-티엔-2-일, 피롤-2-일, N-tert-부톡시카르보닐-피롤-2-일, N-메틸-피롤-2-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, N-벤질-피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 이속사졸-4-일, 이미다졸-5-일, 트리아졸-5-일, 테트라아졸-5-일이다.

[0151]

구체에 G의 더욱 특이적 구체에 (G5)는 R⁶이 티엔-2-일, 티엔-3-일, 피롤-2-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-5-일, 이속사졸-4-일, 이미다졸-5-일, 트리아졸-5-일, 또는 테트라아졸-5-일이며, 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환되며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, N-tert-부톡시카르보닐, 또는 클로로인 화학식 I의 화합물이다.

[0152]

구체에 G의 더욱 특이적 구체에 (G6)는 R⁶이 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 또는 벤조이속사졸릴이며, 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 특히, R⁶은 인돌-2-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 인돌-6-일, 인돌-7-일, 벤즈이미다졸-2-일, 벤즈이미다졸-4-일, 벤즈이미다졸-5-일, 벤즈이미다졸-6-일, 벤즈이미다졸-7-일, 벤조푸란-2-일, 벤조푸란-3-일, 벤조푸란-4-일, 벤조푸란-5-일, 벤조푸란-6-일, 벤조푸란-7-일, 벤즈옥사졸-2-일, 벤즈옥사졸-4-일, 벤즈옥사졸-5-일, 벤즈옥사졸-6-일, 벤즈옥사졸-7-일, 벤조이속사졸-3-일, 벤조이속사졸-4-일, 벤조이속사졸-5-일, 벤조이속사졸-6-일, 또는 벤조이속사졸-7-일이며; 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹로 임의적으로 치환된다. 더욱 특히, R⁶은 인돌-6-일이다.

[0153]

본 발명의 또 다른 구체에 (H)는 R¹이 수소, 임의적으로 치환된 알킬, 임의적으로 치환된 시클로알킬, 임의적으로 치환된 헤테로시클로알킬알킬, 또는 임의적으로 치환된 아릴알킬이며; X는 -NH-이며; R²는 수소 또는 알킬이며, 여기서, 알킬은 1 또는 2개의 R⁸ 기로 임의적으로 치환되며; R⁴는 알킬이며; R⁵는 수소이며; R⁶은 페닐 또는 헤테로아릴이며, 여기서, 페닐 및 헤테로아릴은 1, 2 또는 3개의 R⁹ 기로 임의적으로 치환되며; 각각의 R⁸는 존재하는 경우, 독립적으로 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 할로이며; 각각의 R⁹는 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 아릴알킬, 시아노, 아릴, 알콕시카르보닐, 또는 할로인 화학식 I의 화합물이다.

- [0154] 본 발명의 또 다른 구체예 (J)는 R⁶이 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 트리아졸-4-일, 트리아졸-5-일, 또는 테트라아졸-5-일이며; 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹로 임의적으로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- [0155] 본 발명의 또 다른 구체예 (K)는 R¹이 알킬 또는 시클로알킬이며; R⁴는 메틸이고; R⁶은 1 또는 2개의 R⁹ 기로 임의적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물이다. 특히, 각각의 R⁹는 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 아릴알킬, 시아노, 아릴, 알콕시카르보닐, 또는 할로이다. 특히, R⁶은 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-옥사디아졸-2-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 트리아졸-4-일, 트리아졸-5-일, 또는 테트라아졸-5-일이며; 이들 각각은 1개의 R⁹로 임의적으로 치환되며, 여기서, R⁹는 존재하는 경우, 메틸, 벤질, 시아노, 페닐, 또는 N-tert-부톡시카르보닐이다.
- [0156] 구체예 K의 더욱 특이적 구체예 (K1)은 R²가 수소인 화학식 I의 화합물이다.
- [0157] 구체예 K의 더욱 특이적 구체예 (K2)는 R²가 메틸 또는 에틸인 화학식 I의 화합물이다.
- [0158] 본 발명의 또 다른 구체예 (L)는 R¹은 알킬 또는 시클로알킬이며; R⁴는 메틸이고; R⁶은 1 또는 2개의 R⁹ 기로 임의적으로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 특히, 각각의 R⁹는 존재하는 경우, 독립적으로 할로, 알콕시, 또는 할로알킬이다.
- [0159] 본 발명의 또 다른 구체예 (M)은 R¹이 알킬 또는 시클로알킬이며; R⁴가 메틸이고; R²가 수소인 화학식 I의 화합물이다.
- [0160] 본 발명의 또 다른 구체예 (N)은 R¹이 알킬 또는 시클로알킬이며; R⁴는 메틸이고; R²는 임의적으로 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- [0161] 본 발명의 또 다른 구체예 (P)는 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 이의 약제 조성물을 인간에 투여하는 것을 포함하여, PI3K α 에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 받은 비조절, 이상 및/또는 원치않는 세포 활성화와 관련된 질환, 질병 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 화합물은 화학식 I의 화합물이다.
- [0162] 본 발명의 또 다른 구체예 (Q)는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물, 또는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 환자에 투여하는 것을 포함하여, 질환, 질병 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 상기 질환은 암이다. 특히, 암은 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 위암종, 아교모세포종, 간세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 흑색종, 난소암, 자궁경부암, 췌장 암, 전립선 암종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 갑상샘 암종이다. 더욱 특히, 암은 난소암, 자궁경부암, 유방암, 결장암, 직장암 또는 아교모세포종이다.
- [0163] 본 발명의 또 다른 구체예 (R)는 치료학적 유효량의 화학식 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물, 또는 치료학적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 환자에 투여하는 것을 포함하여, 질환, 질병 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 질환은 암이다. 더욱 특히, 암은 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 위암종, 아교모세포종, 간세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 흑색종, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 전립선 암종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 갑상샘 암종이다. 더욱 특히, 암은 난소암, 자궁경부암, 유방암, 결장암, 직장암 또는 아교모세포종이다.

- [0164] 본 발명의 또 다른 양태는 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 또는 이의 약제학적 조성물을 세포 또는 다수의 세포에 투여하는 것을 포함하여, 세포의 증식 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0165] 본 발명의 또 다른 양태는 예를 들어, PI3K α 에 결합하는 후보 제제를 스크리닝하는 방법에서 본 발명의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 단백질은 지지체에 결합되며, 본 발명의 화합물이 검정 (assay)에 첨가된다. 대안적으로, 본 발명의 화합물이 지지체에 결합되고, 단백질이 첨가된다. 얻고자 하는 신규 결합제중 후보 제제 부류로는 특이적 항체, 화학 라이브러리의 스크린에서 확인된 비천연 결합제, 펩티드 유사체 등을 포함한다. 특히, 인간 세포에 대해 독성이 낮은 후보 제제에 대한 스크리닝 검정이 유리하다. 라벨링된 시험관내 단백질-단백질 결합 검정, 전기 기동성 변화 분석 (EMSA), 단백질 결합에 대한 면역검정, 기능 검정 (포스포틸화 검정 등) 등을 포함한 많은 다양한 검정이 본 목적에 이용될 수 있다.
- [0166] 예를 들어, PI3K α 로의 후보 제제의 결합은 많은 방식으로 측정될 수 있다. 한 예로서, 후보 제제 (본 발명의 화합물)를 형광물 또는 방사성 잔기로 라벨링시키고, 결합을 직접 측정하는 것이다. 예를 들어, 이는 PI3K α 단백질 모두 또는 일부를 고품 지지체에 부착시키고, 라벨링된 제제 (예를 들어, 하나 이상의 원자가 검출가능한 동위원소로 대체된 본 발명의 화합물)를 첨가하고, 과량의 시제를 세척하고, 고품 지지체에 존재하는 라벨의 양을 측정함으로써 수행될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같은 다양한 차단 및 세척 단계가 이용될 수 있다.
- [0167] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "라벨링된"은 검출가능한 시그널 예를 들어, 방사성 동위원소, 형광 태그, 효소, 항체, 자성 입자와 같은 입자, 화학루미네스스 태그, 또는 특이적 결합 분자 등을 제공하는 화합물로 직접 및 간접적으로 라벨링시키는 것을 포함한다. 특이적 결합 분자는 쌍 예컨대, 바이오틴과 스트렙타비딘, 디그옥신과 안티디그옥신 등을 포함한다. 특이적 결합 부재에 있어서, 상보적 구성원이 상기 개략된 바와 같은 공지된 공정에 따라 검출하기 위해 제공되는 분자로 정상적으로 라벨링될 것이다. 라벨은 검출가능한 시그널을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있다.
- [0168] 일부 구체예에서, 성분중 단지 하나만 라벨링된다. 예를 들어, PI3K α 단백질은 ¹²⁵I로 또는 형광체로 티로신 위치에서 라벨링될 수 있다. 대안적으로, 하나 초과 성분은 예를 들어, 단백질에 있어서는 ¹²⁵I로 및 후보 제제에 있어서는 형광체를 사용하여 상이한 라벨로 라벨링될 수 있다.
- [0169] 본 발명의 화합물은 또한, 추가적인 약물 후보를 스크리닝하기 위한 경쟁인자로서 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "후보 생활성 제제" 또는 "약물 후보" 또는 이의 문법적 동의어는 생활성에 대해 시험될 임의의 분자 예를 들어, 단백질, 올리고펩티드, 소 유기 분자, 폴리사카라이드, 폴리뉴클라이드 등을 나타낸다. 이들은 핵산 서열 및 단백질 서열 둘 모두를 포함하여, 세포 증식 서열의 발현 또는 세포 증식 표현형을 직접적으로 또는 간접적으로 변형시킬 수 있다. 또 다른 경우, 세포 증식 단백질 결합 및/또는 활성의 변화를 스크리닝한다. 단백질 결합 또는 활성이 스크리닝되는 경우, 일부 구체예는 특정 단백질에 결합하는 것으로 이미 공지된 단백질이 제외된다. 본원에 기술된 예시적 구체예의 검정물은 내인성 천연 상태의 표적 단백질에 결합하지 않는 후보 제제로서, 본원에서는 "외인성" 제제로 불리는 제제를 포함한다. 일 구체예에서, 외인성 제제에 추가로 PI3K α 에 대한 항체는 제외된다.
- [0170] 후보 제제는 다양한 화학 부류를 포함할 수 있으나, 전형적으로 이들은 약 100 초과 내지 약 2,500 달톤 미만의 분자량을 갖는 유기 분자이다. 후보 제제는 단백질과 구조적으로 상호작용하는데 특히, 수소 결합 및 친지성 결합에 필요한 작용기를 포함하며, 전형적으로 적어도, 아민, 카르보닐, 히드록실, 에테르, 또는 카르복실기, 예를 들어, 적어도 2개의 화학 작용기를 포함한다. 후보 제제는 종종 하나 또는 그 초과 상기 작용기로 치환된 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 구조 및/또는 방향족 또는 다환방향족 구조를 포함한다. 후보 제제는 또한, 펩티드, 사카라이드, 지방산, 스테로이드, 퓨린, 피리미딘, 유도체, 구조적 유사체 또는 이의 조합을 포함하는 생분자중에 발견된다.
- [0171] 후보 제제는 합성 또는 천연 화합물 라이브러리를 포함하는 매우 다양한 공급원으로부터 취득된다. 예를 들어, 많은 수단이 무작위 올리고뉴클레오티드의 발현을 포함하여, 매우 다양한 유기 화합물 및 생분자의 불규칙적이고 직접적인 합성에 이용가능하다. 대안적으로, 박테리아, 진균, 식물 및 동물 추출물 형태의 천연 화합물 라이브러리가 이용가능하거나 용이하게 생성된다. 또한, 천연 또는 합성 라이브러리 및 화합물이 통상적인 화학적, 물리적 및 생화학적 수단을 통해 용이하게 개질된다. 공지된 약물학적 제제는 직접적이거나 불규칙적인 화학적 변형 예컨대, 아실화, 알킬화, 에스테르화, 아마이드화 처리되어 구조적 유사체가 생성될 수 있다.
- [0172] 한 예에서, 후보 제제의 결합은 경쟁적 결합 검정을 이용하여 측정된다. 본 예에서, 경쟁 인자는 PI3K α 에 결

합하는 것으로 공지된 결합 부분 예컨대, 항체, 펩티드, 결합 파트너, 리간드 등이다. 특정 환경하에, 후보 제제와 결합 부분간에 경쟁적 결합이 존재하며, 결합 부분이 후보 제제로 대체된다.

[0173] 일부 구체예에서, 후보 제제는 라벨링된다. 존재하는 경우, 후보 제제, 경쟁 인자, 또는 이 둘 모두는 먼저 결합을 허용하기에 충분한 시간 동안 PI3K α에 첨가된다. 최적 활성을 조정하는 임의의 온도 전형적으로, 4°C 내지 40°C에서 인큐베이션될 수 있다.

[0174] 인큐베이션 기간은 최적 활성에 대해 선택되며, 신속하고 높은 처리량의 스크리닝을 조정하는데 최적일 수 있다. 전형적으로, 0.1 내지 1시간이 충분하다. 과량의 시제는 일반적으로 제거되거나 세척된다. 제 2 성분이 첨가되고, 라벨링된 성분의 존재 또는 부재는 결합을 나타낸다.

[0175] 일 예에서, 경쟁 인자가 먼저 첨가된 후, 후보 제제가 첨가된다. 경쟁 인자의 대체는 후보 제제가 PI3K α에 결합하며, 따라서 PI3K α에 결합하여, PI3K α의 활성을 잠재적으로 조정할 수 있음을 나타낸다. 본 구체예에서, 한 성분이 라벨링될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 경쟁 인자가 라벨링되는 경우, 수용액중의 라벨의 존재는 후보 제제의 대체를 나타낸다. 대안적으로, 후보 제제가 라벨링되는 경우, 지지체상의 라벨의 존재가 대체를 시사한다.

[0176] 대안적인 구체예에서, 후보 제제가 먼저 첨가되고, 인큐베이션되고 세척되고, 경쟁인자가 그 뒤를 잇는다. 경쟁인자에 의한 결합의 부재는 후보 제제가 더 높은 친화도로 PI3K α에 결합한다는 것을 시사할 수 있다. 따라서, 후보 제제가 라벨링되는 경우, 경쟁 인자가 부족하게 결합된 지지체상의 라벨의 존재는 후보 제제가 PI3K α에 결합할 수 있음을 시사할 수 있다.

[0177] PI3K α의 결합 부위를 확인하는 것은 중요할 수 있다. 이것은 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 일 구체예에서, PI3K α가 후보 제제로 결합하는 것으로 확인되지만 하면, PI3K α는 분절화되거나 개질되고, 결합에 필수적인 성분을 확인하기 위해 검정이 반복된다.

[0178] 상기한 바와 같이 후보 제제를 PI3K α와 조합시키는 단계 및 PI3K α의 생물학적 활성에서의 변경을 측정하는 단계를 포함하여, PI3K α의 활성을 조절할 수 있는 후보 제제를 스크리닝함으로써 조절이 시험된다. 따라서, 이 구체예에서, 후보 제제는 결합되어야 하고 (이것이 반드시 필수적이지 않을 수 있더라도) 본원에서 정의된 바와 같은 이의 생물학적 또는 생화학적 활성을 변경시켜야 한다. 방법에는 세포 생존력, 형태 등에서의 변화에 대해 시험관내에서 스크리닝하는 방법 및 생체내에서 스크리닝하는 방법 모두가 포함된다.

[0179] 다르게는, 천연 PI3K α에 결합하나 개질된 PI3K α에는 결합할 수 없는 약물 후보를 확인하는데 다양한 스크리닝이 사용된다.

[0180] 포지티브 대조 및 네거티브 대조가 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 모든 대조 및 시험 샘플들은 통계학적으로 유의한 결과를 얻기 위해 적어도 3회 실시된다. 샘플의 인큐베이션은 제제를 단백질로 결합시키기에 충분한 시간 동안 이루어진다. 인큐베이션 후에, 샘플들이 비특이적으로 결합된 물질을 함유하지 않도록 세척하고, 결합된, 일반적으로는 표지된 제제의 양을 측정한다. 예를 들어, 방사선 표지가 사용되는 경우, 샘플들을 섬광 계수기에서 계수하여 결합된 화합물의 양을 측정할 수 있다.

[0181] 다양한 다른 시약이 스크리닝 검정에 포함될 수 있다. 여기에는 최적의 단백질-단백질 결합을 촉진시키고 및/또는 비특이적 또는 백그라운드 상호작용을 감소시키는데 사용될 수 있는 시약 예컨대, 염, 천연 단백질, 예를 들어 알부민, 세제 등이 포함된다. 다르게는 검정의 효율을 개선시키는 시제, 예컨대 프로테아제 억제제, 뉴클레아제 억제제, 항-미생물제 등이 사용될 수 있다. 성분의 혼합물이 요구되는 결합을 제공하는 임의 순서로 첨가될 수 있다.

[0182] 당업자는 특정의 결정화된 단백질-리간드 착물, 특히 PI3K α-리간드 착물, 및 이들의 상응하는 x선 구조 좌표가 본원에 기술된 키나아제의 생물학적 활성을 이해하는데 유용한 새로운 구조 정보를 밝히는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 상기 언급된 단백질의 중요한 구조적 특징, 특히 리간드 결합 부위의 형태가 키나아제의 임의적 조절제를 설계하거나 확인하는 방법에서 그리고 유사한 특징을 갖는 다른 단백질의 구조를 밝히는데 유용하다. 리간드 성분으로서 본 발명의 화합물을 갖는 그러한 단백질-리간드 착물이 본 발명의 일 양태를 구성한다.

[0183] 당업자는 적합한 x선 우량 결정 (quality crystal)이 키나아제에 결합하여 이의 활성을 조절할 수 있는 후보 제제를 확인하는 방법의 일부로서 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 그러한 방법은 하기 특징들에 의해 특성화될 수 있다: a) 적절한 컴퓨터 프로그램 내로 형태적으로 키나아제의 리간드 결합 도메인을 규정하는 정보 (예를

들어, 상기 기술된 바와 같은 적합한 x선 우량 결정으로부터 얻어진 x선 구조 좌표에 의해 정의된)를 도입하는 데, 상기 컴퓨터 프로그램에 의해 리간드 결합 도메인의 3차원 구조의 모델이 생성되며; b) 후보 제제의 3차원 구조의 모델을 컴퓨터 프로그램로 도입시키고, c) 후보 제제의 모델을 리간드 결합 도메인의 모델에 겹치고, d) 후보 제제 모델이 리간드 결합 도메인 내로 공간적으로 들어맞는지를 평가한다. 상기한 a 내지 d 특성은 반드시 상기 언급된 순서로만 수행되는 것은 아니다. 그러한 방법은 하기 과정을 추가로 수반할 수 있다: 3차원 구조의 모델을 사용하여 이론적인 약물 설계를 수행하고, 컴퓨터 모델링과 함께 효능있는 후보 제제를 선택.

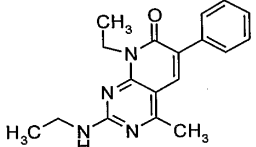
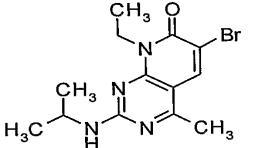

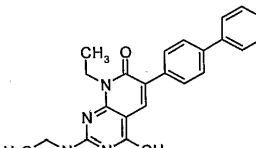
[0184] 또한, 당업자는 그러한 방법이 하기 과정을 추가로 수반할 수 있음을 이해할 것이다: 그렇게 결정된 후보 제제를 사용하여 키나아제 조절에 대한 생물학적 활성 검정에서 리간드 결합 영역 내로 공간적으로 들어맞추고, 상기 후보 제제가 검정에서 키나아제 활성을 조절하는지를 측정. 상기 방법은 또한 상기 기술된 것과 같은 키나아제 조절에 의해 치료가능한 질병을 앓고 있는 포유동물에게 키나아제 활성을 조절하도록 측정된 후보 제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0185] 또한, 당업자는 본 발명의 화합물이 시험 제제가 키나아제 리간드 결합 도메인을 포함하는 분자 또는 분자 착물에 결합하는 능력을 평가하는 방법에 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 상기 방법은 하기 특징들에 의해 특성화될 수 있다: a) 키나아제의 적합한 x선 우량 결정으로부터 얻어진 구조 좌표를 사용하여 키나아제 결합 포켓의 컴퓨터 모델을 형성시키고, b) 시험 제제와 결합 포켓의 컴퓨터 모델 사이의 핏팅 작업을 수행하도록 컴퓨터 알고리즘을 이용하며, c) 시험 제제와 결합 포켓의 컴퓨터 모델 사이의 연관성을 평가하기 위해 핏팅 작업의 결과를 분석.

[0186] **대표 화합물**

[0187] 화학식 I 및/또는 II의 대표 화합물이 하기 표시되어 있다. 이들 예는 단지 예시를 위한 것이며 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하지 않는다. 본 발명의 화합물은 국제 순수 및 응용 화학 협회 (International Union of Pure and Applied Chemistry), 국제 생화학 및 분자 생물학 협회 (International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) 및 케미컬 앱스트랙 서비스 (CAS: Chemical Abstracts Service)에 의해 동의된 명명 규칙의 체계적인 적용에 따라 명명된 것이다. 표 2 내지 15에서의 화합물은 ACD/랩스 명명 소프트웨어 8.00 릴리스, 제품 버전 8.08을 사용하여 명명되었다.

표 2

실시예	구조	명칭
1		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-페닐피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
2		6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-[(1-메틸에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
3		6-브로모-2-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
4		6-비페닐-4-일-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸 피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

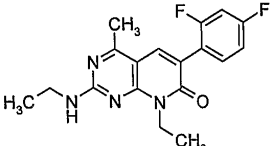
5		6-(2,4-디플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
---	---	---

표 3

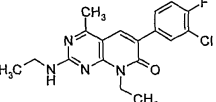
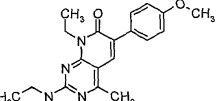
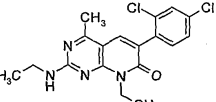
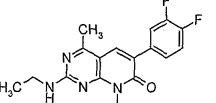
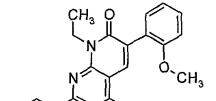
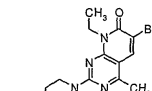
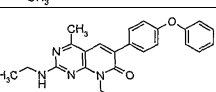
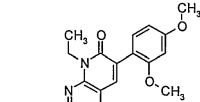
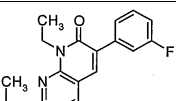
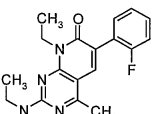
실시예	구조	명칭
6		6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
7		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[4-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
8		6-(2,4-디클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
9		6-(3,4-디플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
10		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[2-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
11		6-브로모-2-([3-(디에틸아미노)프로필]아미노)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
12		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[4-(페닐옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 4

실시예	구조	명칭
13		6-[2,4-비스(메틸옥시)페닐]-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
14		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(3-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
15		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(2-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0189]

[0190]

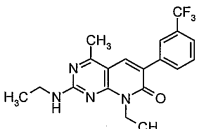
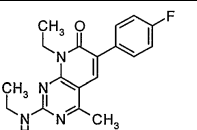
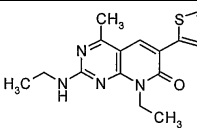
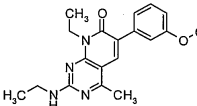
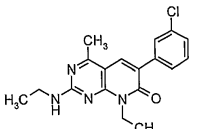
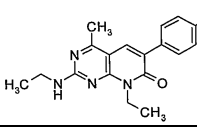
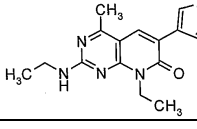
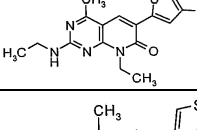
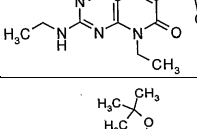
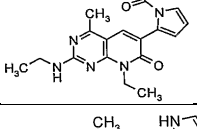
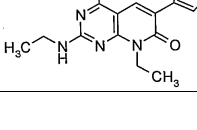
16		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
17		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
18		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
19		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[3-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 5

실시예	구조	명칭
20		6-(3-클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
21		6-(4-클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
22		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
23		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(4-메틸-2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
24		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(4-메틸-3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
25		1,1-디메틸에틸 2-[8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-일]-1H-피롤-1-카르복실레이트
26		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피롤-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0191]

표 6

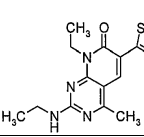
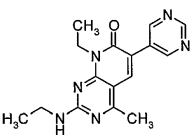
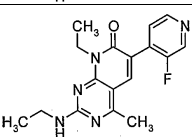
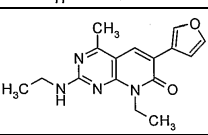
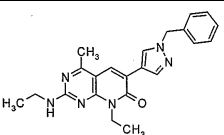
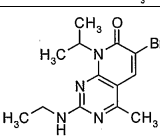
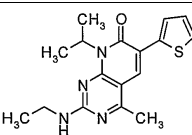
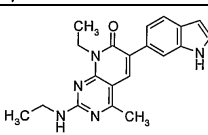
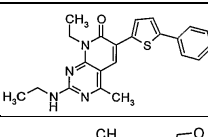
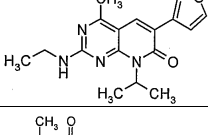
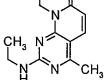
실시예	구조	명칭
27		6-(5-클로로-2-티에닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
28		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-피리딘-5-일피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
29		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
30		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-푸란-3-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
31		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[1-(페닐메틸)-1H-피라졸-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
32		6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
33		2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 7

실시예	구조	명칭
34		8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(1H-인돌-6-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
35		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(5-페닐-2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
36		2-(에틸아미노)-6-푸란-3-일-4-메틸-8-(1-메틸에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
37		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

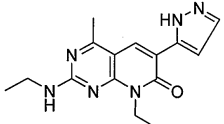
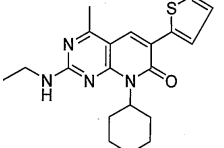
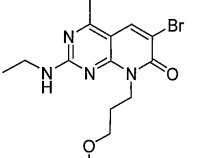
38		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
39		8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
40		6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-[3-(메틸옥시)프로필]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 8

[0194]

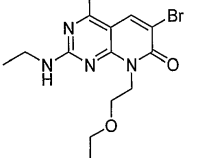
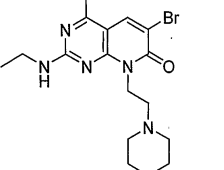
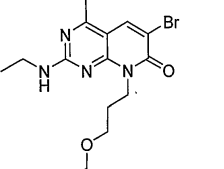
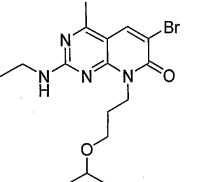
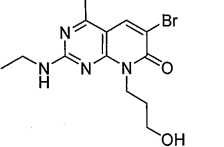
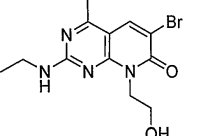
실시예	구조	명칭
41		6-브로모-2-(에틸아미노)-8-[2-(에틸옥시)에틸]-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
42		6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(2-피페리딘-1-일)에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
43		6-브로모-2-(에틸아미노)-8-[3-(에틸옥시)프로필]-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
44		6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-{3-[(1-메틸)에틸)옥시]프로필}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
45		6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(3-히드록시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
46		6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(2-히드록시에틸)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 9

실시예	구조	명칭
47		6-브로모-8-시클로프로필-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
48		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
49		6-브로모-8-시클로펜틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
50		8-시클로펜틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
51		2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
52		8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 10

실시예	구조	명칭
53		2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(1H-피라졸-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
54		8-시클로펜틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-1-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
55		8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
56		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
57		2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

58		8-에틸-4-메틸-2-(메틸아미노)-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
59		2-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 11

[0197]

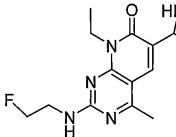
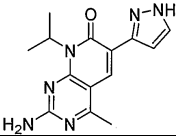
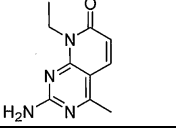
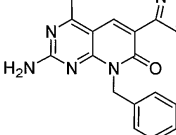
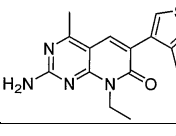
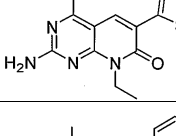
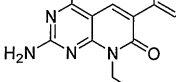
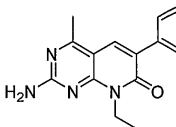
실시예	구조	명칭
60		8-에틸-2-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
61		2-아미노-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
62		2-아미노-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
63		2-아미노-4-메틸-8-(페닐메틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
64		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(4-메틸-3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
65		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
66		2-아미노-8-에틸-6-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 12

[0198]

실시예	구조	명칭
67		2-아미노-8-에틸-6-(3-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

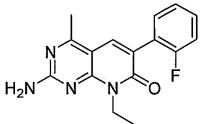
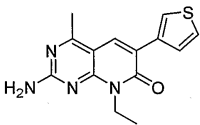
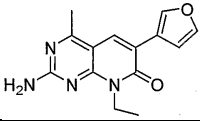
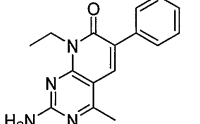
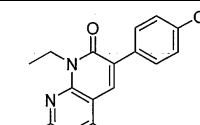
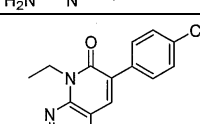
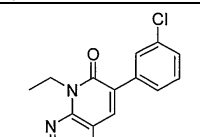
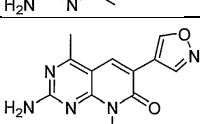
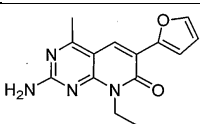
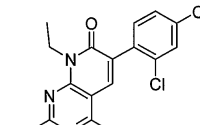
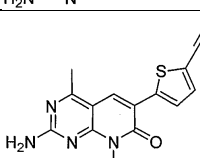
68		2-아미노-8-에틸-6-(2-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
69		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
70		2-아미노-8-에틸-6-푸란-3-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
71		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
72		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-[4-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
73		2-아미노-6-(4-클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 13

실시예	구조	명칭
74		2-아미노-6-(3-클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
75		2-아미노-8-에틸-6-이소자졸-4-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
76		2-아미노-8-에틸-6-푸란-2-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
77		2-아미노-6-(2,4-디클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
78		5-(2-아미노-8-에틸-4-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)티오옌-2-카보니트릴

[0199]

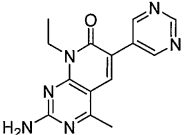
79		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-피리미딘-5-일피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
----	---	--

표 14

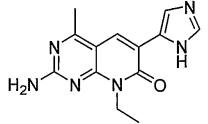
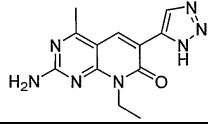
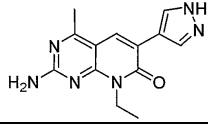
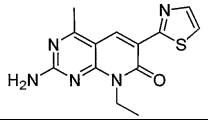
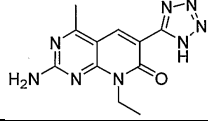
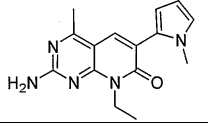
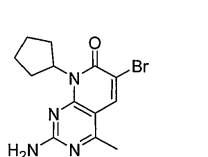
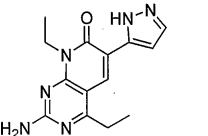
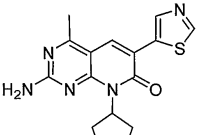
실시예	구조	명칭
80		2-아미노-8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
81		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
82		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-4-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
83		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
84		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-테트라아졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
85		2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1-메틸-1H-피롤-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
86		2-아미노-6-브로모-8-시클로펜틸-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

표 15

실시예	구조	명칭
87		2-아미노-4,8-디에틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온
88		2-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-6-(1,3-티아졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

[0200]

[0201]

- [0202] **일반적인 투여**
- [0203] 한 가지 특징으로, 본 발명은 본 발명에 따른 PI3K의 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 특징의 구체예에서, 투여는 특별히 경구 경로에 의할 수 있다. 순수한 형태 또는 적절한 약제학적 조성물로의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 어떠한 허용된 투여 방식 또는 유사한 이용을 제공하는 제제를 통해서 수행될 수 있다. 따라서, 투여는, 예를 들어, 경구, 비내, 비경구(정맥내, 근육내, 또는 피하), 국소, 경피, 질내, 방광내, 수조내 (intracisternally), 또는 직장내로, 고체, 반-고체, 동결건조된 분말, 또는 액체 용량형을 형태로, 예컨대, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 캡슐 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 또는 에어로졸 등, 특히, 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 용량형으로 이루어질 수 있다.
- [0204] 본 발명의 조성물은 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성제로서 본 발명의 화합물을 포함할 것이며, 또한, 담체 및 보조제 등을 포함할 수 있다.
- [0205] 보조제는 보존제, 습윤화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 방향제, 유화제 및 분산제를 포함한다. 미생물 작용의 억제는 다양한 항생 및 항균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부타놀, 페놀, 소르브산 등에 의해서 이루어질 수 있다. 등장화제, 예를 들어 설탕, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 요구될 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 달성될 수 있다.
- [0206] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 필요에 따라, 소량의 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, pH 완충제, 및 항산화제 등, 예컨대, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화된 히드록시톨루엔, 등을 함유할 수 있다.
- [0207] 제형의 선택은 다양한 인자, 예컨대, 약물 투여 방식(예, 경구 투여의 경우, 정제, 환제 또는 캡슐 형태의 제형) 및 약물의 생체이용성에 좌우된다. 최근, 생체이용성을 표면적을 증가시킴으로써, 즉, 입자 크기를 감소 시킴으로써 증가시킬 수 있는 원리에 근거할 때 불량한 생체이용성을 나타내는 약물에 대한 약제학적 제형이 특별히 개발되었다. 예를 들어, 미국특허 제4,107,288호는 활성물질이 가교된 거대분자 매트릭스상에 지지되는 10 내지 1,000nm 크기 범위의 입자를 지니는 약제학적 제형을 기재하고 있다. 미국특허 제5,145,684호는 약물이 표면 개질제의 존재하에 나노입자(400nm의 평균 입자 크기)로 분쇄되고 액체 매질에 분산되어 현저하게 높은 생체이용성을 나타내는 약제학적 제형을 수득하는 약제학적 제형의 생산을 기재하고 있다.
- [0208] 비경구 투여에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용되는 무균의 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 및 무균의 주사 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성되는 무균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 글리세롤 등), 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브 오일) 및 주사 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅제, 예컨대, 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 있어서의 요구된 입자 크기를 유지시킴으로써 및 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.
- [0209] 한 가지 특징의 투여 경로는 치료하고자 하는 질환의 증증도에 따라서 조절될 수 있는 통상의 일일 용량 섭생을 이용한 경구투여이다.
- [0210] 경구투여를 위한 고체 용량형은 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 용량형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성의 통상의 부형제(또는 담체), 예컨대, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 셀룰로오스 유도체, 전분, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아검, (c) 습윤제, 예컨대, 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대, 한천(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 복합 실리케이트 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예를 들어, 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대, 사차 암모늄 화합물, (g) 습윤화제, 예컨대, 세틸 알코올, 및 글리세롤 모노스테아레이트, 및 마그네슘 스테아레이트 등, (h) 흡착제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예컨대, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 용량형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0211] 상기된 바와 같은 고체 용량형은 코팅 및 셸(shell), 예컨대, 장용피 및 본 기술분야에 공지된 그 밖의 것들과 함께 제조될 수 있다. 이러한 고체 용량형은 진정제(pacifying agent)를 함유할 수 있으며, 또한 지연된 방식으로 장관의 특징의 부위에서 활성 화합물 또는 화합물들을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내

장 조성의 예로는 폴리머 물질 및 왁스가 있다. 활성 화합물은 또한, 적절한 경우의 하나 이상의 상기 부형제와 함께, 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

- [0212] 경구 투여를 위한 액체 용량형은 약제학적으로 허용되는 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엑릭시르를 포함한다. 그러한 용량형은, 예를 들어, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 임의의 약제학적 보조제를 담체, 예컨대, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 및 에탄올 등; 가용화제 및 유허화제, 예컨대, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드; 오일, 특히, 면화씨유, 땅콩유, 옥수수 검 오일, 올리브 오일, 카스터 오일 및 참기름, 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이들 물질의 혼합물 등에 용해시키거나 분산시켜 용액 또는 현탁액을 형성시킴으로써 제조된다.
- [0213] 현탁액은, 활성 화합물 외에, 현탁화제, 예를 들어, 에톡시화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미소결정상 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.
- [0214] 직장 투여를 위한 조성물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 예를 들어 일반적인 온도에서는 고체이지만 체온 및 그 전의 온도에서의 액체이어서, 적합한 체강에서 용용되어 그 체강에 활성 성분을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 좌제용 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.
- [0215] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 용량형은 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 생리학적으로 허용되는 담체 및 요구될 수 있는 보존제, 완충제, 또는 추진제와 무균 조건하에 혼합된다. 안과용 제형, 안연고, 분말 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다.
- [0216] 압축 가스가 사용되어 본 발명의 화합물을 에어로졸 형태로 분산시킬 수 있다. 본 목적에 적합한 불활성 가스는 질소, 이산화탄소, 등이다.
- [0217] 일반적으로, 의도한 투여 방식에 따라서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 약 1중량% 내지 약 99중량%의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 99중량% 내지 1 중량%의 적합한 약제학적 부형제를 함유할 것이다. 한 가지 예로서, 조성물은 약 5중량% 내지 약 75중량%의 본 발명의 화합물(들), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 나머지 양의 적합한 약제학적 부형제와 함께 함유할 것이다.
- [0218] 그러한 용량형을 제조하는 실질적인 방법은 본 기술분야의 전문가에게는 공지되어 있거나 자명할 것이다[참조예: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)]. 투여되는 조성물은, 어떠한 경우이든, 본원에 교시에 따라서 질환상태의 치료를 위한 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유할 것이다.
- [0219] 본 발명의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 치료학적 유효량으로 투여되며, 그러한 양은 사용된 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식사, 투여 방식 및 시간, 배설율, 약물 조합, 특성의 질환-상태의 중증도, 및 치료 진행중인 숙주를 포함한 다양한 인자에 따라서 변화될 것이다. 본 발명의 화합물은 일일 약 0.1 내지 약 1,000mg 범위의 용량 수준으로 환자에게 투여될 수 있다. 체중 약 70kg의 표준 사람 성인의 경우에, 일일 약 0.01 내지 약 100mg/체중 kg의 범위의 용량이 일예가 된다. 그러나, 사용되는 특성의 용량은 변할 수 있다. 예를 들어, 용량은 환자의 요구, 치료하고자 하는 상태의 중증도, 및 사용된 화합물의 약리학적 활성을 포함한 다수의 인자에 좌우될 수 있다. 특성의 환자를 위한 최적의 용량에 대한 결정은 본 기술분야에 전문가에게는 공지되어 있다.
- [0220] 고정된 용량으로 제형화되는 경우, 이러한 조합 생성물은 상기 기술된 용량 범위내로 본 발명의 화합물을 사용하고, 상기 허용된 용량 범위내로 기타 약제학적 활성 제제(들)을 사용한다. 조합 제형이 적절하지 않은 경우, 대안적으로, 본 발명의 화합물과 공지된 약제학적으로 허용되는 제제(들)이 연속적으로 사용될 수 있다.
- [0221] 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 대표적인 약제학적 제형이 이하 약제학적 조성물의 예에 기재되어 있다.
- [0222] **유용성**
- [0223] 본 발명의 특성의 화합물은 생물학적 실시예 1에 기재된 검정을 이용함으로써 시험되었으며 PI3K 억제제인 것으로 측정되었다. 이와 같이 화학식(I)의 화합물은 PI3K 활성이 질환의 병인 및/또는 증상에 기여하는 질환, 특히

암을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, PI3K 활성이 병인 및/또는 증상에 기여하는 암에는 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 위암종, 아교모세포종, 간세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 흑색종, 난소암, 자궁경부암, 췌장암, 전립선 암종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 또는 갑상샘 암종이 포함된다.

[0224] PI3K 활성 및 화합물에 의한 이의 억제를 측정하는 적합한 시험관내 검정이 공지되어 있다. PI3K 활성을 측정하는 시험관내 검정의 추가의 상세사항에 대해서는, 이하 생물학적 실시예의 실시예 1을 참조할 수 있다. 본 기술 분야에 개시된 것뿐만 아니라 본원에 개시된 실시예에 따르면, 본 기술분야의 전문가라면 본 발명의 화합물의 억제 활성을 측정할 수 있다.

[0225] 암 치료에서의 실험과내 효율을 측정하는 검정은 당해분야에 공지되어 있다. 또한, 세포 기재 종양 모델은 이하 생물학적 실시예, 실시예 2, 3 및 4에 기술되어 있다.

[0226] 암에 대한 적합한 생체내 모델은 당업자에게 공지되어 있다. 전립선 샘암종, 교모세포종, 폐 암종 및 흑색종에 대한 생체내 모델에 대한 추가적인 상세한 사항은 이하 생물학적 실시예 5, 6, 7, 8, 9 및 10를 참조할 수 있다.

[0227] **일반적 합성**

[0228] 본 발명의 화합물은 이하 기재된 합성 과정에 의해서 제조될 수 있다. 이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발물질 및 시약은 시판 공급자, 예컨대, 알드리히 케미컬 컴파니(Aldrich Chemical Co. : Milwaukee, Wis.) 또는 바켄(Bachem : Torrance, Calif.)로부터 얻을 수 있거나, 참고문헌, 예컨대, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 기재된 방법에 따라서 본 기술분야의 전문가에게는 공지된 방법에 의해서 제조된다. 이러한 방법은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법의 예이며, 이들 방법에 대한 다양한 변화가 있을 수 있으며 본원에 참조된 기술분야의 전문가에게 제안될 것이다. 출발물질과 반응의 중간체는, 요구되는 경우, 이로 한정되는 것은 아니지만 여과, 증류, 결정화, 및 크로마토그래피 등을 포함한 통상의 기술을 이용함으로써 분리되고 정제될 수 있다. 그러한 물질은 물리적인 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함한 통상의 수단을 이용함으로써 특정화될 수 있다.

[0229] 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 대기압에서 및 약 -78°C 내지 약 150°C, 더욱 특히, 약 0°C 내지 약 125°C의 온도범위, 가장 바람직하게는 대체로 실온(또는 주위온도), 예를 들어, 약 20°C에서 수행된다. 달리 명시되지 않는한(수소화의 경우에서와 같이), 모든 반응은 질소 대기하에서 수행된다.

[0230] 전구약물은 본 기술분야의 전문가에게는 공지된 기술에 의해서 제조될 수 있다. 이들 기술은 일반적으로 주어진 화합물에서 적절한 작용기를 변화시킨다. 이들 변화된 작용기는 통상의 조작, 또는 생체내에서 본래의 작용기를 재생시킨다. 본 발명의 화합물의 아미드 및 에스테르가 통상의 방법에 따라서 제조될 수 있다. 전구약물의 전체적인 설명은 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," VoI 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 기재되어 있으며, 본원에서는 상기 두 문헌을 참고로 포함한다.

[0231] 본 발명의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 그들의 구조에 비대칭 탄소원자 또는 사차화된 질소원자를 지닐 수 있다. 본원에 기재된 합성법을 통해서 제조될 수 있는 화학식(I)의 화합물은 단일 입체이성질체, 라세미체, 및 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 화합물은 또한 기하 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 모든 단일 입체이성질체, 라세미체 및 이들의 혼합물, 및 기하이성질체가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물의 일부는 토토머로 존재할 수 있다. 예를 들어, 케톤 또는 알데하이드가 존재하는 경우, 분자는 엔올 형태로 존재할 수 있으며; 아미드가 존재하는 경우, 분자는 이미드산으로 존재할 수 있고; 엔아민이 존재하는 경우, 분자는 이민으로 존재할 수 있다. 그러한 모든 토토머가 본 발명의 범위내에 있다. 특히, 이미다졸-5-일 및 피라졸-5-일 각각은 또한, 이들 각각의 토토머 형태 이미다졸-4-일 및 피라졸-3-일로 존재할 수 있다. 어떠한 구조 또는 어떠한 용어가 사용되는지에 무관하게, 각각의 토토머는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0232] 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물의 N-산화물 유도체 및 보호된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 화학식(I)의

화합물이 산화 가능한 질소원자를 함유하는 경우, 질소원자는 본 기술분야에 공지된 방법에 의해서 N-산화물로 전환될 수 있다. 화학식(I)의 화합물이 기, 예컨대, 히드록시, 카르복시, 티올, 또는 질소원자(들)을 함유하는 어떠한 기를 함유하는 경우, 이들 기는 적합한 "보호기" 또는 "보호성기"로 보호될 수 있다. 적합한 보호성기에 대한 포괄적인 목록은 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1991]에 기재되어 있으며, 본원에서는 상기 문헌을 참고로 포함한다. 화학식(I)의 화합물의 보호된 유도체는 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

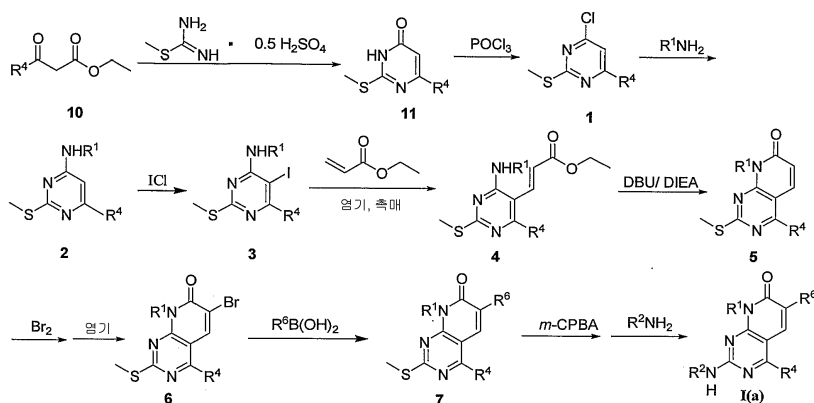
[0233] 입체이성질체의 라세미 혼합물 또는 비-라세미 혼합물로부터 단일의 입체이성질체를 제조 및/또는 분리 및 단리하는 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성 단위체 (synthon) 또는 키랄 시약을 사용함으로써 제조되거나 통상의 기술을 이용함으로써 분리될 수 있다. 거울상 이성질체(R- 및 S-이성질체)는 본 기술분야의 전문가에게는 공지된 방법, 예를 들어, 결정화에 의해서 분리될 수 있는, 예를 들어, 부분입체이성질체 염 또는 착물의 형성; 예를 들어, 결정화에 의해서 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성, 하나의 거울상이성질체와 거울상이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응, 예를 들어, 효소 산화 또는 환원, 이에 이어진 변형된 및 변형되지 않은 거울상이성질체의 분리; 또는 키랄 환경에서, 예를 들어, 키랄 지지체, 예컨대, 결합된 키랄 리간드가 있는 실리카상에서 또는 키랄 용매의 존재하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해서 분리될 수 있다. 목적하는 거울상이성질체가 상기된 분리 과정중 하나에 의해서 또 다른 화학적 형태로 변환되는 경우, 목적하는 거울상 형태를 얻기 위한 추가의 단계가 요구될 수 있음을 인지할 수 있을 것이다. 대안적으로는, 특정의 거울상이성질체는 광학활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용함으로써 비대칭 합성법으로 합성되거나 비대칭 변환에 의해서 하나의 거울상이성질체를 다른 거울상이성질체로 전환시킴으로써 합성될 수 있다. 특정의 거울상이성질체로 농축된 거울상이성질체의 혼합물의 경우에, 주된 성분 거울상이성질체는 재결정에 의해서 추가로 농축(수율에서의 부수적인 손실과 함께)될 수 있다.

[0234] 또한, 본 발명의 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 및 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명의 목적상 비용매화된 형태와 등가인 것으로 여겨진다.

[0235] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 화학 반응은 당업자에게 공지되어 있다. 실제로, 본 발명의 제조하는데 하나 초과된 공정이 존재할 수 있다. 특정 예로서, 문헌 [M.Barvian et al., J.Med.Chem. 2000, 43, 4606-4616; S.N. VanderWei et al. J.Med. Chem. 2005, 48, 2371-2387; P.L. Toogood et al. J.Med.Chem. 2005, 48, 2388-2406; J.Kaspavec et al. Tetrahedron Letters 2003, 44, 4567-4570] 및 여기에 인용된 문헌을 참조하길 바란다. 또한, 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌 [U.S. Pre-rant publication US2004/0009993 A1 (M.Angiolini et al.)] 및 여기에 인용된 문헌을 참고하길 바란다. 하기 예를 예시일 뿐이며 본 발명을 제한하지 않는다. 본원에 언급된 모든 문헌은 그 전체가 본원에 참조되었다.

[0236] R¹이 임의적으로 치환된 알킬이며, R²는 수소 또는 임의적으로 치환된 알킬이고, R⁴는 메틸 또는 에틸이고, R⁶은 페닐 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹ 기 (본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)에 의해 임의적으로 치환되며, R⁹는 수소인 본 발명의 화합물이 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



[0237]

[0238] 물과 같은 용매중의 시중에서 입수가 가능한 2-메틸-2-티오슈도우레아 설페이트 용액에 염기 예컨대, 탄산 나트륨 및 화학식 10의 중간체를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 또는 더 짧은 시간 동안 교반하였다. 중화 후, 화합물 11을 여과를 통해 수집하고, 진공하에 건조시켰다. 그 후, 화합물 11을 POCl₃로 처리하고, 반응물을 약 2h 동안 가열하여 환류시킨 후, 진공하에 농축 건조시켰다. 화합물 1은 추가의 정제없이 다음 반응에 직접 사용될 수 있다.

[0239] 화학식 2의 중간체는 용매 예컨대, 물중에서 화학식 1의 중간체를 일차 아민 R¹NH₂와 가열하면서 반응시킴으로써 제조된다. 그 후, 화합물 2를 용매 예컨대, 메탄올중에서 요오드 모노클로라이드로 약 0°C하에 처리하고, 화합물 3의 생성이 완료될 때 까지 반응에 필요한 만큼 대략 밤새 또는 그 보다 짧은 시간 동안 반응시켰다. 완료 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하였다. 그 후, 중간체 3을 용매 예컨대, DMA중에서 염기 예컨대, 트리에틸아민의 존재하에 및 촉매 예컨대, Pd(OAc)₂, 및 (+)BINAP의 존재하에 에틸 아크릴레이트와 반응시켰다. 반응물을 약 100°C 까지 가열시키고, 화합물 4의 생성이 완료될 때 까지 반응에 필요한 만큼 대략 밤새 또는 그 보다 짧은 시간 동안 반응시켰다. 그 후, 화합물 4를 칼럼 크로마토그래피에 의해 선택적으로 정제하였다.

[0240] 화합물 4를 실온하에 염기 예컨대, DIPEA의 존재하여 DBU로 처리함으로써 화합물 5를 제조하였다. 그 후, 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 약 15h 동안 반응시켰다. 용매 증발 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하고 여과에 의해 수집하여 화합물 5를 수득하였다.

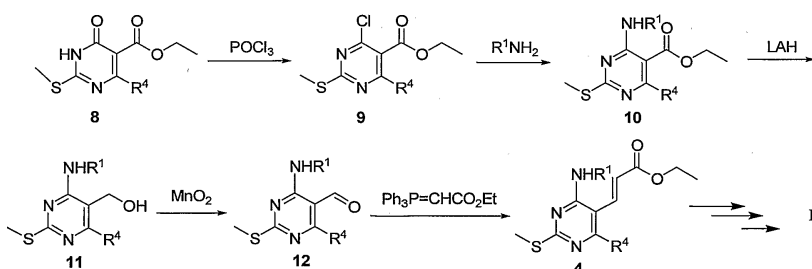
[0241] 화합물 6은 화합물 5를 실온에서 용매 예컨대, DCM중에서 브롬화제 예컨대, Br₂와 반응시킴으로써 제조하였다. 그 후, 반응 혼합물을 대략 밤새 교반하였다. 생성물을 여과한 후, 용매 예컨대, DCM중에 현탁시키고, 염기 예컨대, 트리에틸아민으로 처리하였다. 그 후, 혼합물을 물로 세척하고, 건조제 예컨대, Na₂SO₄로 건조시켜 화합물 6을 수득하였다.

[0242] 그 후, 화합물 6을 화학식 R⁶B(OH)₂의 붕산 (또는 에스테르)과 용매(들) 예컨대, DME-H₂O 혼합물중에서 촉매 예컨대, Pd(dpppf) 및 염기 예컨대, 트리에틸아민의 존재하에 실온에서 반응시켜, 수즈키 결합을 수행하였다. 반응 혼합물을 약 4h 동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트로 분할하였다. 분리 후, 유기층을 건조제 예컨대, Na₂SO₄로 건조시켜 화합물 7을 수득하였다.

[0243] 그 후, 화합물 7의 메틸티오 기를 용매 예컨대, DCM중에서 실온하에 m-CPBA로 산화시킨 후, 약 4h 동안 교반하였다. 감압하에 용매 제거 후, 생성물을 용매 예컨대, 디옥산중의 화학식 R²NH₂의 아민으로 처리하고, 실온에서 대략 밤새 교반하여 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

[0244] 대안적으로, R¹이 임의적으로 치환된 알킬이며, R⁴가 메틸 또는 에틸이며, R⁶이 페닐 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R⁹ 기 (본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)로 임의적으로 치환되며, R²가 수소인 본 발명의 화합물이 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

반응식 2



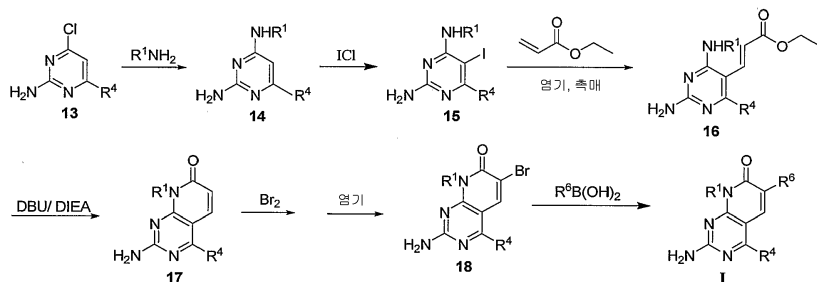
[0245]

[0246] 화학식 9의 중간체는 화학식 8의 중간체를 순수한 POCl₃과 반응시키고, 가열함으로써 제조하였다. 그 후, 화합물 9를 용매 예컨대, 물 또는 THF 및 트리에틸 아민중에서 일차 아민 R¹NH₂로 0°C하에 처리하여 화합물 10을 형성시켰다. 감압하에 용매 제거 후, 중간체 10을 용매 예컨대, THF중에서 0°C하에 리튬 알루미늄 히드라이드와 반응시켰다. 퀀칭 및 수성 작업 후, 용매를 제거하여 추가의 정제 없이 결정체 11을 제공하였다. 화합물 11을

용매 예컨대, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름중에서 이산화 망간 (II)로 실온에서 처리하고, 여과하고 용매 제거하여 알데히드 12를 제공하였다. 알데히드 12와의 위티그 반응에 환류 THF중의 (카르복시메톡시메틸렌)트리페닐포스포란을 사용하고, 공통의 중간체 4를 제공하였다. 그 후, 중간체 4를 사용하여 반응식 1에 기술된 공정을 이용하여 화학식 I의 화합물을 제조하였다.

[0247] R^1 이 임의적으로 치환된 알킬이며, R^4 는 메틸 또는 에틸이며, R^6 은 페닐 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기 (본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)로 임의적으로 치환되며, R^2 가 수소인 본 발명의 화합물이 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

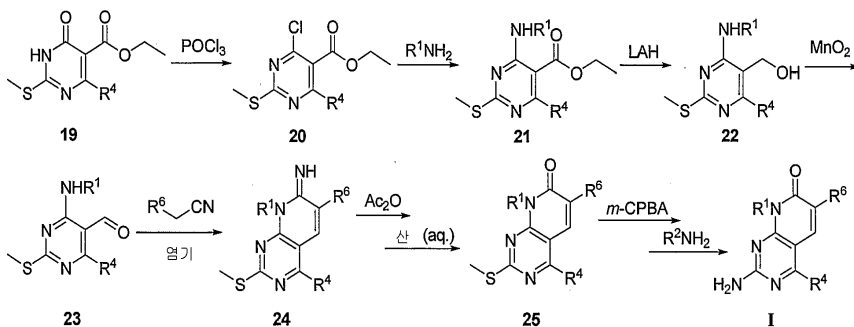
반응식 3



[0248] [0249] 화학식 14의 중간체는 화학식 13의 중간체를 용매 예컨대, 물중에서 가열하면서 일차 아민 R^1NH_2 과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 그 후, 화합물 14를 용매 예컨대, 메탄올중에서 약 0°C에서 요오드 모노클로라이드로 처리하고, 화합물 15의 생성이 완료될 때 까지 반응에 필요한 만큼 대략 밤새 또는 그 보다 짧은 시간 동안 반응시켰다. 완료 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하였다. 그 후, 중간체 15를 용매 예컨대, DMA중에서 염기 예컨대, 트리에틸아민의 존재하에 및 촉매 예컨대, $Pd(OAc)_2$, 및 (+)BINAP의 존재하에 에틸 아크릴레이트와 반응시켰다. 반응물을 약 100°C 까지 가열시키고, 화합물 16의 생성이 완료될 때 까지 반응에 필요한 만큼 대략 밤새 또는 그 보다 짧은 시간 동안 반응시켰다. 그 후, 화합물 16을 칼럼 크로마토그래피에 의해 선택적으로 정제하였다. 그 후, 화학식 I의 화합물이 반응식 I에 기술된 것과 동일한 반응 조건을 이용하여 (화합물 4로부터 화합물 5를 제조하는 시점에서 출발하여), 화합물 16으로부터 제조될 수 있다.

[0250] R^1 이 임의적으로 치환된 알킬이며, R^4 가 메틸 또는 에틸이며, R^6 이 페닐 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^9 기 (본 발명의 요약에 정의된 바와 같음)로 임의적으로 치환되며, R^2 가 수소인 본 발명의 화합물이 반응식 4에 따라 제조될 수 있다.

반응식 4



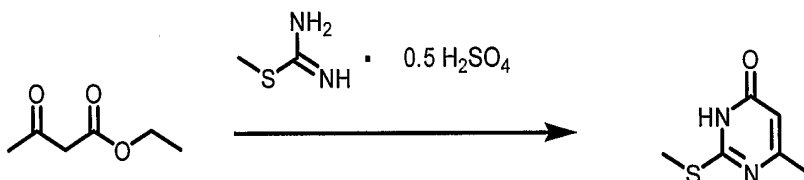
[0251] [0252] 화학식 20의 중간체는 화학식 19의 중간체를 순수한 $POCl_3$ 과 반응시키고, 가열함으로써 제조하였다. 그 후, 화합물 20을 용매 예컨대, 물 및 THF 및 트리에틸 아민중에서 일차 아민 R^1NH_2 로 0°C하에 처리하여 화합물 21을 형성시켰다. 감압하에 용매 제거 후, 중간체 21을 용매 예컨대, THF중에서 0°C하에 리튬 알루미늄 히드라이드와 반응시켰다. 퀀칭 및 수성 작업 후, 용매를 제거하여 추가의 정제 없이 결정체 22을 제공하였다. 화합물 22을 용매 예컨대, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름중에서 이산화 망간 (II)로 실온에서 처리하고, 여과하고 용매

제거하여 알데히드 23을 제공하였다. 화합물 23 및 아릴아세토니트릴과 염기 예컨대, 탄산칼륨 또는 수산화나트륨의 존재하에 프로톤 용매중에서 노베나겔형 촉합시켜 고리화된 이민 24를 제공하였다. 이민을 아세트산 무수물로 아세틸화시킨 후, 수성 산의 존재하에 가수분해하고 가열하여 화합물 25를 제공하였다. 이어서, 화합물 25를 실온에서 m-CPBA에 의해 상응하는 설폰으로 산화시키고, 암모늄을 대체시켜 화학식 I의 화합물을 제공하였다.

[0253] **합성예**

[0254] **실시예 1**

[0255] 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



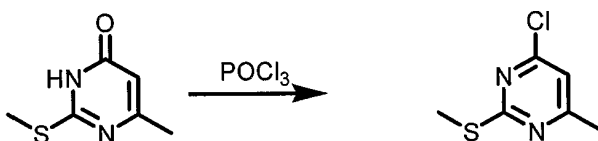
[0256]

[0257] 물 (100mL)중의 2-메틸-2-티오슈도우레아 설페이트 (알드리히, 58.74 g, 0.422 mol) 용액에 탄산나트륨 (81.44 g, 0.768 mol) 및 에틸 아세토아세테이트 (50 g, 0.384 mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. pH = 8로 중화시킨 후, 고형물을 여과를 통해 수집하고, 진공하에 밤새 건조시켜 6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4(3H)-온 (57.2 g, 95% 수율)의 생성물을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.47 (bs, 1H), 5.96 (bs,

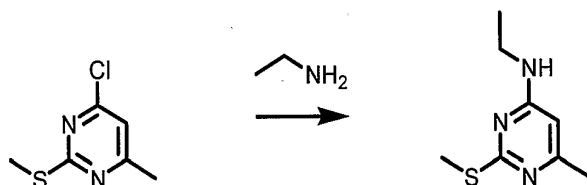
[0258]

1H), 2.47(s, 3H), 2.17 (s, 3H).



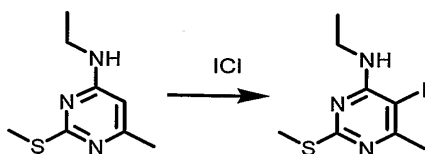
[0259]

[0260] 6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4(3H)-온 (19 g, 121.6 mmol)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 POCl₃ (30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2h 동안 가열 환류시키고, 회전 증발기에서 농축 건조시켰다. 미정제 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘을 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다.



[0261]

[0262] 상기로부터의 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘에 30 mL의 물중의 70% 에틸아민 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 3h 동안 가열하였다. 완료 후, 과량의 에틸아민을 진공하에 회전 증발기에서 증발시켰다. 고형물을 여과하고, 진공하에 건조시켜 N-에틸-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (20 g, 90% 수율)을 제공하였다.



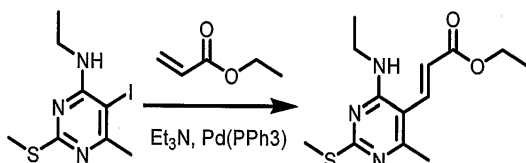
[0263]

[0264] 메탄올중의 N-에틸-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (20 g, 121.6 mmol) 용액에 요오드 모노클로라이드 (26.58 g, 163.7 mmol)를 소량 나누어서 0°C하에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매

증발 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하였다. 생성물 N-에틸-5-요오도-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (25.2 g, 75% 수율)을 여과에 의해 수집하였다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 5.37 (bs, 1H), 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



[0265]

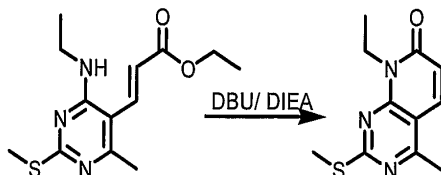
[0266]

DMA (260 mL)중의 N-에틸-5-요오도-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (25.2 g, 81.48 mmol) 용액에 에틸 아크릴레이트 (12.23 g, 122.2 mmol), Pd(OAc)₂ (3.65 g, 16.25 mmol), (+)BINAP 및 트리에틸 아민 (24.68 g, 244.4 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 100°C로 가열하고 밤새 반응시켰다. 용매 증발 후, 잔류물을 물로 희석시키고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성물 (E)-에틸-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아크릴레이트 (16.8 g, 73% 수율)를 용리제로서 헥산중의 6-8% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 16.4Hz, 1H),

6.20 (d, J = 16.4Hz, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.28(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



[0267]

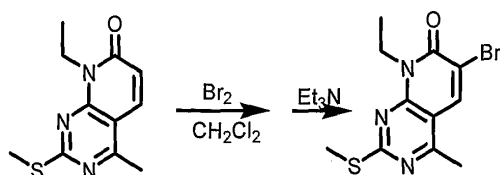
[0268]

DIPEA중의 (E)-에틸-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아크릴레이트 (16.8 g, 59.8 mmol) 용액에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 18.21 g, 119.6 mmol)을 실온하에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 15h 동안 반응시켰다. 용매의 증발 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하였다. 생성물 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (10.77 g, 77% 수율)을 여과에 의해 수집하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.5(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.33

(t, J = 7.2 Hz, 3H).



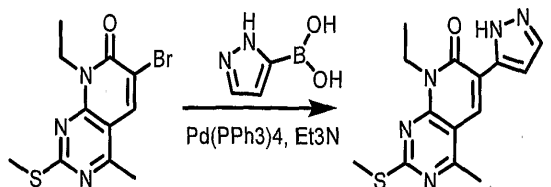
[0269]

[0270]

DCM중의 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (6.31 g, 26.84 mmol) 용액에 Br₂ (4.79 g, 29.52 mmol)를 실온하에 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온하에 밤새 교반하였다. 여과 후, 고형물을

DCM (100 mL)중에 현탁시키고, 트리에틸아민 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 생성물 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (6.96 g, 83 % 수율)을 DCM의 증발 후 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2Hz, 3H).

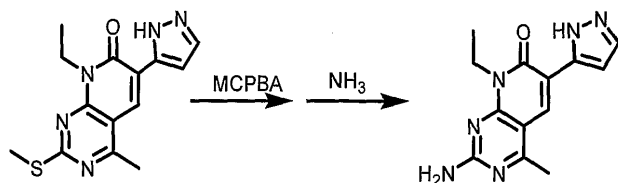


[0271]

[0272]

DME-H₂O (10:1 11 mL)중의 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.765 g, 2.43 mmol) 용액에 1H-피라졸-5-일붕산 (Frontier, 0.408 g, 3.65 mmol), CH₂Cl₂와의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착물 (Pd(dppf), 0.198 g, 0.243 mmol) 및 트리에틸아민 (0.736 g, 7.29 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 4h 동안 반응시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트로 분할하였다. 분리 후, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 생성물 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)-6-(1H-피라졸-5-일)피리도 [2,3-d] 피리미딘-7 (8H)-온 (0.567 g, 77% 수율)을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.3 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82-7.07 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H).



[0273]

[0274]

DCM (2 mL)중의 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.123 g, 0.41mmol) 용액에 MCPBA (0.176 g, 77%, 0.785 mmol)를 소량 나누어서 실온하에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 4h 동안 교반하였다. DCM의 증발 후, 디옥산 (1 mL) 및 액체 암모니아 (1 mL)를 유입시켰다. 반응을 실온에서 밤새 교반시켰다. 생성물 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (50.4 mg)을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2Hz, 3H); C₁₃H₁₄N₆O MS (EI) : 271.3 (MH⁺).

[0275]

[0276]

동일하거나 유사한 합성 기법으로 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0277] 실시예 1a. 2-(아미노)-8-에틸-4-에틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 7.20$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI): 285.2 (MH^+).

[0278]

[0279] 실시예 1b. 8-에틸-4-메틸-2-(메틸아미노)-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.39 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (bs, 3H), 1.33 (bs, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI): 285.3 (MH^+).

[0280]

[0281] 실시예 1c. 8-에틸-2-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.34 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.90 (bs, 1H), 4.60 (dt, $J = 5.2, 2.2$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.78 (dt, $J = 5.2, 2.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$ MS (EI): 317.3 (MH^+).

[0282]

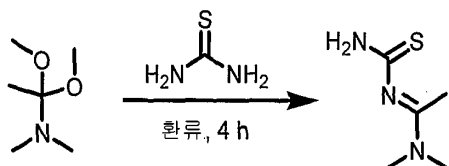
[0283] 실시예 1d. 2-아미노-8-시클로펜틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.01 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI): 311.8 (M+H).

[0284]

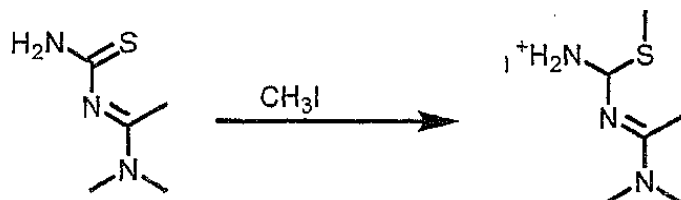
[0285] 중간체 1

[0286] (E)-에틸-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아크릴레이트에 대한 대안적 경로



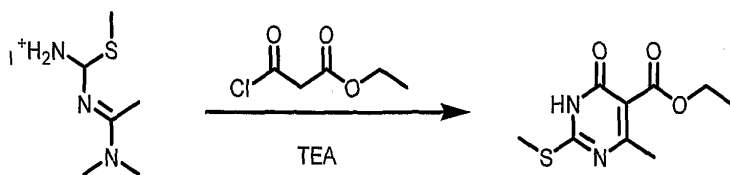
[0287]

[0288] N,N-디메틸 아세트아미드 디메틸 아세탈 (75 g, 0.56 mole)을 염화메틸렌중의 티오우레아 (33.0 g, 0.43 mole) 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 4h 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 5% MeOH 및 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 (1E)-N'-(아미노카르보티오일)-N,N-디메틸에탄이미드아미드 (47.8 g, 76% 수율)를 제공하였다.



[0289]

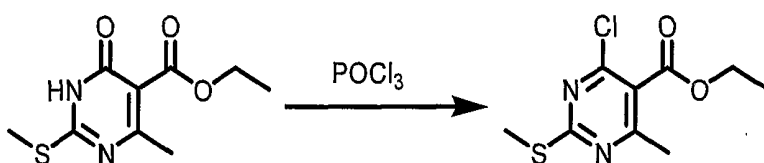
[0290] 메틸 요오다이드 (150 mL) 및 THF (350 mL)중의 (1E) N'-(아미노카르보티오일)-N,N-디메틸에탄이미드아미드 (47.8 g, 0.33 mole) 현탁액을 18h 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 5% MeOH 및 디에틸 에테르의 첨가 후, 화합물을 침전시키고, 여과에 의해 수집하여 (1E) N'-[아미노(메틸티오)메틸]-N,N-디메틸에탄이미드아미드 수소 요오다이드 염 (91.0 g, 96% 수율)을 제공하였다.



[0291]

[0292]

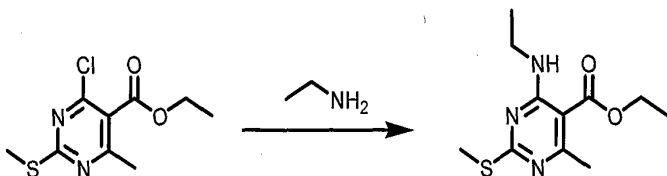
건조 디클로로메탄 (900 mL)중의 (1E)-N'-[아미노(메틸티오)메틸]-N,N-디메틸에탄이미드아미드 수소 요오다이드 염 (73.0 g, 0.26 mole) 용액에 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (44 mL, 95% 란캐스터 (Lancaster), 0.34 mole)를 질소 대기하에 첨가하였다. 혼합물을 4h 동안 실온에서 교반시키고, 0℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 (107 mL, 0.78 mole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 용매를 제거하고, H₂O를 첨가하였다. pH를 아세트산으로 pH = 5.0로 조절하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 적합한 용매 (에틸아세테이트-헥산 혼합물 용매, 약 20% 에틸아세테이트-헥산)로부터 결정화시켰다. 진공하에 건조 후, 에틸 4-메틸-2-(메틸티오)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (36.5 g, 62% 수율)를 제공하였다.



[0293]

[0294]

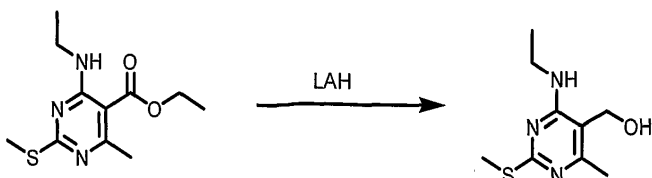
에틸 4-메틸-2-(메틸티오)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-5-카르복실레이트 (60 g, 0.26 mole) 및 포스포러스 옥시클로라이드 (POCl₃, 320 mL) 용액을 환류하에 4 내지 5h 동안 가열 환류시켰다 (30% 에틸아세테이트 및 헥산을 사용하여 TLC로 반응을 모니터링함). 반응 완료 후, 포스포러스 옥시클로라이드를 회전 증발기에서 제거하였다. 잔류물을 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트로 수회 추출하였다. 혼합된 유기층을 회전 증발기에서 증발시켜 미정제 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (65g)을 제공하였다. 이 화합물은 추가의 정제 없이 사용하였다.



[0295]

[0296]

THF (1000 mL) 및 트리에틸아민 (110 mL, 0.81 mole)중의 에틸 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (65 g) 용액에 에틸아민 (THF중 2.0M, 0.81 mole)을 0℃에서 첨가하였다. 이러한 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 회전 증발기에서 제거하였다. H₂O를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 혼합된 유기층으로부터의 용매를 회전 증발기에서 제거하여 58g (86% 수율)의 에틸 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트를 제공하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다.

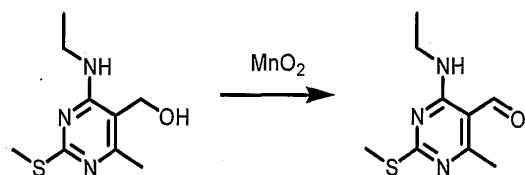


[0297]

[0298]

리튬 알루미늄 히드라이드 용액 (LAH, THF중 1.0M 용액, 알드리히, 450 mL)에 THF (1000 mL)중의 에틸 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (57 g) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 0℃로 냉각 후, 반응 혼합물을 기체 증발이 중단될 때 까지 조심스럽게 H₂O/THF의 1:9 혼합물로 킨칭시키고, H₂O (500 mL)로 희석하고, 2h 동안 잘 교반하였다. 생성된 슬러리를 에틸아세테이트로 수회 추출하였다. 그 후, 수성층을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸아세테이트로 다시 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에 농축시켜 41.0g (85% 수율)의 [4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-

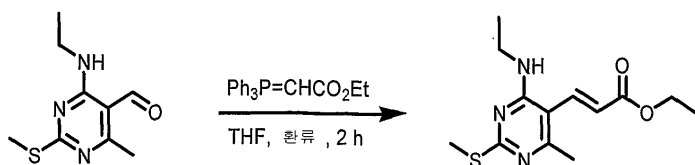
5-일]메탄올을 연황색 결정으로서 제공하고, 이를 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.



[0299]

[0300]

클로로포름 (4000 mL) 중의 [4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일]메탄올 (41.0 g) 용액에 산화망간 (125 g, 1.4 mole)을 첨가하고, 4h 동안 실온에서 교반하였다. 알코올 화합물이 사라질 때 까지 더 많은 산화망간을 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 일부 클로로포름으로 세척하고, 모든 유기 용매를 증발하여 38 g (92 % 수율)의 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보알데히드를 무색 고형물로서 제공하였으며, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.



[0301]

[0302]

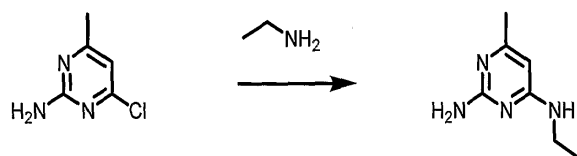
THF (500 mL) 중의 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보알데히드 (38 g, 180 mmol) 용액에 (카르보에톡시메틸렌) 트리페닐포스포란 (95%, 알드리히, 85.18 g, 244 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5h 동안 가열 환류시키고, TLC (4:1 헥산/에틸아세테이트)으로 모니터링하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 이를 직접 칼럼 크로마토그래피 (4:1 헥산/에틸아세테이트)로 처리하여 (E)-에틸-3-(4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아크릴레이트를 백색 결정, 46.14 g (91% 수율)으로서 수득하였다.

[0303]

실시예 2

[0304]

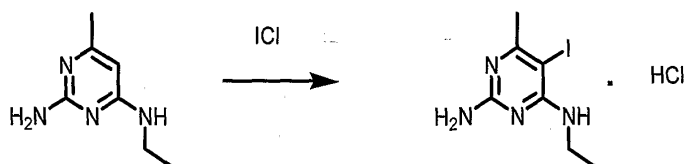
2-아미노-6-브로모-8-에틸-4-메틸피리도 [2,3-d] 피리미딘-7(8H)-온



[0305]

[0306]

오버헤드 교반기가 장착된 3-L 삼구 플라스크에 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘 (Aldrich, 100 g, 0.696 mol, 1 equiv.), 에틸아민 (물중의 70% 에틸아민, Lancaster, 625 mL), 625 mL H₂O, 및 125 mL TEA (0.889 mol, 1.28 equiv.)을 차례로 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 20h 동안 가열 환류시키고, 이 시간 동안 반응물이 균질하게 되었다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 에틸아민을 회전 증발기에서 제거하였다. 침전물이 형성되었다. 침전물을 함유하는 수성 혼합물을 실온에서 2h 동안 방치하고 여과하였다. 진공하에 건조 후, 106 g (100% 수율)의 2-아미노-6-에틸아미노피리미딘을 무색 고형물로서 수득하였다. 이 물질을 하기 반응에서와 같이 사용하였다.

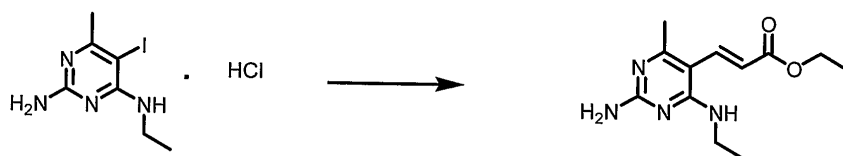


[0307]

[0308]

메탄올 (1.6 L) 중의 2-아미노-6-에틸아미노피리미딘 (98 g, 0.64 mol) 용액에 ICl (115.0 g, 0.71 mol)를 소량 나누어서 15°C 하에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다 (LC/MS에 의해 모니터링됨). 회전 증발기로 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하였다. 2-아미노-6-에틸아미노-4-요오도피리미딘 히드록로라이드 (188.5g, 93% 분리된 수율)를 진공 여과 및 건조에 의해 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.58 (q, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.11 (t, 3H); $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}$ MS (EI) : 279.1 (MH^+).

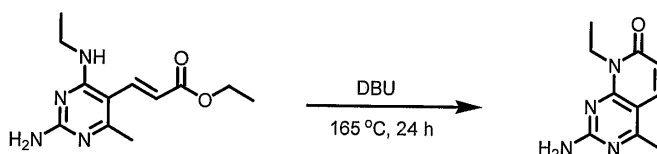


[0309]

[0310]

오버헤드 기계적 교반기가 구비된 삼구 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-6-에틸아미노-4-요오도피리미딘 히드로클로라이드 (188.5 g, 0.60 mol), 에틸 아크릴레이트 (221 mL, 2.0 mol), 트리에틸아민 (285 mL, 2.0 mol), DMF (1.3 L), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 31.3 g, 0.027 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C 로 가열하고, 3h 동안 교반하였다 (LC/MC로 모니터링). 반응 완료 후, 반응 혼합물을 원래 부피의 약 1/10로 증발시키고, 500mL의 에틸 아세테이트 및 1000 mL의 물로 분할하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 5회 추출하였다. (E)-에틸 3-(2-아미노-4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-5-일)아크릴레이트 (100 g, 67% 수율)를 에틸 아세테이트의 증발 후 재결정화에 의해 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.3 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.2 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 251.3 (MH^+).

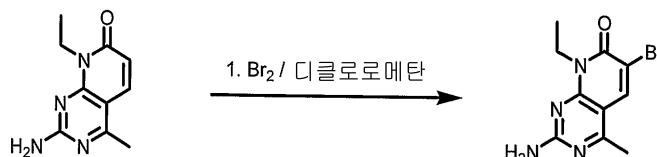


[0311]

[0312]

(E)-에틸 3-(2-아미노-4-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-5-일)아크릴레이트 (4.50 g, 18.0 mmol)를 DBU (10.95 g, 4.0 equiv.)에 첨가하고, 혼합물을 165°C 로 가열하고, 24h 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 70°C 로 냉각시키고, H_2O (20 mL)를 첨가하여 결정을 침전시키고, 1h 동안 실온에서 교반하였다. 결정을 수집하고, H_2O 및 아세톤으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 2.70 g (73.5% 수율)의 2-아미노-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 황갈색 갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 에 대한 계산치 (204.2). 실측치: 205.31 ($\text{M}+1$); HPLC 분석적 순도: 98.5%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.9 (d, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 205.11 (MH^+).



[0313]

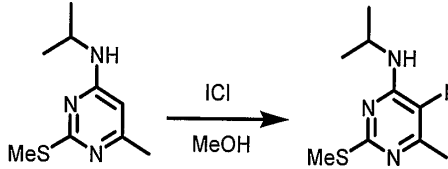
[0314]

2-아미노-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (2.70 g, 13.2 mmol)을 디클로로메탄 (100 mL)에 첨가한 후, 브롬 (0.75 mL, 1.10 equiv.)을 서서히 첨가하였다. 이러한 반응 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 진공하에 반응 혼합물의 약 80% 부피로 증발시킨 후, 아세톤을 첨가하여 3.54g의 2-아미노-6-브로모-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 황갈색 고형물로서 제공하였다. LC/MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$

에 대한 계산치 (283.12). 실측치: 285.15 (M+2). HPLC 분석적 순도: 97.7%.

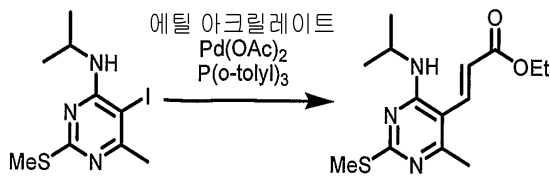
[0315] 실시예 3

[0316] 2-아미노-4-메틸-8-(메틸에틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d] 피리미딘-7(8H)-온

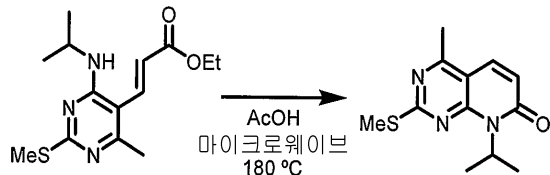


[0317] 400 mL의 메탄올중의 실시예 1에 기술된 것과 유사한 공정으로 제조된 N-이소프로필-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (44.6 g, 224 mmol)의 미정제 용액에 ICl (40.0 g, 246 mmol)을 소량 나누어서 실온하에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 LC/MS에 의해 3h 동안 모니터링함으로써 교반하였다. 회전 증발기에 의한 용매의 증발 후, 잔류물을 아세톤으로 분쇄하여 5-요오도-N-이소프로필-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민을 수득하였다.

[0319] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (br m, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4, 6H).



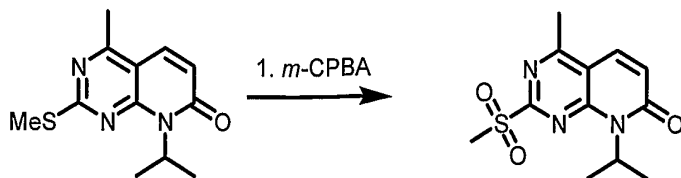
[0320] 5-요오도-N-이소프로필-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (8.1 g, 26.2 mmol), 에틸 아크릴레이트 (5.24 g, 52.4 mmol), 트리에틸아민 (10.6 g, 105 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.17 g, 5.23 mmol), 및 트리-*o*-톨릴 포스핀 (1.59 g, 5.23 mmol)을 순서대로 가압 튜브중의 10.8 mL의 DMA에 첨가하고, 밀봉하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 숯 실리카 플러그를 통한 여과에 의해 반응물을 케칭시키고 ACN으로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 에틸 아세테이트로 희석한 후, 10% 수성 LiCl, 및 이어서 물 및 염수로 추출하였다. 주의: 추출은 크로마토그래피에서의 분해를 유도하는 모든 DMA를 제거할 필요는 없다. 샘플을 20% 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로서 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적하는 분획물을 혼합하고, 환원시켜 2.5 g (34 % 수율)의 에틸 (2E)-3-[4-(이소프로필아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일]아크릴레이트를 황색/오렌지색 오일로서 제공하였다.



[0321] (E)-에틸 3-(4-(이소프로필아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아크릴레이트 (2.5 g, 8.46 mmol)를 완만하게 가온시키면서 아세트산중에 용해시켰다. 샘플을 6h동안 180°C, 300 W, 및 200 PSI하에 마이크로웨이브 반응기에 위치시켰다. 생성물을 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킨 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적하는 분획물을 혼합하고, 황색 분말로서의 8-이소프로필-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (1.20 g, 57 % 수율)으로 환원시키고, 이를 중진공 (heavy vacuum)하에 밤새 건조시켰다.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J*= 9.6, 1H), 6.58 (d, *J*= 9.6, 1H), 5.84 (br s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.63 (d, *J*= 6.8, 6H).

[0324]



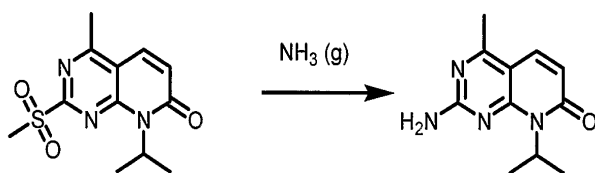
[0325]

[0326]

8-이소프로필-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (5.38 g, 21.59 mmol)을 100 mL DCM에 용해시켰다. 교반 용액에, m-CPBA (13.97 g, 64.78 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2.5h 동안 실온에서 교반하였다. LCMS에 의해 반응이 완료되었음을 확인하였다. 샘플을 300 mL의 DCM 및 300 mL K₂CO₃으로 희석한 후, 염기 첨가시 백색 침전물이 형성되었으며, 이는 과량의 H₂O에 용해되었다. 유기층을 추가로 H₂O 및 염수로 추출하고, Na₂CO₃로 건조하였다. 용매를 증발시켜 생성물 8-이소프로필-4-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (6.0 g, 99 % 수율)을 연황색 오일로서 제공하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0327]

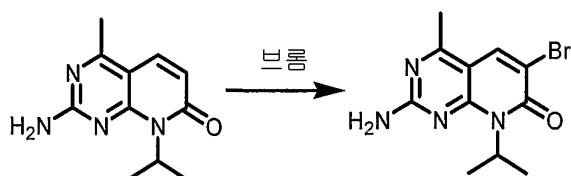
[0328]



8-이소프로필-4-메틸-2-(메틸설포닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (약 3.0 g)을 50 mL THF중에 350 mL 압력 튜브에서 용해시켰다. 교반하면서 NH₃(g)를 1.5분 동안 용액으로 버블링시켰다. 연황색으로부터 올리브 그린색으로의 색 변화가 약 120초에 관찰되었다. 튜브를 밀봉하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물이 형성되었다. 침전물을 포함하는 반응 혼합물을 거의 건조시키고, 여과하고 최소 용적의 냉 THF로 세척하여, 2.88g의 2-아미노-8-이소프로필-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.

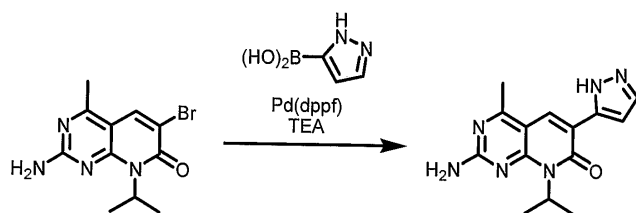
[0329]

[0330]



0°C에서 80mL의 DMA중에 용해된 2-아미노-8-이소프로필-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (2.88 g, 13.19 mmol) 용액에 브롬 (4.21 g, 26.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 얼음 배쓰로부터 제거하고, 실온에서 밤새 반응이 이루어지게 하였다. LCMS에 의해 출발 물질의 생성물로 완전한 전환을 확인하였다. 샘플을 증발시켜 DCM 및 과량의 브롬을 제거하였다. 오렌지색 고형물을 에틸 아세테이트중에 희석하고, 10 % NaHSO₃, H₂O, 및 염수로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 건조시켜 2-아미노-6-브로모-8-이소프로필-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 연황색 분말 (2.2 g, 56% 수율)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.69 (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$, 6H).



[0331]

[0332]

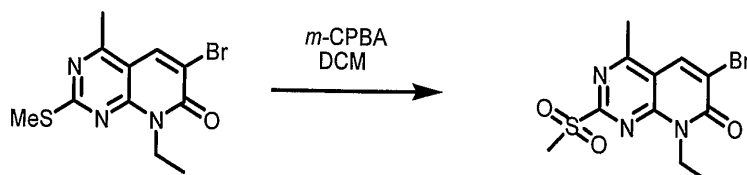
350 mL의 압력 튜브에서, 2-아미노-6-브로모-8-이소프로필-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (1.50 g, 5.05 mmol), 1H-피라졸-3-일 브롬산 (1.12 g, 10.09 mmol), K_2CO_3 (336 mg, 15.1 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (583 mg, 0.0504 mmol)을 50 mL 디옥산 및 5 mL H_2O 에 용해시켰다. 튜브를 밀봉하고, 100°C 로 가열하고, 밤새 반응시켰다. 색 변화가 관찰되었다. LCMS에 의해 출발 물질이 존재하지 않음을 확인하였다. 샘플을 주사기 필터를 통해 여과시키고 건조 증발시켰다. 화합물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 헥산중에 분쇄하였다. 2-아미노-8-이소프로필-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (195 mg, 13.7% 수율)의 연황색 분말이 HPLC에 의해 98% 순도를 갖는 것으로 확인되었다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.97 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 2.50 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 285.0 (MH^+).

[0333]

[0334]

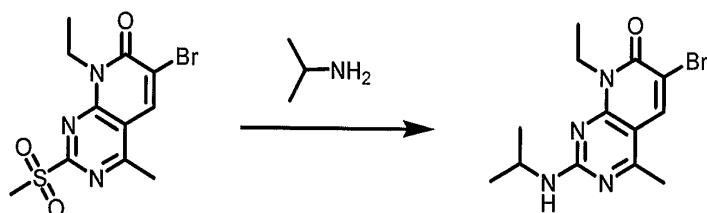
실시예 4



[0335]

[0336]

3-클로로퍼벤조산 (0.565 g, 3.27 mmol)을 실온하에 디클로로메탄 (5.0 mL)중의 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.308 g, 0.980 mmol) 용액에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 로 2회 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 침전시켜 8-에틸-4-메틸-2-(메틸설폰닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (302 mg, 89% 수율)을 황색 고형물로서 제공하였다.



[0337]

[0338]

1.5 mL의 CH_2Cl_2 중의 교반된 용액 (76.5 mg, 0.221 mmol)에 이소프로필 아민 (709.9 mg, 12.0 mmol, 54 eq.)을 첨가하였다. 반응물을 15h 동안 실온하에 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 2N NaOH , H_2O , 및 염수로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 분취용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결건조하여 19.9 mg (27.6% 수율)의 6-브로모-8-에틸-2-(이소프로필아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H),
5.30 (bs, 1H), 4.48 (bd, 2H), 4.18 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (bs, 3H), 1.29 (m, 9H),
 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ MS (EI) : 325.2 (MH^+).

[0339]

[0340]

동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0341]

실시예 4b. 6-브로모-2-(tert-부틸아미노)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H),
1.58 (bs, 3H), 1.49 (s, 9H), $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ MS (EI) : 339.2 (MH^+)

[0342]

[0343]

실시예 4c. 6-브로모-2-(시클로펜틸아미노)-8-에틸-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.49 (bd, 2H), 2.51
(s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ MS (EI) :
351.2 (MH^+)

[0344]

[0345]

실시예 4d. 6-브로모-2-(시클로헥실아미노)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.47 (bd, 2H), 3.84
(bs, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (br m, 4H), 1.39 (m,
2H), 1.30 (m, 3H), $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$ MS (EI) : 365.2 (MH^+)

[0346]

[0347]

실시예 4e. 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-(2-모르폴리노에틸아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 4.48 (q,
 $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.98 (bs, 2H), 2.63 (t, $J =$
6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$ MS (EI) : 396.2 (MH^+)

[0348]

[0349]

실시예 4f. 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-[(3-모르폴리노-4-일프로필)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.47
(bs, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.28 (s,
3H), $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}$ MS (EI) : 410.2 (MH^+)

[0350]

[0351]

실시예 4g. 6-브로모-2-[[3-(디메틸아미노)프로필]아미노]-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 4.47
(m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00
(m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$ MS (EI) : 369.2 (MH^+)

[0352]

[0353] 실시예 4h. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 2.54 (s, 3H), 4.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.15 (m, 6H); C₁₂H₁₆N₄O MS (EI) : 233.2 (MH⁺).

[0354]

[0355] 실시예 4j. 6-브로모-2-([2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.37 (s, 1H), 7.83 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H); C₁₄H₂₀BrN₅O MS (EI) : 354.3 (M⁺).

[0356]

[0357] 실시예 4k. 6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.83 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.54 (dq, *J* = 12.8, 7.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); C₁₃H₁₇BrN₄O MS (EI) : 324.9 (M⁺).

[0358]

[0359] 실시예 4m. 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-모르폴린-4-일피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); C₁₄H₁₇BrN₄O₂ MS (EI) : 355.1 (M2H⁺).

[0360]

[0361] 실시예 4n. 6-브로모-8-에틸-4-메틸-2-[(페닐메틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.86 (bs, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); C₁₇H₁₇BrN₄O MS (EI) : 375.1 (M2H⁺).

[0362]

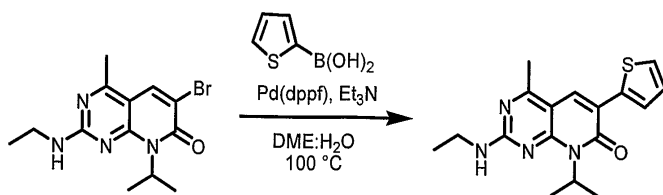
[0363] 실시예 4p. 6-브로모-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.54 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.16 (m, 6H); C₁₂H₁₅BrN₄O MS (EI) : 311.9 (MH⁺).

[0364]

[0365] 실시예 5

[0366] 2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0367]

[0368] Pd(dppf) 디클로로메탄 부가물 (0.077 g, 0.095 mmol)을 10:1 DME:물 (1.5 mL)중의 6-브로모-2-(에틸아미노)-

4-메틸-8-(1-메틸에틸)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.154 g, 0.474 mmol), 2-티오펜 봉산 (0.079 g, 0.616 mmol), 및 트리에틸아민 (165 μ L, 1.19 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 100°C로 가열시켰다. 5h 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이크 플러그를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ (3:2 헥산: 에틸 아세테이트)으로 정제하여 2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(2-티에닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (28 mg, 18 % 수율)을 연황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 5.93 (bsept, 1H), 5.13 (bs, 1H), 3.54 (pent, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); C₁₇H₂₀N₄OS MS (EI) : 329.0 (MH⁺).

[0369]

동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0370]

실시예 5a. 2-(에틸아미노)-6-푸란-2-일-4-메틸-8-(1-메틸에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0371]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (bsept, 1H), 5.25 (bs, 1H), 3.53 (dq, J = 12.5, 7.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); C₁₇H₂₀N₄O₂ MS (EI) : 313.1 (MH⁺).

[0372]

실시예 5b. 2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0373]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (bs, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.44 (bs, 1H), 3.55 (dq, J = 12.8, 6.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H); C₁₆H₂₀N₆O MS (EI) : 313.3 (MH⁺).

[0374]

실시예 5c. 2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0375]

¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄:TFA-*d*, 10:1): δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.59 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.28 (t, J = 8.0 Hz, 3H); C₁₃H₁₄N₆O MS (EI) : 271.0 (MH⁺).

[0376]

실시예 5e. 8-시클로펜틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0377]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.916 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 2.35 (bs, 2H), 1.95 (bs, 2H), 1.73 (bs, 2H), 1.61 (bs, 2H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3H); C₁₈H₂₂N₆O MS (EI) : 339.1 (MH⁺)

[0378]

실시예 5f. 6-(2,4-디플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0379]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.39 (m, 6H); C₁₈H₁₈F₂N₄O MS (EI) : 345.1 (MH⁺).

[0380]

[0381] 실시예 5g. 6-(3-클로로-4-플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 1.36 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$
MS (EI) : 361.0 (MH^+).

[0382]

[0383] 실시예 5h. 6-(2,4-디클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
MS (EI) : 377.0 (M^+), 379.0 ($\text{M}+2$)

[0384]

[0385] 실시예 5i. 6-(3,4-디플루오로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 345.1 (MH^+).

[0386]

[0387] 실시예 5j. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[4-(페닐옥시)페닐]피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.04 (d, 4H), 5.38 (bs, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (m, 6H); $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 401.1 (MH^+).

[0388]

[0389] 실시예 5k. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-나프탈렌-1-일피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.48 (m, 4H), 5.39 (bs, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.37 (m, 6H); $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$
MS (EI) : 359.1 (MH^+).

[0390]

[0391] 실시예 5m. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 5.59 (bs, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 377.1 (MH^+).

[0392]

[0393] 실시예 5n. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(2-티에닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=3.60, 1.20$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=5.20, 1.20$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=4.78, 3.60$ Hz, 2H), 3.54 (qn, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 315.0 (MH^+).

[0394]

[0395] 실시예 5p. 6-(3-클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$
MS (EI) : 343.0 (MH^+).

[0396]

[0397]

실시예 5q. 6-(4-클로로페닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.40 (dd, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ MS (EI) : 343.0 (MH^+).

[0398]

[0399]

실시예 5r. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (m, 6H); $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 343.0 (MH^+).

[0400]

[0401]

실시예 5s. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (dd, $J=2.10, 0.90$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=3.90, 1.20$ Hz, 1H), 7.35 (qr, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.52 (qr, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.28 (m, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 315.0 (MH^+).

[0402]

[0403]

실시예 5t. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(4-메틸-2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.58 (qr, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.60 (s, 3H); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 329.0 (MH^+).

[0404]

[0405]

실시예 5u. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(4-메틸-3-티에닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (qr, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (m, 6H); $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 329.0 (MH^+).

[0406]

[0407]

실시예 5v. 1,1-디메틸에틸 2-[8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-일]-1H-피롤-1-카르복실레이트:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 5.29 (bs, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (m, 6H); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ MS (EI) : 398.0 (MH^+).

[0408]

[0409]

실시예 5w. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피롤-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (m, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ MS (EI) : 298.1 (MH^+).

[0410]

[0411] 실시예 5x. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-푸란-3-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.76 (s, 1H),
5.37 (bs, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$
MS (EI) : 299.1 (MH^+).

[0412]

[0413] 실시예 5y. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[1-(페닐메틸)-1H-피라졸-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d,
1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 5.35 (bs, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H),
2.62 (s, 3H), 1.35 (m, 6H); $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 389.3 (MH^+).

[0414]

[0415] 실시예 5z. 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.43 (bs,
1H), 4.47 (bs, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (m, 6H);
 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ MS (EI) : 328.1 (MH^+).

[0416]

[0417] 실시예 5aa. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.65 (d,
1H), 5.43 (bs, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (m, 6H); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$
MS (EI) : 299.1 (MH^+).

[0418]

[0419] 실시예 5bb. 8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-5-일)-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ
8.18 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.62 (bs, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 2.74 (s,
3H), 1.35 (t, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 353.0 (MH^+).

[0420]

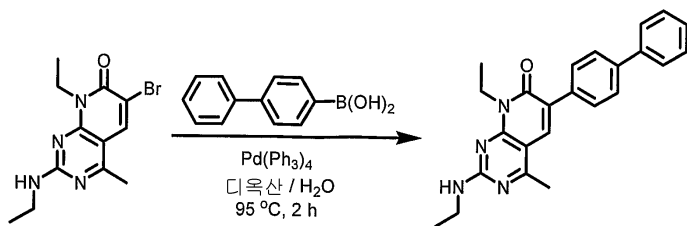
[0421] 실시예 5cc. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s,
1H), 5.56 (bs, 1H), 4.58 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.36 (m, 6H); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ MS (EI)
: 316.0 (MH^+).

[0422]

[0423] 실시예 6

[0424] 6-비페닐-4-일-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0425]

[0426] 2-에틸아미노-6-브로모-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (60 mg, 0.194 mmol), K₂CO₃ (81.0 mg, 3.0 equiv.), 비페닐 붕산 (17.8 mg, 1.5 equiv.) 및 Pd(PPh₃)₄ (10 mol %, 225 mg)를 디옥산/H₂O (10 mL / 3 mL)에 첨가하였다. 반응물을 95°C로 가열하고, 2h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 유기층 및 수성층으로 분할하고, H₂O (10 mL) 및 포화된 수성 NaCl (5 mL)로 처리하였다. 유기층을 무수성 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 6-비페닐-4-일-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온 (48.42 mg, 65 % 수율)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₂₄H₂₄N₄O MS (EI) : 385.1 (MH⁺).

[0427]

[0428] 동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0429] **실시예 6a.** 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[4-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₁₉H₂₂N₄O₂ MS (EI) : 339.1 (MH⁺).

[0430]

[0431] **실시예 6b.** 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[2-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₁₉H₂₂N₄O₂ MS (EI) : 339.1 (MH⁺).

[0432]

[0433] **실시예 6c.** 6-[2,4-비스(메틸옥시)페닐]-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₂₀H₂₄N₄O₃ MS (EI) : 369.1 (MH⁺).

[0434]

[0435] **실시예 6d.** 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-[3-(메틸옥시)페닐]피리도[2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₁₉H₂₂N₄O₂ MS (EI) : 339.1 (MH⁺).

[0436]

[0437] **실시예 6e.** 8-(5-클로로-2-티에닐)-8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리디미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); C₁₆H₁₇ClN₄O₂ MS (EI) : 349.2 (MH⁺).

[0438]

[0439]

실시예 6f. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-피리미딘-5-일피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.19 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 311.3 (MH^+).

[0440]

[0441]

실시예 6g. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$ MS (EI) : 328.3 (MH^+).

[0442]

[0443]

실시예 6h. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(1H-인돌-6-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.2 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ MS (EI) : 348.3 (MH^+).

[0444]

[0445]

실시예 6i. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(5-페닐-2-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 391.3 (MH^+).

[0446]

[0447]

실시예 6j. 8-에틸-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.46 (m, 5H), 5.41 (bs, 1H), 4.50 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 309.2 (MH^+).

[0448]

[0449]

실시예 6k. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(3-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.46-7.02 (m, 4H), 5.41 (bs, 1H), 4.51 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.55 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.34 (t, $J=6.80$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=6.40$ Hz, 3H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 327.3 (MH^+).

[0450]

[0451]

실시예 6m. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(2-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (s, 1H), 7.52-7.12 (m, 4H), 5.33 (bs, 1H), 4.49 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=6.80$ Hz, 3H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 327.3 (MH^+).

[0452]

[0453]

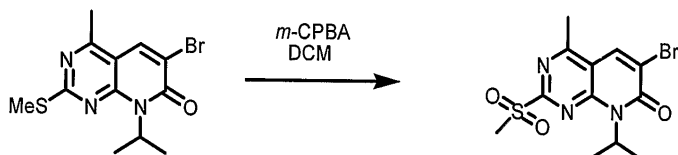
실시예 6n. 8-에틸-2-(에틸아미노)-6-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.66-7.08 (m, 4H), 5.30 (bs, 1H), 4.52 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.34 (t, $J=6.80$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=6.40$ Hz, 3H); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 327.3 (MH^+).

[0454]

[0455]

중간체 2



[0456]

[0457]

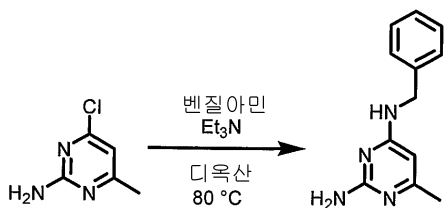
3-클로로피벤조산 (1.78 g, 10.4 mmol)을 디클로로메탄 (30.0 mL)중의 실시예 1에 기술된 것과 유사한 공정으로 제조된 6-브로모-4-메틸-8-(1-메틸에틸)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(1.33 g, 4.14 mmol)에 실온하에 첨가하였다. 1h 후, 반응물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 로 2회 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 침전시켜 상응하SMS 설폰 (1.31 g, 93 % 수율)을 회백색 고형물로서 제공하였다.

[0458]

실시예 8

[0459]

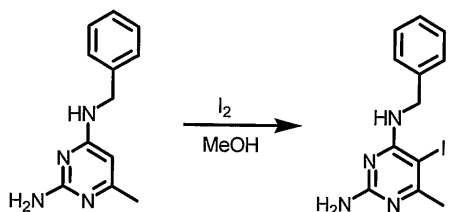
2-아미노-4-메틸-8-(페닐메틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0460]

[0461]

트리에틸아민 (3.4 mL, 24.6 mmol)을 무수성 디옥산 (20 mL)중의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘 (Aldrich, 1.77 g, 12.3 mmol) 및 벤질아민 (1.98 g, 18.5 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 80°C로 가열시키고, 12h 동안 진행시켰다. 실온으로 냉각 후, 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 아세톤: 헥산으로부터 재결정화시켜 N^4 -벤질-6-메틸피리미딘-2,4-디아민 (2.33 g, 89 % 수율)을 백색 고형물로서 제공하였다.

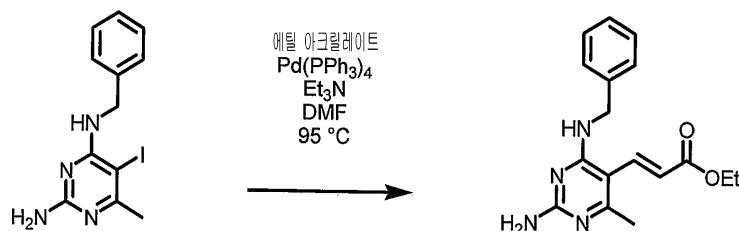


[0462]

[0463]

요오드 (3.04 g, 12.0 mmol)를 무수성 MeOH (50 mL)중의 N^4 -벤질-6-메틸피리미딘-2,4-디아민 (2.33 g, 10.9 mmol)의 용액에 0°C하에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 밤새 가온시켰다. 12시간 후, 추가적인 0.5 당량의 요오드를 첨가하고, 반응물을 50°C로 가온시켰다. 4시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 10% NaHSO_3 (200 mL)로 세척하였다. 수성상을 분리하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 한번 더 세척하였다. 유기상을 혼합하고, 염수로 세척하고, 분리하고, Na_2SO_4 로 건

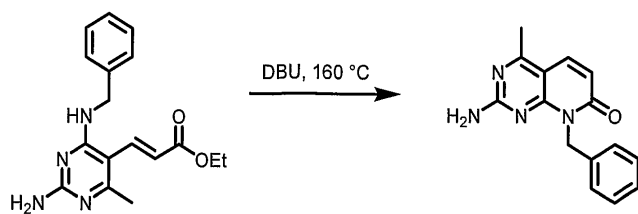
조시켰다. 여과물을 진공하에 농축시켜 생성물 N⁴-벤질-5-요오도-6-메틸피리미딘-2,4-디아민 (3.14 g, 85 % 수율)을 제공하였다.



[0464]

[0465]

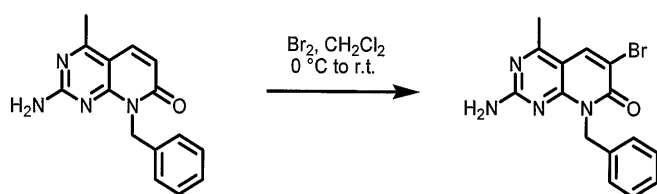
트리에틸아민 (7.60 mL, 54.5 mmol)을 무수성 DMF (20 mL)중의 N⁴-벤질-5-요오도-6-메틸피리미딘-2,4-디아민 (3.14 g, 10.9 mmol), 에틸 아크릴레이트 (3.55 mL, 32.7 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (629 mg, 0.545 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 질소하에 95°C로 가열하였다. 24시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜다. 잔류물을 10% LiCl 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, 분리하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 여과물을 진공하에 농축시키고, SiO₂ (3:2 염화메틸렌: 에틸 아세테이트)로 정제하여 (E)-에틸-3-(2-아미노-4-(벤질아미노)-6-메틸피리미딘-5-일)아크릴레이트 (0.954 g, 28 % 수율)를 연황색 고형물로서 제공하였다.



[0466]

[0467]

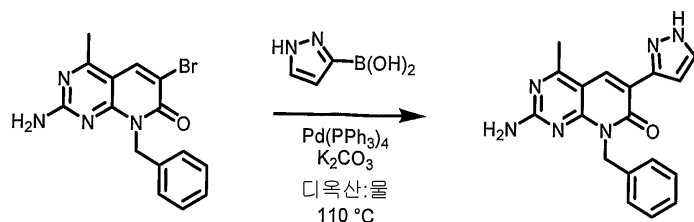
2-아미노-4-메틸-8-(페닐메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU) (1.83 mL, 12.2 mmol)을 (E)-에틸-3-(2-아미노-4-(벤질아미노)-6-메틸피리미딘-5-일)아크릴레이트 (0.954 g, 3.05 mmol)으로 충전한 플라스크에 첨가하고, 반응물을 질소 대기하에 160°C로 환류시켰다. 20시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. SiO₂ (1:1 염화메틸렌: 에틸 아세테이트)으로 정제하여 생성물 (0.508 g, 62 % 수율)을 희백색 고형물로서 제공하였다.



[0468]

[0469]

브롬 (72 μL, 1.40 mmol)을 염화 메틸렌 (20mL)중의 2-아미노-4-메틸-8-(페닐메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.340 g, 1.27 mmol) 현탁액에 0°C하에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온시키고, 생성 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고 건조 후 2-아미노-6-브로모-4-메틸-(8-페닐메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.435 g, 99 % 수율)을 제공하였다. 황색 고형물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[0470]

[0471]

디옥산 및 물 (1.1 mL)의 10:1 용액을 2-아미노-6-브로모-4-메틸-(8-페닐메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.435 g, 1.27 mmol), 1H-피라졸-5-붕산 (0.284 g, 2.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.073 mg, 0.063 mmol), 및 K₂CO₃ (0.527 g, 3.81 mmol)으로 충전시킨 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 질소로 플라싱시키고, 환류 응축기로 처리하고, 110°C로 가열하였다. 12h 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성상을 pH 1.0으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세척하였다. 유기상을 혼합하고, 염수로 세척하고, 분리하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 침전시켜 2-아미노-4-메틸-8-(페닐메틸)-6-(1H-피라졸-3-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.062 g, 15 % 수율)을 황색 고형물로서 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.10 (bs, 1H), 12.93 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.55 (bs, 3H); C₁₈H₁₆N₆O MS (EI) : 333.1 (MH⁺).

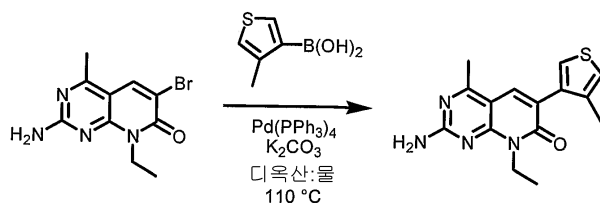
[0472]

[0473]

실시예 9

[0474]

2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(4-메틸-3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0475]

[0476]

디옥산과 물의 3:1 용액 (4 mL)을 상기로부터의 2-아미노-6-브로모-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.140 g, 0.495 mmol), 4-메틸티오펜-3-붕산 (0.140 g, 0.989 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.057 mg, 0.050 mmol), 및 K₂CO₃ (0.205 g, 1.48 mmol)으로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 질소로 플라싱시키고, 환류 응축기로 처리하고, 100 °C로 가열하였다. 12시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (70 mL)로 희석하고 물로 세척하였다. 수성상을 분리하고, 추가적 양의 에틸 아세테이트 (70 mL)로 세척하였다. 유기상을 혼합하고, 염수로 세척하고, 분리하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ (1:1 염화메틸렌: 에틸 아세테이트)으로 정제하여 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(4-메틸-3-티에닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.081 g, 55 % 수율)을 회백색 고형물로서 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (bs, 3H), 1.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H); C₁₅H₁₆N₄OS MS (EI) : 301.1 (MH⁺).

[0477]

[0478]

동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0479]

실시예 9a. 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(3-티에닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 5.21, (bs, 2H), 4.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); C₁₄H₁₄N₄OS MS (EI) : 287.0 (MH⁺).

[0480]

- [0481] **실시예 9b.** 2-아미노-8-에틸-6-푸란-3-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.0, 0.8$ Hz, 1H), 5.19, (bs, 2H), 4.48 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 271.1 (MH^+).
- [0482]
- [0483] **실시예 9c.** 2-아미노-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-8-에틸-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 5.27, (bs, 2H), 4.44 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ MS (EI) : 300.1 (MH^+).
- [0484]
- [0485] **실시예 9d.** 2-아미노-8-에틸-6-이속사졸-4-일-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.30, (bs, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ MS (EI) : 272.0 (MH^+).
- [0486]
- [0487] **실시예 9e.** 2-아미노-8-에틸-6-푸란-2-일-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz 1H), 5.21, (bs, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.32 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 271.0 (MH^+).
- [0488]
- [0489] **실시예 9f.** 5-(2-아미노-8-에틸-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)티오펜-2-카보니트릴:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 7.61 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.33, (bs, 2H), 4.48 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ MS (EI) : 312.0 (MH^+).
- [0490]
- [0491] **실시예 9g.** 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-피라졸-4-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.10 (bs, 2H), 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 271.0 (MH^+).
- [0492]
- [0493] **실시예 9h.** 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1,3-티아졸-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 7.94 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H), 4.54 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$ MS (EI) : 288.0 (MH^+).
- [0494]
- [0495] **실시예 9i.** 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1-메틸-1H-피롤-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.81 (s, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.81 6.11 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ MS (EI) : 284.1 (MH^+).
- [0496]

- [0497] **실시예 9j.** 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-페닐피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H),
 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (d, $J =$
 7.2 Hz, 3H), $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 281.2 (MH^+)
- [0498]
- [0499] **실시예 9k** 2-아미노-8-에틸-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, J
 = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (bs, 2H), 4.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (d, $J =$
 7.2 Hz, 3H), $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 311.2 (MH^+)
- [0500]
- [0501] **실시예 9m** 2-아미노-8-에틸-6-(2-메톡시페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.75 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.20
 (bs, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (m, 3H), $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ MS (EI) :
 311.2 (MH^+)
- [0502]
- [0503] **실시예 9n** 2-아미노-6-(4-클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$
 Hz, 2H), 5.23 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H),
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ MS (EI) : 315.1 (MH^+)
- [0504]
- [0505] **실시예 9p** 2-아미노-6-(3-클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.35 (m, 2H),
 5.25 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$
 MS (EI) : 315.1 (MH^+)
- [0506]
- [0507] **실시예 9q** 2-아미노-6-(2-클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.38 (m, 1H),
 7.333 (m, 1H), 5.22 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz,
 3H), $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ MS (EI) : 315.1 (MH^+)
- [0508]
- [0509] **실시예 9r** 2-아미노-6-(2,4-디클로로페닐)-8-에틸-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32
 (m, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H),
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ MS (EI) : 349.1 (MH^+)
- [0510]
- [0511] **실시예 9t** 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(2-티에닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.39 (s, 1H), 7.85-7.13 (m, 5H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H),
 2.62 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ MS (EI) : 287.1 (MH^+).
- [0512]

[0513] 실시예 9u 2-아미노-8-에틸-6-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.99 (s, 1H), 7.76-7.22 (m, 6H), 4.34 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 299.2 (MH^+).

[0514]

[0515] 실시예 9v 2-아미노-8-에틸-6-(3-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.06 (s, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.29 (bs, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.34 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 299.2 (MH^+).

[0516]

[0517] 실시예 9w 2-아미노-8-에틸-6-(2-플루오로페닐)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.96 (s, 1H), 7.50-7.23 (m, 6H), 4.32 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.19 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H); $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ MS (EI) : 299.2 (MH^+).

[0518]

[0519] 실시예 9x 메틸 3-(2-아미노-8-에틸-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)벤조에이트:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95-7.55 (m, 3H), 7.28 (bs, 1H), 4.35 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.21 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ MS (EI) : 339.2 (MH^+).

[0520]

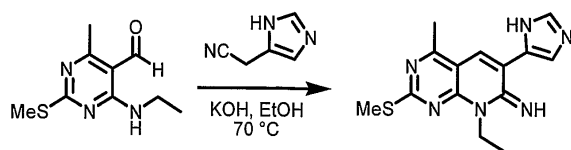
[0521] 실시예 9y 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-피리미딘-5-일피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.39 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 5H), 4.31 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$ MS (EI) : 283.2 (MH^+).

[0522]

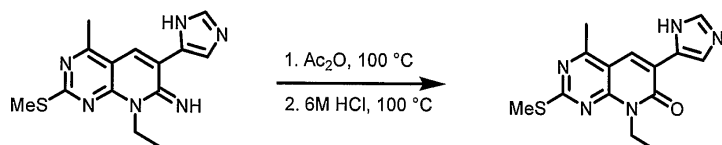
[0523] 실시예 10

[0524] 2-아미노-8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0525]

[0526] 무수 에탄올 (3.0mL)중의 수산화칼륨 용액 (0.139 g, 2.48 mmol)을 중간체 1에 대해 기술된 것과 유사한 공정으로 제조된 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보알데히드 (0.229 g, 1.08 mmol) 및 2-(1H-이미다졸-5-일)아세트니트릴 (0.174 g, 162 mmol)로 충전된 가압 튜브에 첨가하고, 70 °C로 가열하였다. 12h 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-이민을 고형물로서 제공하였다. 생성물을 추가의 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.



[0527]

[0528] 아세트산 무수물 (15.0 mL)을 미정제 8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-

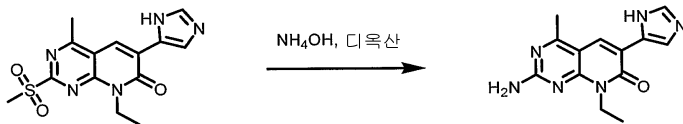
7(8H)-이민으로 충전된 플라스크에 첨가하고, 100℃로 가열하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 아세틸화된 잔류물을 6 N HCl (16 mL)로 처리하고, 95℃로 30분 동안 가열한 후, 큰 플라스크로 옮겼다. NaHCO₃ (150 mL)의 포화 용액을 0℃에서 첨가하여 약 pH = 8.0이 되게하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 3회 세척하고, 유기층을 혼합한 후, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 유기층을 진공하여 농축시켜 미정제 8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-(메틸티오)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.



[0529]

[0530]

3-클로로로피벤조산 (0.299 g, 1.73 mmol)을 디클로로메탄 (10.0 mL)중의 미정제 8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-(메틸티오)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.260g, 0.866 mmol) 용액에 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 포화된 NaHCO₃로 2회 세척하고 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 상응하는 설폰을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.



[0531]

[0532]

진한 수성 수산화암모늄 (400 μL)을 디옥산 (10mL)중의 설폰 용액에 0℃하에 첨가하였다. 반응 플라스크를 밀봉하고, 밤새 방치시키면서 실온으로 가온시켰다. 반응물을 진공하에 농축하고, 역상 HPLC (아세트니트릴: 물 0.1 % TFA, 20-60% 구배)상에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 1/2 부피로 농축시키고, 포화된 NaHCO₃ (50 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트로 분쇄하여 2-아미노-8-에틸-6-(1H-이미다졸-5-일)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (29 mg, 12 % 수율)을 연황색 고형물로서 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8.52 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); C₁₃H₁₄N₆O MS (EI) : 271.0 (MH⁺).

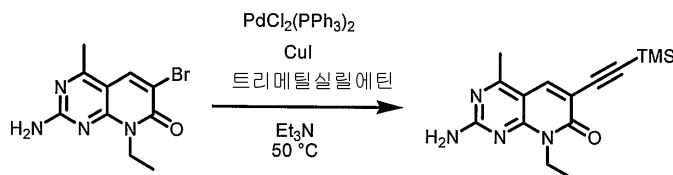
[0533]

[0534]

실시예 11

[0535]

2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온

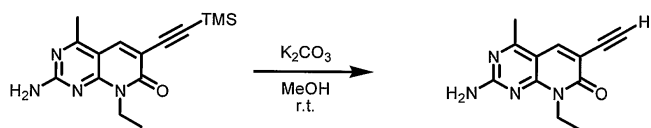


[0536]

[0537]

트리메틸실릴에틴 (1.44 mL, 10.2 mmol)을 트리에틸아민 (20 mL)중의 상기로부터의 2-아미노-6-브로모-8-에틸-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (1.58 g, 5.59 mmol), CuI (0.053 g, 0.279 mmol), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.211 g, 0.279 mmol)으로 충전된 가압 튜브에 첨가하였다. 압력 튜브를 질소하에 밀봉시키고, 50℃로 96h 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃ (150 mL)의 포화 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 4회 세척하였다. 유기층을 붓고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 SiO₂

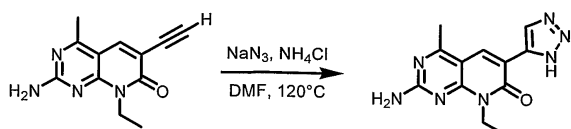
(2:1, 염화메틸렌: 에틸 아세테이트)으로 정제하여 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-((트리메틸실릴)에티닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (1.09 g, 65 % 수율)을 회백색 고형물로서 제공하였다.



[0538]

[0539]

탄산칼륨 (1.00 g, 7.28 mmol)을 무수성 메탄올 (15mL)중의 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-((트리메틸실릴)에티닐)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (1.09 g, 3.64 mmol)로 충전시킨 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 16h 동안 질소하에 실온에서 교반하였다. 반응물을 1/2 부피로 농축시키고, 진공 여과에 의해 황색 침전물을 수집하여 2-아미노-8-에틸-6-에티닐-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 수득하였다.



[0540]

[0541]

무수성 DMF (5.0 mL)을 2-아미노-8-에틸-6-에티닐-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.204 g, 0.894 mmol), 나트륨 아지드 (0.070 g, 1.07 mmol), 및 염화암모늄 (0.057 g, 1.07 mmol)으로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 질소하에 캡핑시키고, 120°C로 가열하였다. 48h 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC (아세토니트릴:물 0.1 % TFA, 20-60% 구배)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 수집하고, 1/2 부피로 농축시키고, 포화된 NaHCO₃ (50 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 염화메틸렌 및 에틸 아세테이트로 분쇄하여 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (14 mg, 6 % 수율)을 연황색 고형물로서 제공하였다:

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 7.32 (bs, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); C₁₂H₁₃N₇O MS (EI) : 272.0 (MH⁺).

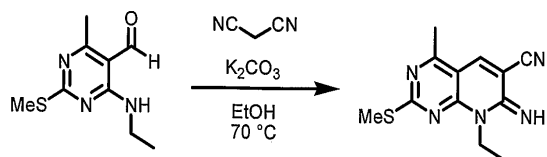
[0542]

[0543]

실시예 12

[0544]

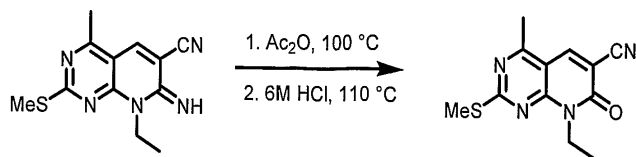
2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-테트라아졸-5-일)피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온



[0545]

[0546]

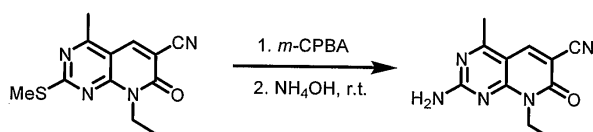
탄산칼륨 (0.539 g, 3.90 mmol)을 무수 에탄올 (15.0 mL)중의 상기로부터의 4-(에틸아미노)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보알데히드 (0.413 g, 1.95 mmol), 및 말론니트릴 (0.194 g, 2.93 mmol)에 첨가하고, 70°C로 가열하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 포화된 NaHCO₃ (50 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로 침전시켜 8-에틸-7-이미노-4-메틸-2-(메틸티오)-7,8-디히드로피리도 [2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴을 갈색 고형물로서 제공하고, 이를 후속 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다.



[0547]

[0548]

아세트산 무수물 (10.0 mL)을 8-에틸-7-이미노-4-메틸-2-(메틸티오)-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (0.506 g, 1.95 mmol)이 충전된 플라스크에 첨가하고, 100°C로 가열하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공하여 농축시켰다. 아세틸화된 잔류물을 6N HCl (40 mL)로 처리하고, 95°C로 1시간 동안 가열 한 후, 큰 플라스크로 옮겼다. NaHCO₃ (500 mL)의 포화 용액을 0°C에서 ~pH 8.0이 될 때 까지 서서히 첨가하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 3회 세척하고, 유기상을 혼합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴을 제공하여, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.



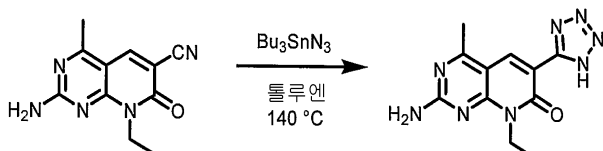
[0549]

[0550]

3-클로로퍼벤조산 (1.00 g, 5.85 mmol)을 디클로로메탄 (30.0 mL)중의 미정제 8-에틸-4-메틸-2-(메틸티오)-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (0.507 g, 1.95 mmol) 용액에 실온하에 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 포화된 NaHCO₃로 2회 세척하고, 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 2-아미노-8-에틸-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴을 후속 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0551]

수산화암모늄 (500 μL)을 디옥산 (10mL)중의 상기 설폰 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 플라스크를 밀봉하고, 밤새 방치하여 실온으로 가온시켰다. 반응물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 분쇄하여 생성물을 제공하고, 이를 후속 단계에서 정제 없이 사용하였다.



[0552]

[0553]

트리부틸틴 아지드 (660 μL, 2.41 mmol)를 무수성 톨루엔 (5.0 mL)중의 2-아미노-8-에틸-4-메틸-7-옥소-7,8-디히드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴 (0.184 g, 0.803 mmol)로 충전된 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 환류 응축기로 처리하고, 질소 대기하에 140°C로 가열하였다. 20h 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 무수 에탄올로 세척하여 2-아미노-8-에틸-4-메틸-6-(1H-테트라아졸-5-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (98 mg, 45 % 수율)을 연갈색 고형물로서 제공하였다:

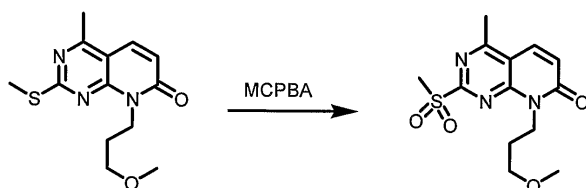
¹H NMR (400 MHz, 20

% DCl in D₂O): δ 6.97 (s, 1H), 2.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.953 (s, 3H), -0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); C₁₁H₁₁N₈O MS (EI) : 271.0 (MH⁺).

[0554]

[0555]

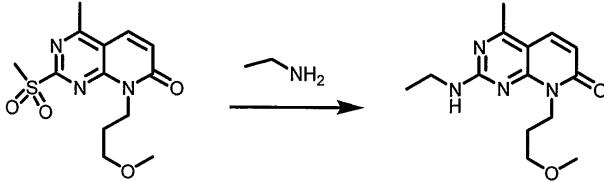
실시예 13



[0556]

[0557]

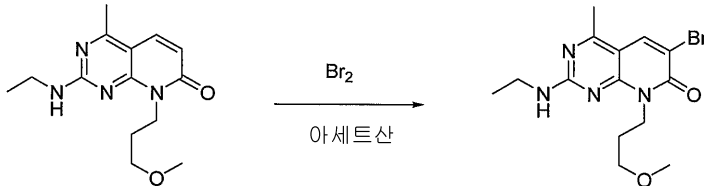
실시예 1에 기술된 것과 유사한 공정으로 제조된 8-(3-메톡시프로필)-4-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.36 g, 1.29 mmol), 디클로로메탄 (10 mL), 및 77% 3-클로로퍼벤조산과 물 (0.723 g, 3.23 mmol)의 혼합물을 1h 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨 (3 회), 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 감압하에 DCM을 제거하였다. 미정제 8-(3-메톡시프로필)-4-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.



[0558]

[0559]

8-(3-메톡시프로필)-4-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 및 THF (20 mL)중의 2M 에틸아민 용액을 2h 동안 교반하였다. THF를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(에틸아미노)-8-(3-메톡시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.18 g, 50% 수율 2 단계에 걸쳐)을 제공하였다.



[0560]

[0561]

2-(에틸아미노)-8-(3-메톡시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (0.18 g, 0.65 mmol), 아세트산 (5 mL) 및 디클로로메탄 (3 mL)의 용액에 브롬 (36 μ l, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, DCM 및 물로 희석하였다. 유기층을 포화 중탄산 나트륨 (3 배), 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.13 g (56% 수율)의 6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(3-메톡시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 5.44 (Br. s, 1H), 4.55

(m, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.30- 1.23 (m, 3H); $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 355 (MH $^+$).

[0562]

[0563]

동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0564]

실시예 13a. 6-브로모-8-(2-에톡시에틸)-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도 [2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.74

(m, 2H), 3.61-3.56 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.19-1.15 (t, 3H);

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 355 (MH $^+$).

[0565]

[0566]

실시예 13b. 6-브로모-8-(3-에톡시프로필)-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.53

(m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.29-1.25 (t,

3H), 1.19-1.15 (t, 3H); $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 369 (MH $^+$).

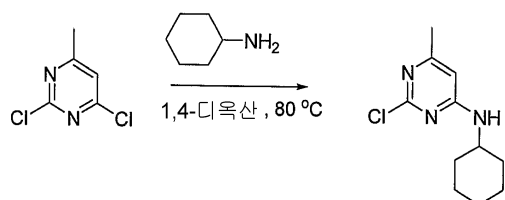
[0567]

[0568] 실시예 13c. 6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(3-이소프로폭시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H), 1.13-1.11 (t, 6H); $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2$ MS (EI) : 383 (MH⁺).

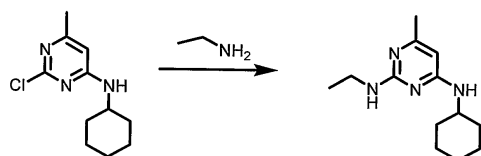
[0569]

[0570] 실시예 14



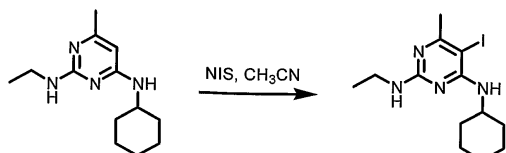
[0571]

[0572] 2,4-디클로로-6-메틸피리딘 (Aldrich, 5 g, 30 mmol), 시클로헥실아민 (3 g, 30 mmol) 및 DIEA (10 mL)의 혼합물을 80°C에서 12h 동안 교반하였다. 휘발 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼상에 로딩하고, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)로 용리시켰다. 8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(티오펜-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 무색 오일 (2.8 g, 41% 수율)로서 수득하였다.



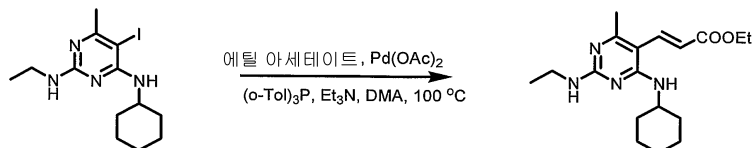
[0573]

[0574] 생성물을 THF중의 에틸아민 (10 equiv.) 용액과 100°C에서 12h 동안 반응시켰다. 미정제 2-에틸아미노-4-시클로헥실아미노-6-메틸피리딘을 표준 작업으로부터 수득하고, 다음 단계에 사용하였다.



[0575]

[0576] CH_3CN (10 mL)중의 2-에틸아미노-4-시클로헥실아미노-6-메틸피리딘 (600 mg, 2.56 mmol) 용액에 N-요오도숙신이미드 (NIS, 658 mg, 2.92 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 2h 동안 실온에서 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 EtOAc중에 용해시켰다. 그 후, 유기상을 나트륨 비설파이트, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 660 mg (73% 수율)의 2-에틸아미노-4-시클로헥실아미노-5-요오도-6-메틸피리딘을 제공하였다.



[0577]

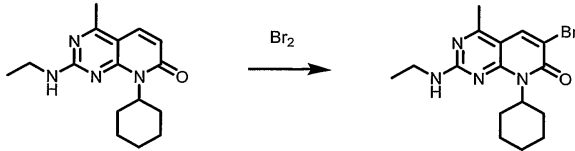
[0578] DMA (7 mL)중의 2-에틸아미노-4-시클로헥실아미노-5-요오도-6-메틸피리딘 (660 mg, 1.83 mmol) 용액에 에틸 아크릴레이트 (458 mg, 4.58 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.18 mmol), $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ (110 mg, 0.37 mmol), 및 Et_3N (740 mg, 7.32 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 100°C에서 12h 동안 N_2 하에 교반하였다. 표준 작업 및 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 411 mg (67% 수율)의 (E)-에틸 3-(4-(시클로헥실아미노)-2-(에틸아미노)-6-메틸피리딘-5-일)아크릴레이트를 제공하였다.



[0579]

[0580]

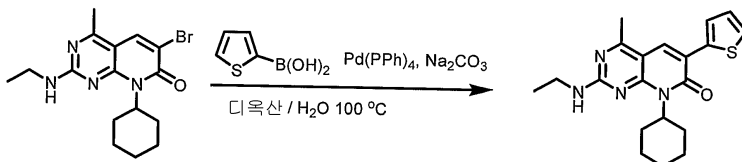
(E)-에틸 3-(4-(시클로헥실아미노)-2-(에틸아미노)-6-메틸피리미딘-5-일)아크릴레이트 (200 mg, 0.6 mmol)를 AcOH (2 mL)중에 용해시켰다. 본 용액을 밀봉된 튜브에서 186°C에서 17h 동안 가열하였다. 표준 작업 및 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 하여 65 mg (38% 수율)의 8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.



[0581]

[0582]

AcOH 및 CH₂Cl₂중의 8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온에 Br₂ (22 uL, 0.42 mmol)를 80°C하에 첨가하였다. 표준 작업 및 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 65 mg (0.17 mmol, 80% 수율)의 6-브로모-8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.



[0583]

[0584]

상기에서 수득된 브롬 (65 mg, 0.17 mmol)을 1,4-디옥산/H₂O (1:1)중의 Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.018 mmol) 및 Na₂CO₃ (38 mg, 0.36 mmol)의 존재하에 2-티오펜산 (45 mg, 0.36 mmol)과 100°C에서 2h 동안 반응시켰다. 용매 제거 및 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 33mg (50% 수율)의 8-시클로헥실-2-(에틸아미노)-4-메틸-6-(티오펜-2-일)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.

[0585]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 5.60-5.40 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.71 (m, 4 H), 1.43 (m, 2 H), 1.30-1.2 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H); C₂₀H₂₄N₄OS MS (EI) : 369 (MH⁺).

[0586]

동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0587]

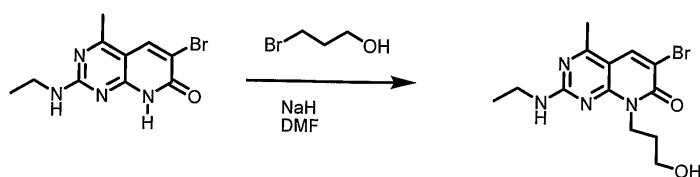
실시예 14a. 6-브로모-8-시클로프로필-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

[0588]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.31-1.25 (m, 5 H), 0.91 (br s, 2 H); C₁₃H₁₅BrN₄O MS (EI) : 323 (MH⁺).

[0589]

실시예 15



[0590]

[0591] DMF (2 mL)중의 실시예 14에 기술된 것과 유사한 공정을 이용하여 제조된 6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온 (100 mg, 0.35 mmol) 용액에 NaH (30 mg, 60%, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 70°C로 가온시켰다. 그 후, 3-브로모프로판올 (48mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 교반을 12h 동안 계속하였다. 표준 작업 및 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 33 mg (27% 수율)의 6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(3-히드록시프로필)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온을 제공하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 4.59 (br s, 2 H), 3.50-3.47 (m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 2.02 (br s, 2 H), 1.28 (t, 3 H); C₁₃H₁₇BrN₄O₂ MS (EI) : 341 (MH⁺).

[0592]

[0593] 동일하거나 유사한 합성 기법을 사용하여 적합한 시제로 대체하면서, 하기 화합물을 제조하였다:

[0594] 실시예 15a. 6-브로모-2-(에틸아미노)-8-(2-히드록시에틸)-4-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.40 (br s, 2 H), 3.62-3.55 (m, 2 H), 3.40-3.20 (m, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H); C₁₂H₁₅BrN₄O₂ MS (EI) : 327 (MH⁺).

[0595]

[0596] 실시예 15b. 6-브로모-2-(에틸아미노)-4-메틸-8-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1 H), 5.39 (br s, 1 H), 4.59 (br s, 2 H), 3.55-3.40 (m, 2 H), 2.70-2.50 (m, 6 H), 2.52 (s, 3 H), 1.62-1.58 (m, 4 H), 1.46-1.40 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H); C₁₇H₂₄BrN₅O MS (EI) : 394 (MH⁺).

[0597]

[0598] 생물학적 실시예

[0599] 생물학적 실시예 1

[0600] PI3K알파 루시퍼라아제-결합된 화학루미네스스 검정 프로토콜

[0601] PI3K α 활성을 루시퍼라아제-루시페린-결합된 화학루미네스스를 이용하여 키나아제 반응 후 소모된 ATP의 백분율로서 측정하였다. 반응을 384-웰 화이트의 매개체 결합된 미세적정 플레이트 (Greiner)에서 수행하였다. 키나아제 반응은 20 μL 부피의 완충액중에서 시험 화합물, ATP, 기질 (PIP2) 및 키나아제를 혼합시킴으로써 개시되었다. 표준 PI3K알파 검정 완충액은 50 mM Tris, pH 7.5, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT 및 0.03% CHAPS로 이루어진다. 효소, ATP, 및 기질에 대한 표준 검정 농도는 각각 0.5-1.1 nM, 1 μM 및 7.5 μM이었다. 반응 혼합물을 약 2h 동안 주위 온도에서 인큐베이션하였다. 키나아제 반응 후, 10 μL 분취량의 루시퍼라아제-루시페린 혼합물 (Promega Kinase-Glo)을 첨가하고, 빅토르2 플레이트 판독기 (Victor2 plate reader) (Perkin Elmer)를 사용하여 화학루미네스스 시그널을 측정하였다. 전체 ATP 소모율은 40-60%로 제한되었으며, 대조 화합물의 IC₅₀ 값은 참조 문헌과 잘 상호관련된다.

[0602] 본 발명의 특정 화합물을 본 검정에서 시험하고, PI3K에 결합하는 능력을 입증하였다. 예를 들어, 본 발명의 일 구체예에서, PI3K 억제제는 약 9 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 5 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 3 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 1.5 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 1 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 0.6 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 0.3 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 0.2 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 0.1 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제

제는 약 0.04 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다. 또 다른 구체예에서, PI3K 억제제는 약 0.020 μM 또는 그 미만의 PI3K-결합 친화도를 갖는 표 2 내지 15의 화합물로부터 선택되었다.

[0603] **생물학적 실시예 2**

[0604] **포스포 AKT 검정** - PC3 세포를 150,000 세포/웰로 6-웰 플레이트상에 시딩하였다. 세포를 3일 동안 배양한 후, 3시간 동안 혈청 비함유 배지중에서 화합물로 처리하였다. EGF (100ng/mL)를 마지막 10분 동안 첨가하였다. 세포를 TENN 완충제중에서 용해시켰다. 포스포 T308 Akt 및 총 Akt를 바이오소스 검정 프로토콜 (Biosource assay protocol)에 따라 수행한 ELISA에 의해 정량하였다. 포스포 Akt의 관독값을 총 Akt 관독값에 대해 표준화시켰다.

[0605] **생물학적 실시예 3**

[0606] **포스포 S6 검정**

[0607] PC3 세포를 8,000 세포/웰로 96-웰 플레이트상에 시딩하였다. 각 실험에 있어서, 세포를 시딩하고, 동일한 2개의 플레이트에 처리하였다: 한 플레이트는 포스포 S6 CellELISA를 위한 것이고, 다른 플레이트는 총 S6 CellELISA를 위한 것이다. 세포를 3일 동안 플레이트상에서 배양시킨 후, 3시간 동안 혈청 비함유 배지중에서 삼중으로 화합물로 처리하였다. 세포를 4% 포름알데히드로 고정하고, 0.6% H_2O_2 로 켄칭시키고, 5% BSA로 차단하고, 포스포 S6 항체 또는 총 S6 항체와 밤새 인큐베이션시키고, 염소-항-토끼-IgG-HRP와 1시간 동안 인큐베이션하고, 화학루미네스스 기질에서 현상시켰다.

[0608] **생물학적 실시예 4**

[0609] **PIP₃ 검정**

[0610] 10cm 디쉬에서 성장시킨 MCF-7 세포를 DMEM중에서 3시간 동안 영양물 공급을 하지 않은 후, 20분 동안 화합물로 처리하였다. 화합물과의 인큐베이션중 마지막 2분 동안, EGF (100ng/mL)를 첨가하여 PIP₃의 생성을 자극하였다. 배지를 흡출시키고, 세포를 10% 트리클로로아세트산으로 스크레이핑하였다. 세포 용해물을 원심 분리한 후 지질을 펠렛으로부터 추출하였다. 세포성 지질 추출물중의 PIP₃을 알파스크린 검정 (AlphaScreen assay)로 정량하고, 여기서 Grp1-PH를 PIP₃ 특이적 프로브로서 사용하였다. 세포성 PIP₃의 양은 diC₈ PI (3,4,5) P₃의 표준 곡선으로부터 계산하였다.

[0611] **생물학적 실시예 5-10**

[0612] **생체내 모델**

[0613] 5-8주령의 약 20g의 흉선이 없는 암컷 및 수컷 누드 마우스 (NCr)를 하기 모델에 사용하였다. 연구 시작 전에, 동물을 최소 48h 동안 순치시켰다. 이들 연구 동안, 동물에 음식물과 물을 무제한 공급하였으며, 70-75°F 및 60% 상대 습도로 컨디셔닝된 방에 하우징시켰다. 자동 타이머로 12h은 밝게 하고, 12h은 어둡게 하였다. 화합물 유도되거나 종양 관련 치사에 대해 모든 동물을 매일 검사하였다.

[0614] PC-3 인간 전립선 샘암종 세포를 20% 소태 혈청 (Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)중에서 37°C 및 가습된 5% CO_2 대기하에 실험관내 배양하였다. 0일째에, 세포를 트립신화에 의해 채취하고, 0.1mL의 빙냉 행크스 평형염액중의 3×10^6 세포 (13회째 계대배양, 99% 생존율)를 5-8주령 수컷 누드 마우스의 후복에 피하 이식하였다. 확인을 위해 트랜스폰더를 각 마우스에 이식하고, 임상적 증후 및 생존에 대해 매일 동물을 모니터링하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0615] U-87 MG 인간 교모세포종 세포를 10% 소태 혈청 (Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)중에서 37°C 및 가습된 5% CO_2 대기하에 시험관내 배양하였다. 0일째에, 세포를 트립신화에 의해 채취하고, 이어서 0.1mL의 빙냉 행크스 평형염액중의 2×10^6 세포 (5회째 계대배양, 96% 생존율)를 5-8주령 암컷 누드 마우스의 후복에 피하 이식하였다. 확인을 위해 트랜스폰더를 각 마우스에 이식하고, 임상적 증후 및 생존에 대해 매일 동물을 모니터링하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0616] A549 인간 폐 암종 세포를 10% 소태 혈청 (Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)중에서 37°C 및 가습된 5% CO_2 대기하에 시험관내 배양하였다. 0일째에, 세포를 트립신화에

의해 채취하고, 이어서 0.1mL의 빙냉 행크스 평형염액중의 10×10^6 세포 (12회째 계대배양, 99% 생존율)를 5-8주령 암컷 누드 마우스의 후복에 피내 이식하였다. 확인을 위해 트랜스폰더를 각 마우스에 이식하고, 임상적 증후 및 생존에 대해 매일 동물을 모니터링하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0617] A2058 인간 흑색종 세포를 10% 소태 혈청 (Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)중에서 37°C 및 가습된 5% CO₂ 대기하에 시험관내 배양하였다. 0일째에, 세포를 트립신화에 의해 채취하고, 이어서 0.1mL의 빙냉 행크스 평형염액중의 3×10^6 세포 (3회째 계대배양, 95% 생존율)를 5-8주령의 흉선 제거된 암컷 누드 마우스의 후복에 피내 이식하였다. 확인을 위해 트랜스폰더를 각 마우스에 이식하고, 임상적 증후 및 생존에 대해 매일 동물을 모니터링하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0618] WM-266-4 인간 흑색종 세포를 10% 소태 혈청 (Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)중에서 37°C 및 가습된 5% CO₂ 대기하에 시험관내 배양하였다. 0일째에, 세포를 트립신화에 의해 채취하고, 이어서 0.1mL의 빙냉 행크스 평형염액중의 3×10^6 세포 (5회째 계대배양, 99% 생존율)를 5-8주령의 흉선 제거된 암컷 누드 마우스의 후복에 피내 이식하였다. 확인을 위해 트랜스폰더를 각 마우스에 이식하고, 임상적 증후 및 생존에 대해 매일 동물을 모니터링하였다. 체중을 매일 기록하였다.

[0619] 피하 또는 피내 종양에 있어서, 각 대조군 및 처리군에서 각 동물의 평균 종양 중량을 연구 동안 매주 2회 측정하였다. 종양 중량 (TW)을 하기 식을 이용하여, 캘리퍼로 수직 직경을 측정함으로써 결정하였다:

[0620]
$$\text{종양 중량 (mg)} = [\text{종양 부피} = \text{길이 (mm)} \times \text{폭}^2 (\text{mm}^2)]/2$$

[0621] 이들 데이터를 기록하고, 종양 중량 대 이식 후 일수에 대해 플롯팅하고, 종양 성장율의 지표로서 그래프로 나타내었다. 종양 성장 억제율 (TGI)를 하기 식으로 결정하였다:

[0622]
$$\left[1 - \frac{\left(\frac{X_f - X_0}{Y_f - X_0} \right) \right] * 100$$

[0623] 상기 식에서, X₀ = 그룹 일(group day)에서의 모든 종양에 대한 평균 TW

[0624] X_f = f일에서 처리된 군의 TW

[0625] Y_f = f일에서 비히클 대조군의 TW

[0626] 종양이 이들의 출발 크기 미만으로 역행하는 경우, 종양 역행율을 하기 식으로 결정하였다:

[0627]
$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

[0628] 종양 크기를 각 종양에 대해 개별적으로 계산하여 각 실험군에 있어서 평균 ±SEM 값을 획득하였다. 통계학적 유의성을 양방 스튜던트 테스트 (2-tailed Student's t-test)를 이용하여 결정하였다 (유의성은 P<0.05로 규정).

[0629] 약제학적 조성물 실시예

[0630] 하기는 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 약제 제형이다.

[0631] 정제 제형

[0632] 하기 성분을 철저히 혼합하고, 단일 스코어링된 정제로 압축시켰다.

표 16

[0633]	성분	정제당 양, mg
	본 발명의 화합물	400
	옥수수전분	50
	크로스카르멜로스 나트륨	25
	락토오스	120
	마그네슘 스테아레이트	5

[0634] 캡슐 제형

[0635] 하기 성분을 철저히 혼합하고, 경질-셀 젤라틴 캡슐로 로딩하였다.

표 17

[0636]	성분	정제당 양, mg
	본 발명의 화합물	200
	락토오스, 분무-건조됨	148
	마그네슘 스테아레이트	2

[0637] 현탁 제형

[0638] 하기 성분을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 형성시켰다.

표 18

[0639]	성분	양
	본 발명의 화합물	1.0g
	푸마르산	0.5g
	염화나트륨	2.0g
	메틸 파라벤	0.15g
	프로필 파라벤	0.05g
	과립 당	25.5g
	소르비톨 (70% 용액)	12.85g
	비검 K (Veegum K)(Vanderbilt Co.)	1.0g
	향신제	0.035mL
	착색제	0.5mg
	증류수	100mL가 되게하는 양

[0640] 주사용 제형

[0641] 하기 성분을 혼합하여 주사용 제형을 형성시켰다.

표 19

[0642]	성분	양
	본 발명의 화합물	1.2g
	나트륨 아세테이트 완충액	0.4M 2.0mL
	HCl (1N) 또는 NaOH (1M)	적합한 pH가 되게하는 양
	물(증류, 멸균)	20mL가 되게하는 양

[0643] 물을 제외한 상기 모든 성분을 혼합하고, 교반하면서 60-70℃로 가열하였다. 강하게 교반시키면서 60℃에서 총 분량의 물을 첨가하여 성분들을 예멸선화시키고, 100g이 되게하는 양으로 물을 첨가하였다.

[0644] 좌제 제형

[0645] 본 발명의 화합물을 Witepsol.RTM.H-15 (포화된 식물성 지방산의 트리글리세리드; Riches-Nelson, Inc., New York)와 혼합함으로써 총 2.5g 중량의 좌제를 제조하였으며, 이는 하기 조성을 갖는다:

표 20

성분	정제당 양,mg
본 발명의 화합물	500
Witepsol [®] H-15	나머지

[0647] 본 발명은 명료성 및 이해를 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세하게 기술되었다. 본 발명은 다양한 특이적 구체예 및 기법을 참조로 기술되었다. 그러나, 많은 다양한 변화 및 변형이 본 발명의 사상 및 범위내에서 이루어질 수 있음을 주지해야 한다. 첨부된 청구범위내에서 변화 및 변형이 수행될 수 있음이 당업자에게는 자명할 것이다. 따라서, 상기 설명은 예시를 위한 것이며, 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 기술을 기준으로하여 결정되는 것이 아니라, 하기 첨부된 청구범위를 기준으로 결정되어야 하며, 이러한 청구범위에 동급인 전체 범위도 기준이될 수 있다. 본 출원에 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 공개문헌은 각각의 개별적 특허, 특허 출원 또는 공개문헌이 개별적으로 언급된 바와 같이 본원에 참고문헌으로 인용되었다.