



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0097318
(43) 공개일자 2019년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/36 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 311/36 (2013.01)
A61K 31/352 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7023686(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년11월03일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7001585
원출원일자(국제) 2010년11월03일
심사청구일자 2018년02월13일
- (85) 번역문제출일자 2019년08월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2010/002804
- (87) 국제공개번호 WO 2011/055215
국제공개일자 2011년05월12일
- (30) 우선권주장
2690/CHE/2009 2009년11월05일 인도(IN)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님
스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 폰 프릿츠 코르브와 지에 40
- (72) 발명자
무투팔라니아판 메이야판
인도 하이데라바드 500 078 샴르팻 페이즈 아이 에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리 존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
비스와나다 스리칸트
인도 하이데라바드 500 078 샴르팻 페이즈 아이 에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리 존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박장원

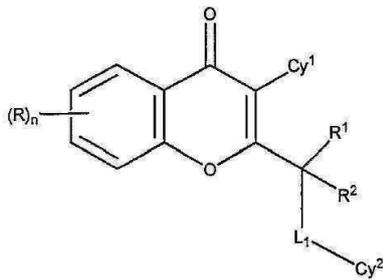
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 벤조피란 키나제 조절제**

(57) 요약

본 발명은 PI3K 단백질 키나제 조절제들, 그들의 제조방법, 그들을 함유하는 약제학적 조성물들 및 그들을 이용한 키나제 매개 질환 혹은 장애의 치료, 예방 및/또는 개선방법들을 제공한다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/52 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

바부 고빈다라줄루

인도 하이데라바드 500 078 샤미르팻 페이즈 아이
에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버리
존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

바칼란카 스와롭 쿠마르 브이.에스.

스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 폰 프릿츠 코르브와
지에 40

(30) 우선권주장

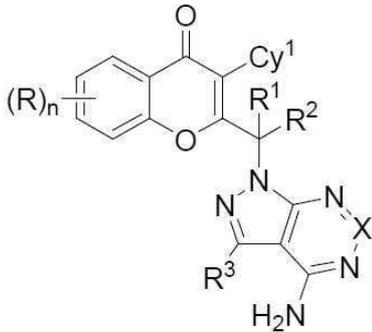
1429/CHE/2010 2010년05월24일 인도(IN)
61/364,661 2010년07월15일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (IA-II)의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



(IA-II)

식 중

각각 나타나는 R은 독립적으로 수소, 할로젠, 및 (C₁₋₆)알콕시로부터 선택되고;

R¹ 및 R²는 동일 또는 상이할 수 있고 독립적으로 수소, 할로젠, 및 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며;

Cy¹은 비치환된 페닐 및 할로-치환된 페닐로부터 선택된 단환식 기이고;

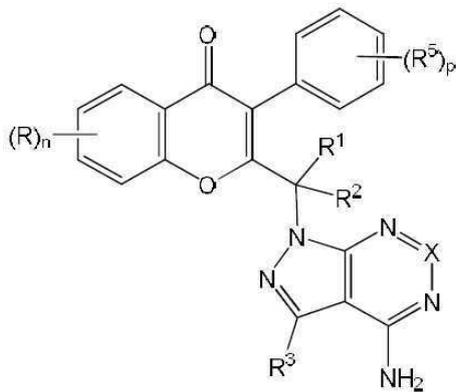
N은 1 내지 4의 정수이며;

각각 나타나는 X는 독립적으로 CH로부터 선택되고;

각각 나타나는 R³는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 니트로, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y-, -NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y-, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, 및 -ONO₂로부터 선택되며, 상기 기들의 각각에서의 R^x, R^y 및 R^z는 수소, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 또는 치환 혹은 비치환된 아미노일 수 있거나, 또는 R^x, R^y 및 R^z 중 임의의 2개는, 0, NR^x(예컨대, R^x는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 알킬일 수 있음) 또는 S로부터 선택되고 또한 동일 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 [IA-V]를 갖는 것인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 것인 화합물:



(IA-V)

식 중

각각 나타나는 R⁵ 는 수소, 또는 할로젠이고;

p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

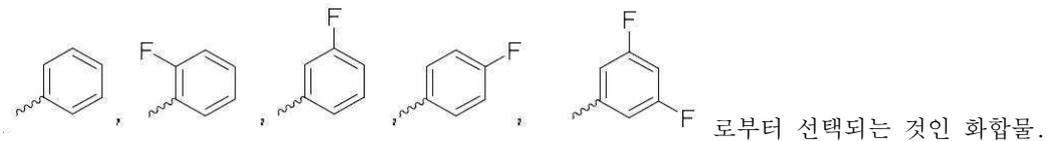
R, R¹, R², X, R³ 및 n 각각은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R는 할로젠인 화합물

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Cy¹은:



청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서:

- 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일) 메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일) 메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온;

- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-메톡시-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일) 프로필)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온 ;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3- 플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

- 4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-(하이드록시메틸) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-(트라이플루오로메톡시) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일) 메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-아미노페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-아미노피리미딘-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3, 4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3, 4-di하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

tert-부틸-(5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일) 에틸)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-3-일) 티오펜-2-일) 메틸카바메이트

2-(1-(4-아미노-3-(5-(아미노메틸) 티오펜-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

N-(4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일) 에틸)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-3-일) 페닐) 아세트아마이드;

2-(1-(4-아미노-3-(4-아미노페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(2, 3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일) 에틸)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-3-일) 티오펜-2-카브알데하이드;

2-(1-(4-아미노-3-(5-(하이드록시메틸) 티오펜-3-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오

- 로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일) 메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일) 메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3, 5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3, 5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3, 5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-((4-아미노-3-(3, 5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- (+)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- (-)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(3, 5-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시-3, 5-다이메틸페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-플루오로-5-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2, 3-다이하이드로벤조[b] [1, 4] 다이옥신-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- 2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크

로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3, 4-다이하이드로-2H-벤조[b] [1, 4] 다이옥세핀-7-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(다이벤조 [b, d] 퓨란-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이메틸아미노) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-(트라이플루오로메톡시) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(3-(4-아세틸페닐)-4-아미노-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-(다이메틸아미노) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-(메틸설포닐) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-에톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(5-클로로티오펜-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3, 5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(퓨란-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-

4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-(메톡시메틸) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(6-하이드록시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(1, 3-다이메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(2, 3-다이메틸-2H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-3-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(2, 4-다이메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(6-에톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

3-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일) 에틸)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-3-일)-N-사이클로프로필벤즈아미드;

2-(1-(4-아미노-3-(3-(몰폴린-4-카보닐) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이플루오로메톡시) 페닐)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일) 에틸)-1H-피라졸로 [3, 4-d] 피리미딘-3-일) 퓨란-2-카브알데하이드

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 자가면역 질환, 염증 및 암으로부터 선택된, PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태의 치료용 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 항암제, 항염증제, 면역억제제, 스테로이드제, 비스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, 진통제, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에 존재하는 포스포티딜이노시톨 3(PI3) 키나제의 촉매 활성을 억제하기 위한 시험관내(in vitro) 방법.

청구항 10

자가면역 질환, 염증 및 암으로부터 선택된, PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태의 치료를 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 포함하는, 자가면역 질환, 염증 및 암으로부터 선택된, PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태를 치료하기 위한 억제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 적어도 1종의 다른 항암제, 항염증제, 면역억제제, 스테로이드제, 비스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, 진통제, 또는 이들의 혼합물을 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 조성물은 염증, 사구체신염, 포도막염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 근육 염증, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식, 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염, 간염, 아토피 피부염, 천식, 쇼그렌 증후군, 장기 이식 거부, 다발 경화증, 갈랭-바레(Guillain-Barre), 자가면역 포도막염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 자가면역 저혈소판증, 측두 동맥염, 항인지질 증후군, 혈관염, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 베체트병(Behcet's disease), 건선, 포진성 피부염, 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 백반증, 크론병, 결장염, 궤양성 결장염, 원발성 담즙성 간경변, 자가면역 간염, 제1형 혹은 면역-매개 당뇨병, 그레이브 병(Grave's disease), 하시모토의 갑상선염, 자가면역 난소염 및 고환염, 부신의 자기면역 장애, 전신 홍반 루푸스, 다발근육염, 피부근육염, 강직성 척추염, 이식 거부, 피부 이식편 거부, 관절염, 골흡수 증가와 연관된 골질환; 회장염(ileitis), 바레트 증후군(Barrett's syndrome), 성인 호흡장애 증후군, 만성 폐쇄성 기도질환 질환; 각막이영양증, 트라코마(trachoma), 회선사상충증(onchocerciasis), 교감성 안염(sympathetic ophthalmitis), 안구내염; 치은염, 치주염; 결핵; 나병; 요독 합병증, 신장증; 경피성 피부염, 건선, 신경계의 만성 탈수조성 질환, AIDS-관련 신경퇴행, 알츠하이머병, 전염성 수막염, 뇌척수염, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 바이러스성 또는 자가면역성 뇌염; 자가면역 장애, 면역-복합체 혈관염, 전신 루푸스 및 홍반 루푸스; 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus: SLE); 심근병증, 허혈 심장 질환, 고콜레스테롤혈증, 죽상 경화증, 자간전증; 만성 간부전, 뇌 및 척수 외상 및 암으로부터 선택되는 PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태의 치료를 위한 것인 억제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 조성물은 임파조직계(lymphoid lineage)의 조혈성 종양, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 및 버켓 림프종(Burkett's lymphoma); 골수 직계계의 조혈성 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군, 전골수구성 백혈병; 방광암종, 유방암종, 결장암종, 신장암종, 간암종, 폐암종, 소세포 폐암, 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 평편 세포 암종; 중간엽원(mesenchymal origin)의 종양, 섬유육종, 횡문근육종; 중추 및 말초 신경계의 종양, 성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종, 신경집종(schwannoma); 흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각화극세포종(keratocanthoma), 갑상선 난포암 및 카포시육종으로부터 선택되는 것인, PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태의

치료를 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태는 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 류마티스 관절염, 만성 기관지염, 염증성 장 질환, 알레르기성 비염, 홍반 루푸스 및 케양성 결장염으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태는 임파조직계의 조혈성 종양, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 만성 림프성 백혈병, 모발상 세포 림프종 및 버켓 림프종; 골수 조직계의 조혈성 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 전골수구성 백혈병 혹은 아급성 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma)을 포함하는 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립 형질세포종, 및 골수의 형질세포종 으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 PI3K 관련 질환, 장애 혹은 병태는 만성 림프성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia: CLL); 비호지킨 림프종(non-Hodgkin Lymphoma: NHL); 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia: AML); 다발성 골수종(MM), 소림프구성 림프종(Small Lymphocytic Lymphoma: SLL) 또는 무통성 비호지킨 림프종 (Indolent Non-Hodgkin' s Lymphoma: I-NHL)인 것인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 인도 특허 가출원 제2690/CHE/2009호(출원일: 2009년 11월 5일); 제1429/CHE/2010호(출원일: 2010년 5월 24일); 및 미국 특허 가출원 제61/364,661호(출원일: 2010년 7월 15일)의 우선권을 주장하며, 이들 기초 출원은 각각 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0002] **발명의 기술분야**

[0003] 본 발명은 PI3K 단백질 키나제 조절제들, 그들의 제조방법, 그들을 함유하는 약제학적 조성물들 및 그들을 이용한 키나제 매개 질환 혹은 장애의 치료, 예방 및/또는 개선방법들을 제공한다.

배경 기술

[0004] 근년 각종 질환과 연관된 효소 및 바이오-분자의 구조와 기능의 발견과 이해에 막대한 연구를 전념하고 있다. 대규모의 연구의 주제로 되고 있는 이러한 중요한 부류의 하나는 단백질 키나제이다.

[0005] 일반적으로, 단백질 키나제는 보존 구조 및 촉매 기능을 지니는 구조적으로 관련된 포스포릴 전이효소의 세트를 나타낸다. 이들 효소는 포스페이트기(인산화)를 화학적으로 부가함으로써 단백질을 변형시킨다. 인산화는 ATP로부터 포스페이트기의 제거와 이를 세린, 트레오닌 혹은 티로신 등과 같은 자유 하이드록실기를 지니는 아미노산에 공유 결합 방식으로 부착하는 것을 포함한다. 인산화는 통상 효소 활성, 세포 국소화 혹은 다른 단백질과의 결합을 변경시킴으로써 표적 단백질(기질)의 기능 변화를 가져온다. 모든 단백질의 30%까지는 키나제 활성에 의해 변형될 수 있다.

[0006] 이 부류의 단백질은 티로신 키나제, 세린/트레오닌 키나제, 히스티딘 키나제 등과 같은 작용할 때 기질에 따라서 하위 세트로 분류된다. 이들 단백질은 또한 그들의 국소화에 의거해서 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine kinases: RTK) 혹은 비-수용체 티로신 키나제로 분류될 수 있다.

[0007] 수용체 티로신 키나제(RTK)는 세포의 부분, 막 통과 영역 및 세포내 부분을 지니는 한편, 비-수용체 티로신 키나제는 전체적으로 세포내이다. 수용체 티로신 키나제 매개 신호 전달은 전형적으로 특정 성장인자(리간드)와의 세포의 상호작용에 의해 개시되고, 이어서 수용체 이량체화, 고유 단백질 티로신 키나제 활성의 자극 및 아미노산 잔기의 인산화를 수반한다. 그 후의 입체형태적 변화는 세포질 신호 분자의 범위와의 복합체의 형성을 초래하여 세포 분할, 분화, 대사 효과 및 세포의 미세환경의 변화 등과 같은 수많은 반응을 용이하게 한다.

- [0008] 단백질 키나제는 세포 성장, 생존 및 분화, 기관 형성 및 형태발생, 신혈관 신생(neovascularisation), 조직 복구 및 재생 등과 같은 광범위한 생물학적 과정을 제어하는 것으로 알려져 있다. 많은 단백질 키나제는, 정상 조직/기관에서의 그들의 기능에 부가해서, 또한 암을 비롯한 다수의 인간 질환에서 특별한 역할을 한다. 단백질 키나제(종양원성(oncogenic) 단백질 키나제라고도 지칭됨)의 서브세트는, 조절 이상의 경우, 종양 형성 및 성장을 초래하여, 종양 유지 및 진행에 기여한다(Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). 따라서, 종양원성 단백질 키나제는 치료적 중재 및 약물 개발을 위한 단백질 표적의 가장 크고 최고의 매력적인 그룹들 중 하나를 대표한다.
- [0009] 수용체와 비-수용체 단백질 키나제는 양쪽 모두 그들의 세포 생리학 및 신호형성에 대한 영향으로 인해 소분자 약물 발견을 위한 매력적인 표적인 것으로 판명되었다. 이와 같이 해서 단백질 키나제 활성의 조절 이상은 암과 관련된 비제어된 세포 성장을 비롯한 변경된 세포 반응을 초래한다. 종양 발생 지표에 부가해서, 변경된 키나제 신호화(signalling)는 수많은 다른 병적 질환에 영향을 미친다. 이들은 면역학적 장애, 심혈관 질환, 염증성 질환 및 퇴행성 질환을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0010] 종양 성장 및 생존에 필요한 두 주된 세포 과정인 세포 증식 및 혈관신생의 조절(특히 억제)은, 소분자 약물의 개발을 위하여 매력적인 목표이다(Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024). 항혈관형성 요법은 허혈 관상동맥병, 당뇨병망막증, 건선 및 류마티스 관절염을 비롯한 조절 이상 혈관형성과 연관된 고형 종양 및 기타 질환의 치료를 위한 잠재적으로 중요한 접근법을 나타낸다. 마찬가지로, 세포 항증식성 제제는 종양의 성장을 지연시키거나 억제하는 것이 바람직하다.
- [0011] 포스파티딜이노시톨(이하, "PI"라 약칭함)은 세포 막에서 발견되는 많은 인지질 중 하나이다. 최근, PI가 세포 내 신호 전달에 중요한 역할을 하는 것이 명확해졌다. 3'-인산화 포스포이노시타이드를 통한 세포 신호화는 다양한 세포 과정, 예컨대, 악성 전환, 성장인자 신호, 염증 및 면역에 연루되어 왔다(Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). 이들 인산화된 신호화 생성물을 생성하는데 관여하는 효소인 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI 3-키나제 혹은 PI3K라고도 지칭됨)는 이노시톨 고리의 3'-하이드록실에서 포스파티딜이노시톨(PI) 및 그의 인산화된 유도체를 인산화하는 바이러스 종양단백질 및 성장인자 수용체 티로신 키나제와 연관된 활성으로서 본래 확인되어 있다(Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).
- [0012] 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)는 포스포이노시타이드 제2-메신저 분자를 생성함으로써 모든 세포 유형에서의 다양한 생물학적 기능을 조절하는 효소 군이다. 이들 포스포이노시타이드 제2메신저의 활성이 그들의 인산화 상태에 의해 결정되므로, 이들 지질을 변경시키는 작용을 하는 키나제 및 포스파티제는 세포내 신호화 이벤트의 정확한 실행에 가장 중심이 된다. 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)는 이노시톨 고리의 3-하이드록실 잔기에서 지질을 인산화시켜(Whitman et al (1988) Nature, 332:664), Akt 및 포스포이노시타이드-의존 키나제-1(PDK1) 등과 같은 지질 결합 도메인(플렉스트린 상동성(plekstrin homology: PH) 도메인들을 포함함)에서 키나제를 동원하는 제2메신저로서 역할하는 인산화 인지질(PIP3)을 발생시킨다. Akt를 멤브레인 PIP3에 결합시킴으로써, Akt를 형질막으로 전위시켜, Akt를 PDK1과 접촉시키고, 이것으로 인해 Akt를 활성화시키게 된다. 종양-억제제 포스파타제인 PTEN은 PIP3를 탈인산화시키고, 따라서 Akt 활성화의 음성적 조절자(negative regulator)로서 작용한다. PI3-키나제인 Akt 및 PDK1은 세포 주기 조절, 증식, 생존, 세포사멸 및 운동성을 비롯한 많은 세포 과정의 조절에 중요하며, 암, 당뇨병 및 면역 염증 등과 같은 질환의 분자 기전의 중요한 구성요소들이다(Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41).
- [0013] PI3K 군은 4개의 상이한 부류로 구성되는데, 즉, 제I, 제II 및 제III류는 지질 키나제인 반면, 제IV류의 구성원은 Ser/Thr 단백질 키나제이다.
- [0014] PI3K의 제I류 군의 구성원은 조절 및 촉매 서브유닛의 이량체이다. 제I류 군은 촉매 서브유닛 α , β , γ 및 δ 에 의해 결정되는 4개의 동종체(isoform)로 구성된다(Engelman JA, Nat Rev Genet 2006;7:606-19; Carnero A, Curr Cancer Drug Targets 2008;8:187-98; Vanhaesebroeck B, Trends Biochem Sci 2005;30:194-204 참조). 제I류는 2개의 하위부류, 즉, p110 α , β 및 δ 와 조절 서브유닛(p85, p55 또는 p50)의 조합에 의해 형성된 제Ia류와, p110 γ 와 p101 조절 유닛에 의해 형성된 제Ib류로 더욱 나뉠 수 있다. 조절 서브유닛 p85는 Src 상동성 2 도메인을 포함하며, 이들은 포스포티로신에 결합하여 부착된 촉매적 서브유닛 p101을 수용체 둘레의 멤브레인에 위치한 복합체로 가져간다. PI3K의 활성화는 멤브레인으로 촉매적 서브유닛을 표적화시키는 인슐린 및 성장인자들에 의해 유발되며, 여기서는 그의 기질, 주로 PIP2와 밀접하고 있다. 대안적으로, GTP-결합된 Ras는 p85-독립적 방식으로 p110 서브유닛을 결합하여 활성화시킬 수 있다. 제I류 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)는 이노시톨 고리 생성 지질 제2메신저(PIP)의 D3 위치에 포스파티딜-이노시톨 지질(PI)을 인산화하는 지

질 키나제이다. PI3K 활성의 산물, 주로 PI(3,4,5)-P3(PIP3)은 정지 세포에서 매우 낮은 레벨로 존재하지만 세포 자극 동안 신속하게 생성되며, 미토게네시스(mitogenesis), 세포사멸, 소포 수송(vesicular trafficking) 및 세포골격 재배열을 비롯한 여러 생물학적 반응의 조절에 관여한다. PIP3 레벨의 상승의 결과는 3-포스포이노시타이드-의존적 단백질 키나제-1 및 그의 기질 AKT의 활성화이며, 이는 그 경로의 생물학적 활성의 대부분을 개시시킨다. 염색체 10 내의 포스파타제 및 텐신 호몰로그(Phosphatase and tensin homolog in chromoson 10: PTEN)는 PIP3를 PI(4,5)-P2(PIP2)로 탈인산화시킴으로써 그 경로의 주된 음성적 조절자를 구성하는 지질 포스파타제이다. 제II류는 시험관내에서 PI 및 PI-4 포스페이트를 인산화시키는 능력을 발현한다. 단지 Vps34 구성원만으로 구성된 제III류는 PI 3-포스페이트를 생성시키는 위치 3에서 PI를 인산화시킨다. Vps34는 아미노산에 의한 단백질의 골지(Golgi) 수송, 리파마이신의 포유동물 표적(mammalian target of rapamycin: mTOR)의 자가포식 및 활성화에 연루되어 있다(Backer JM. *Biochem J* 2008; 410:1-17 참조). 이들 부류는 일반적으로 제I류 PI3K 억제제에 내성이 있다. 그러나, 제IV류는 제I류 억제제에 대한 주된 교차-활성 단백질을 구성하기 때문에 중요하다. 이 부류는 mTOR, DNA-의존적 단백질 키나제(DNA-PK) 혹은 ATM 등과 같은 신호 전달 및 DNA 손상 반응에 관련된 효소를 포함한다. PI3K-관련 효소의 이 네번째 부류는 PI3K와 유사한 촉매 핵을 포함하여, 이는 제I류 "선택적" 화합물에 의한 교차-억제를 시키는 원인으로 될 수 있다. 그러나, 특별히 힌지 영역에서의 작은 차이 및 PI3K-관련 구조의 해법은 상이한 파라로그 선택적 PI3K-구성원의 미세한 조율을 초래할 수도 있다 (*Expert Opin. Investig. Drugs* (2009) 18(9): 1265-1277 참조).

[0015] 이제 제Ia류 PI3K 효소가 광범위한 인간 암에서 종양발생에 직접 혹은 간접적으로 기여하는 것을 나타내는 상당한 증거가 있다(Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). 예를 들어, pi 10a 서브유닛은 난소의 종양(Shayesteh et al, *Nature Genetics*. 1999, 21: 99-102) 및 자궁경부의 종양(Ma et al, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744) 등과 같은 몇몇 종양에서 증폭된다. 더욱 최근, pi 10a의 촉매 부위 내에서의 변이의 활성화는 결장 영역과 유방 및 폐의 종양 등과 같은 기타 각종 종양과 연관되어 있다(Samuels et al, *Science*, 2004, 304, 554). p85 α에서의 종양-관련 변이는 또한 난소암 및 결장암 등과 같은 암에서 확인된 바 있다(Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). 직접적인 효과 이외에도, 제Ia류 PI3K의 활성화는, 예를 들어, 수용체 티로신 키나제, GPCR 시스템 혹은 인테그린의 리간드-의존적 혹은 리간드-독립적 활성화에 의해서, 신호화 경로의 상류에서 일어나는 종양발생 이벤트에 기여한다(Vara et al, *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). 이러한 상류 신호화 경로의 예로는 PI3K-매개 경로들의 활성화를 가져오는 각종 종양에서의 수용체 티로신 키나제 Erb2의 과발현(Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) 및 종양유전자 Ras의 과발현(Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548)을 들 수 있다. 또한, 제Ia류 PBK는 각종 하류 신호화 이벤트(downstream signalling event)에 의해 초래되는 종양발생에 간접적으로 기여할 수 있다. 예를 들어, PI(3,4,5)P3가 재차 PI(4,5)P2로 전환하는 것을 촉매하는 PTEN 종양-억제제 포스파타제 효과의 소실은 PI(3,4,5)P3의 PI3K-매개 생성의 규제완화를 통해서 가장 광범위한 종양과 연관되어 있다(Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.* 2001, 264, 29-41). 또, 기타 PI3K-매개 신호화 이벤트의 효과의 증가는 예를 들어 Akt의 활성화에 의해 각종 암에 기여하는 것으로 여겨진다(Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, H, 381-395).

[0016] 종양 세포에 있어서 증식 및 생존 신호화를 매개하는 역할에 부가하여, 제Ia류 PI3K 효소가 또한 종양-관련 간질 세포에 있어서 그의 기능을 통해서 종양발생에 기여할 것이라는 좋은 증거가 있다. 예를 들어, PI3K 신호화는 VEGF 등과 같은 혈관신생촉진(pro-angiogenic) 인자에 반응하여 내피세포에서 혈관신생 이벤트를 매개하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2004, 24, 294-300). 제I류 PI3K 효소가 또한 운동성 및 이동에 연루되어 있으므로(Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, JJ., 1-19), PI3K 억제제는 종양세포 침습 및 전이의 억제를 통해 치료적 유익을 제공해야 한다.

[0017] 또한, 제I류 PI3K 효소는 염증 세포의 종양발생 전(pro-tumourigenic)에 기여하는 PI3K 활성을 지니는 면역 세포의 조절에 중요한 역할을 한다(Coussens and Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867). 이들 지견은 제I류 PI3K 효소의 약리작용 억제제가 암종 및 육종 등의 고형 종양, 백혈병 및 악성 림프종을 포함하는 암 질병의 각종 형태의 치료를 위하여 치료적 가치가 있어야만 한다는 것을 시사한다. 특히, 제I류 PI3K 효소의 억제제는, 예를 들어, 유방암, 결장암, 폐암(소세포 폐암, 비-소세포 폐암 및 기관지폐포암을 포함함), 전립선암, 담관암, 뼈암, 방광암, 두경부암, 콩팥암, 간암, 위장관 조직암, 식도암, 난소암, 췌장암, 피부암, 고환암, 갑상선암, 자궁, 자궁경부암, 음문암, 백혈병(ALL 및 CML 포함), 다발성 골수종 및 림프종의 치료에 있어서 치료적 가치가 있어야만 한다.

[0018] Romina Marone 등에 의한 최근의 보고는 세포 성장, 생존 및 증식에 대한 양성 효과를 지니는 PI3K 신호전달 연

쇄반응의 활성화를 기재하고 있다. PI3K 신호화의 구성요소 상향 조절은 비제어된 증식, 이동 증가 및 유착-독립적 성장을 초래하는 세포에 대한 유해한 효과를 지닐 수 있다. 이들 사례는 악성 종양의 형성뿐만 아니라 만성 감염 및 알레르기, 심혈관 질환, 암 및 대사 장애를 비롯한 각종 질환에 있어서 PI3K의 역할을 나타내는 염증 및 자가면역 질환의 발병도 촉진시킨다(Biochimica et Biophysica Acta 1784 (2008) 159-185 참조).

[0019] PI3-키나제/Akt/PTEN 경로의 수개의 구성요소는 종양발생에 연루되어 있다. 성장인자 수용체 티로신 키나제 이외에, 인테그린-의존적 세포 유착 및 G-단백질 결합 수용체들은 연결기 분자(adaptor molecule)를 통해 직접 혹은 간접적으로 PI3-키나제를 활성화시킨다. PTEN(p53 후에 암에서의 가장 통상적으로 변이되는 종양-억제제 유전자)의 기능 소실, PI3 키나제에서의 종양 유전자 변이(Samuels et al (2004) Science 304:554), PI3-키나제의 증폭 및 Akt의 과발현은 많은 악성종양에서 확립된 바 있다. 또한, 인슐린-유사 성장인자 수용체의 자극에 의한 PI3-키나제/Akt 경로를 통한 지속적 신호화는 AG1478 및 트라스투주맙(trastuzumab) 등과 같은 표피 성장인자 수용체 억제제에 대한 저항 기전이다. p110알파의 종양원성 변이는 결장, 유방, 뇌, 간, 난소, 위, 폐, 및 두경부 고형 종양에서 상당한 빈도로 발견되어 왔다. PTEN 이상은 아교모세포종, 흑색종, 전립선, 자궁내막, 난소, 유방, 폐, 두경부, 간세포, 및 갑상선의 암에서 발견된다.

[0020] PI3-키나제 활성화의 주된 산물인 포스포티딜이노시톨-3,4,5-트라이포스페이트(PIP3)의 레벨은 각종 작용제에 의한 세포의 치료 시 증가한다. 따라서, PI3-키나제 활성화는 세포 성장, 분화 및 세포사멸을 비롯한 소정 범위의 세포 반응에 연루되는 것으로 여겨진다(Parker et al (1995) Current Biology, 5:577-99; Yao et al (1995) Science, 267:2003-05). 후속의 PI3 키나제 활성화를 발생하는 인산화된 지질의 하류 표적이 충분히 특성규명되어 있지 않지만, 최근에 나온 증거는 플렉스트린-상동성 도메인- 및 FYVE-핑거 도메인-함유 단백질이 각종 포스포티딜이노시톨 지질에 결합될 때 활성화되는 것을 시사한다(Sternmark et al (1999) J Cell Sci, 112:4175-83; Lemmon et al (1997) Trends Cell Biol, 7:237-42). 시험관 내에서, 단백질 키나제 C(PKC)의 몇몇 동종체는 PIP3에 의해 직접 활성화되고, PKC-관련 단백질 키나제인 PKB는 PI3 키나제에 의해 활성화되는 것으로 나타나 있다(Burgering et al (1995) Nature, 376:599-602).

[0021] PI3 키나제는 또한 백혈구 활성화에 연루되는 것으로 보인다. p85-연관 PI3 키나제 활성화는 CD28의 세포질 도메인과 물리적으로 연관되는 것으로 보이며, 이는 항원에 반응하여 T-세포의 활성화를 위하여 중요한 공동자극 분자이다(Pages et al (1994) Nature, 369:327-29; Rudd, (1996) Immunity 4:527-34). CD28을 통한 T 세포의 활성화는 항원에 의한 활성화에 대한 역할을 낮추고 증식 반응의 크기 및 기간을 증가시킨다. 이들 효과는 인터루킨-2(IL2)을 비롯한 다수의 유전자의 전사에 있어서의 중요한 T 세포 성장인자의 증가와 연결된다(Fraser et al (1991) Science, 251:313-16). PI3 키나제와 더 이상 상호작용할 수 없는 바와 같은 CD28의 변이는, IL2 생산을 개시시키지 못하게 하며, 이는 T 세포 활성화에 있어서 PI3 키나제에 대한 결정적인 역할을 시사한다.

[0022] 제I류 PI3 키나제의 억제제는 세포사멸을 유발하고, 생체내에서 종양 유래 혈관신생을 차단하며, 소정 종양의 방사선 감수성을 증가시킨다. 적어도 2종의 화합물인 LY294002 및 보르트만닌(wortmannin)은 PI3 키나제 억제제로서 널리 이용되어 왔다. 그러나, 이들 화합물은, 제I류 PI3 키나제의 4개의 구성원 간에 구별되지 않으므로 비특이적 PI3K 억제제이다. 예를 들어, 각종 제I류 PI3 키나제의 각각에 대한 보르트만닌의 IC50값(미국 특허 제6,703,414호)은 1 내지 10 나노몰(nM)의 범위이다. LY294002(2-(4-몰폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온)는 제I류 PI3 키나제의 잘 알려진 특정 억제제이며 항암 특성을 지닌다(Chiosis et al (2001) Bioorganic & Med. Chem. Lett. 11:909-913; Vlahos et al (1994) J. Biol. Chem. 269(7):5241-5248; Walker et al (2000) Mol. Cell 6:909-919; Fruman et al (1998) Ann Rev Biochem, 67:481-507).

[0023] 세계의 각종 연구 그룹에 속하는 특허 문헌은 이러한 여러 특허 및/또는 특허출원, 즉, US 6,608,056; US 6,608,053; US 6,838,457; US 6,770,641; US 6,653,320; US 6,403,588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; WO 97/15658, US 7,173,029; US 7,037,915; US 6,703,414; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; pi 10 알파 결합 활성을 포함, US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740; US20090270430A1; US2006270673 A1 WO2009129211A1; US2009 0263398A1; US20090263397A1; WO2009129259A2 US7605160; US7605155; US7608622; US20090270621; US20090270445; US20090247567A1; US7592342; US2009 0239847A1; US7595320; US20090247538A1 US2009023936A1; US7595330; US20090239859A1; WO2009117482A1 WO2009117097A1;US20090247565A1; WO2009

120094A2; US20090258852A1 US7601724; WO2009126635A1; US7601718; US7598245; US20090239859A1 US20090247554; US20090238828; WO20091 14874A2; WO20091 14870 A2 US20090234132A1; WO2009112565A1; US20090233950A1; US20090233926A1 US7589101; WO2009111547A1; WO200911 1531A1; WO2009109867 A2 및 WO2009105712A1를 포함한다.

[0024] PI3K 및 관련된 단백질 키나제 경로에 관한 검토와 연구는 문헌들[Pixu Liu et. al. (*Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et. al. (*Mol Cancer Ther.*, 2009;8 (1) Jan., 2009); Romina Marone et, al. (*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185) 및 B. Markman et. al. (*Annals of oncology Advance access published August 2009*)]에 부여되어 있다. 이들 특허 및/또는 특허 출원 및 문헌 개시 내용은 모두 모든 목적을 위하여 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.

발명의 내용

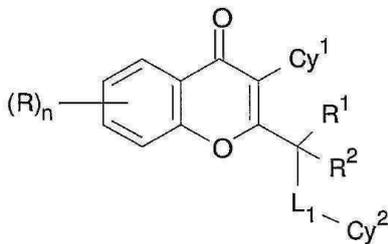
해결하려는 과제

[0025] PI3K 및 관련 단백질 키나제가 인간 질환에서의 특정 역할에 있어서 및 키나제의 영역에 있어서 진전이 있었지만, 연루된 표적의 복잡성, 키나제의 단백질 구조, 각종 키나제 억제제에 대한 특이성 논점, PI3K 억제제로부터 예상되는 부작용 및 목적으로 하는 임상적 유의의 관점에서 해결해야 할 과제는 남아있다. 따라서, 키나제-매개 이벤트와 연관된 질환 및 장애의 치료를 위한 키나제, 특히 PI3K 및 관련 단백질 키나제의 전달을 조절 및/또는 조정하기 위하여 소분자 키나제에 대한 아직 충족하지 않은 많은 필요성이 여전히 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0026] 본 발명은 PI3K 단백질 키나제 조절제로서, 특히 PI3K 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 호변이성질체(tautomer thereof), 그의 N-옥사이드(N-oxide), 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터, 그의 전구체(prodrug) 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 지닌다:

[0027] [화학식 I]



[0028]

[0029] 식 중,

[0030] 각각 나타나는 R은 독립적으로 수소, 할로젠, -OR^a, CN, 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 혹은 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 혹은 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 혹은 비치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로 사이클릭기로부터 선택되고;

[0031] R¹ 및 R²는 동일 또는 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 할로젠, 및 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나, 또는 공통 원자에 직접 결합된 R¹과 R²는 양쪽 모두, O, NR^a 및 S로부터 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10 원 고리(R¹과 R²가 결합되는 탄소 원자를 포함함) 또는 옥소기(=O)를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0032] Cy¹은 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기, 치환 혹은 비치환된 아릴 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 단환식 기이고;

[0033] Cy²는 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기, 치환 혹은 비치환된 아릴 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터

선택되며;

[0034] L_1 은 존재하지 않거나 또는 $-(CR^aR^b)_q-$, $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$ 또는 $-C(=Y)-$ 로부터 선택되고;

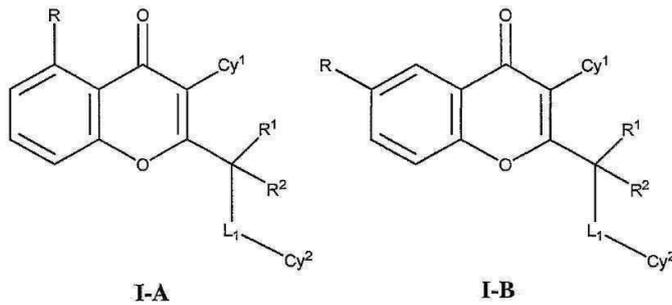
[0035] 각각 나타나는 R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 사이아노, 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6})알킬, $-NR^cR^d$ (식 중, R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 사이아노, 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6})알킬 또는 (C_{1-6})알콕시임) 및 $-OR^c$ (식 중, R^c 는 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6})알킬임)로부터 선택되거나, 또는 R^a 와 R^b 가 직접 공통 원자에 결합될 경우, 이들은, O , NR^d (여기서, R^d 는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 (C_{1-6})알킬임) 및 S로부터 선택되고 또한 동일 혹은 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리(R^a 와 R^b 가 직접 결합되는 상기 공통 원자를 포함함)를 형성하거나 옥소기(=O)를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0036] Y는 O, S 및 NR^a 로부터 선택되고;

[0037] n은 1 내지 4의 정수이며;

[0038] q는 0, 1 또는 2이다.

[0039] 또 다른 실시형태는, 하기 화학식 I-A 또는 I-B를 지니는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터, 그의 전구체, 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0040]

[0041] 식 중,

[0042] R은 독립적으로 수소, 할로젠, $-OR^a$, CN, 치환 혹은 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환 혹은 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환 혹은 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환 혹은 비치환된 C_{3-8} 사이클로알킬, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기로부터 선택되고;

[0043] R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 할로젠, 및 치환 혹은 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 공통 원자에 직접 결합된 R^1 과 R^2 는 양쪽 모두, 옥소기(=O)를 형성하도록 연결될 수 있거나, 또는 O, NR^a 및 S로부터 선택되고 또한 동일 혹은 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리(R^1 과 R^2 가 직접 결합되는 상기 공통 원자를 포함함)를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0044] Cy^1 은 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기, 치환 혹은 비치환된 아릴 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 단환식 기이고;

[0045] Cy^2 는 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0046] L_1 은 존재하지 않거나, 또는 $-(CR^aR^b)_q-$, $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$ 혹은 $-C(=Y)-$ 로부터 선택되고;

[0047] 각각 나타나는 R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 사이아노, 치환 혹은

은 비치환된 (C₁₋₆)알킬, -NR^cR^d(식 중, R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 사이아노, 치환 혹은 비치환된 (C₁₋₆)알킬 또는 (C₁₋₆)알콕시임) 및 -OR^c(식 중, R^c는 치환 혹은 비치환된 (C₁₋₆)알킬임)로부터 선택되거나, 또는 R^a와 R^b가 직접 공통 원자에 결합될 경우, 이들은, 0, NR^d(여기서, R^d는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 (C₁₋₆)알킬임) 및 S로부터 선택되고 또한 동일 혹은 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리(R^a와 R^b가 직접 결합되는 상기 공통 원자를 포함함)를 형성하거나 옥소기(=O)를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0048] Y는 0, S 및 NR^a로부터 선택되고;

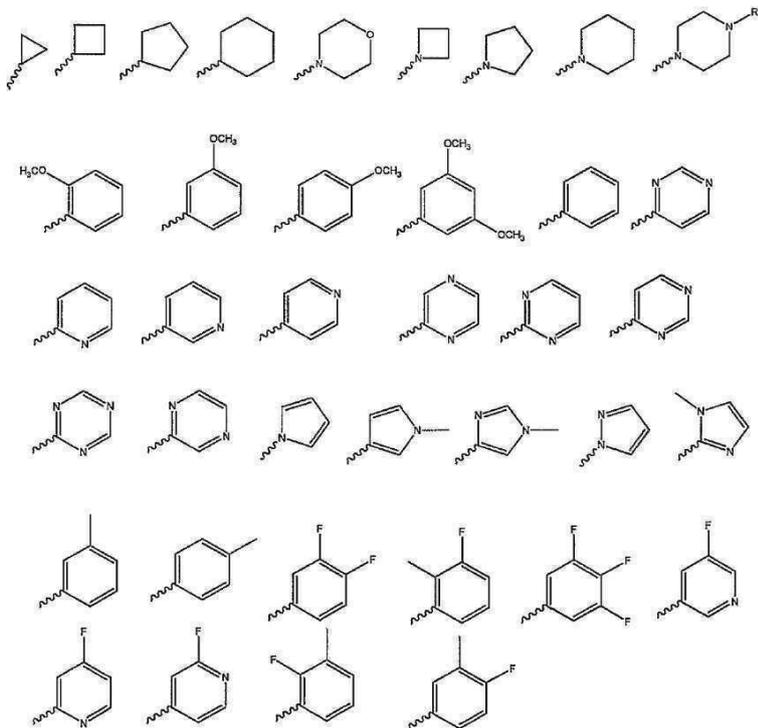
[0049] q는 0, 1 또는 2이다.

[0050] 또 다른 실시형태는, R이 수소, 할로겐, 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 OR^a로부터 선택되는 것인 화학식 I, I-A 또는 I-B를 지니는 화합물이다.

[0051] 또 다른 실시형태는, R이 수소, 할로겐 혹은 OR^a로부터 선택되는 것인 화학식 I, I-A 또는 I-B를 지니는 화합물이다.

[0052] Cy¹이 치환 혹은 비치환된 아릴 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화학식 I, I-A 또는 I-B를 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0053] 임의선택적으로 치환된 Cy¹기의 예시적인 예로는 이하에 표시된 것들을 들 수 있다:



[0054]

[0055] Cy¹이 로부터 선택되는 것인 화학식 I을 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0056] Cy¹이 치환 혹은 비치환된 페닐 것인 화학식 I을 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0057] Cy¹이 치환된 페닐인 것인 화학식 I을 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0058] Cy¹이 2-메틸페닐 혹은 3-플루오로페닐인 것인 화학식 I을 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

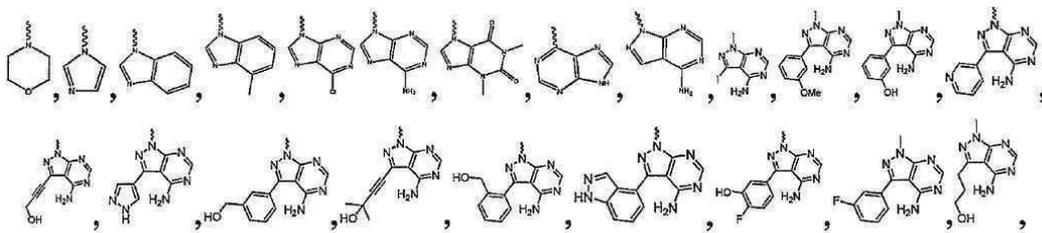
[0060] *또 다른 실시형태는, R¹ 및 R²가 독립적으로 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬을 나타내는 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다.

[0061] 또 다른 실시형태는 L₁이-S(=O)_q- 혹은 -NR^a-인 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다.

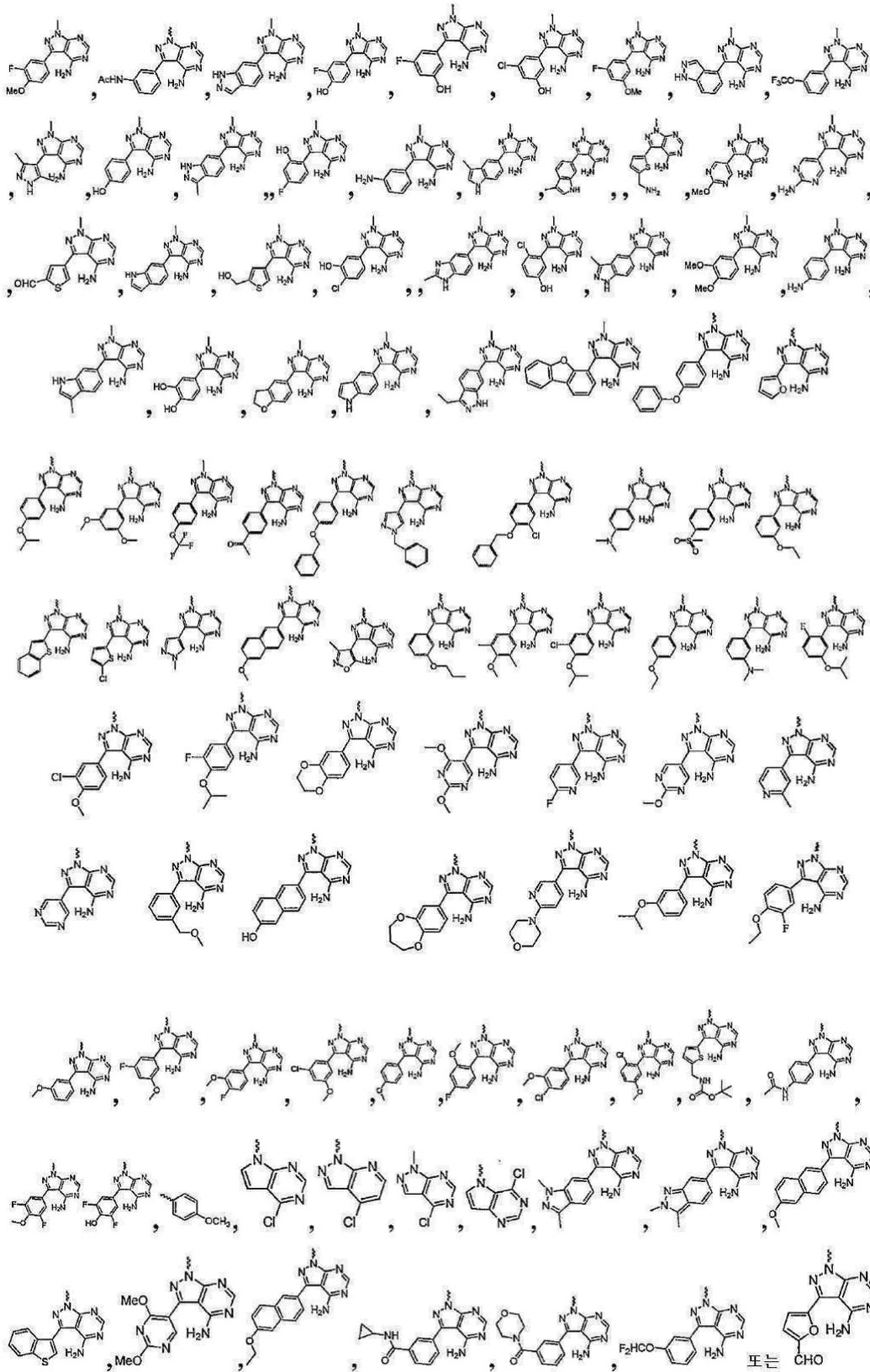
[0062] 또 다른 실시형태는 q가 0인 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다.

[0063] 또 다른 실시형태는 L₁이 존재하지 않는 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다.

[0064] 또 다른 실시형태는, Cy²가 이하의 것들로부터 선택되는 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다:



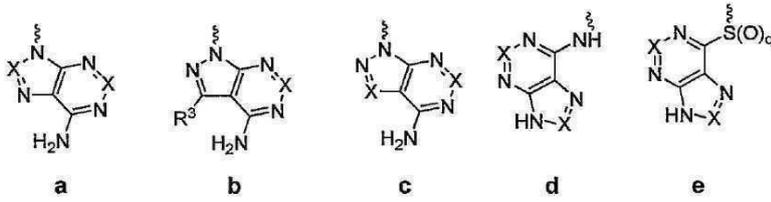
[0065]



[0066]

[0067]

[0068] 또 다른 실시형태는, Cy^2 가 이하의 것들로부터 선택되는 것인 상기 화학식 I을 지니는 화합물이다:



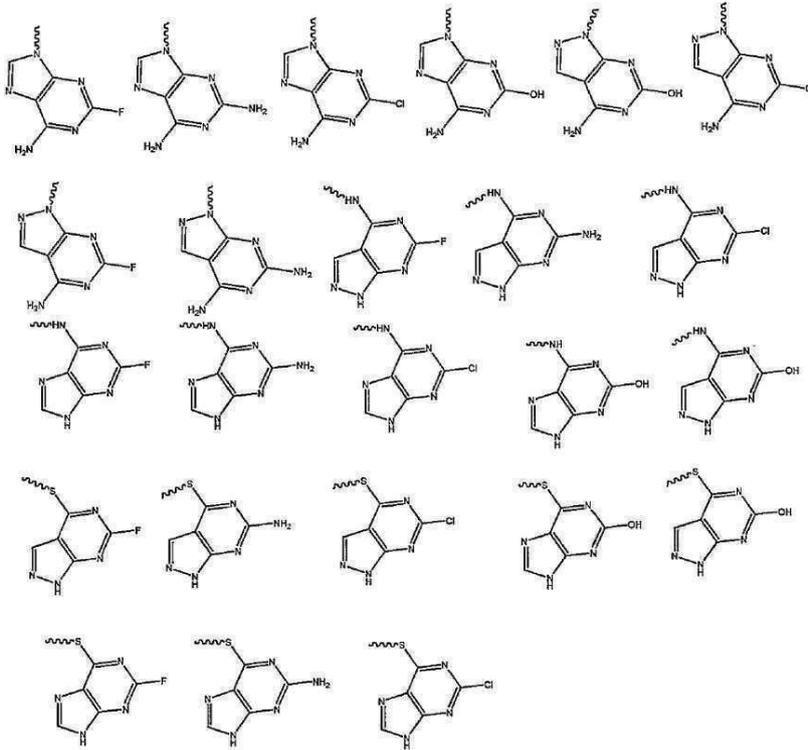
[0069]

[0070] 식 중,

[0071] X가 CR^3 이고;

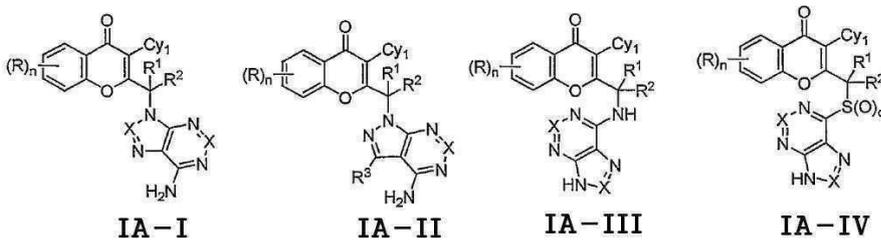
[0072] R^3 가 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 니트로, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 헤테로사이클릴알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ 및 $-ONO_2$ 로부터 선택되며, 상기 기들의 각각에서의 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 아미노, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 헤테로사이클릴알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 또는 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리일 수 있거나, 또는 R^x , R^y 및 R^z 중 임의의 2개는, O, NR^x 또는 S로부터 선택되고 또한 동일 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다.

[0073] 예를 들어, 전술한 식 a, b, c, d 또는 e로서 표시되는 Cy^2 는 다음과 같을 수 있다:



[0074]

[0075] 또 다른 실시형태는 하기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 그의 N-옥사이드, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스터, 그의 전구체, 혹은 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0076]

[0077] 식 중,

[0078] 각각 나타나는 R은 독립적으로 수소, 할로젠, -OR^a, CN, 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 혹은 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 혹은 비치환된 C₂₋₆ 알키닐, 치환 혹은 비치환된 C₃₋₈ 사이클로알킬, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로 사이클릭기로부터 선택되며;

[0079] R¹ 및 R²는 동일 또는 상이할 수 있고, 독립적으로 수소, 할로젠, 및 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되거나, 또는 공통 원자에 직접 결합된 R¹과 R²는 양쪽 모두, O, NR^a 및 S로부터 선택되고 또한 동일 혹은 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리(R¹과 R²가 직접 결합되는 상기 공통 원자를 포함함) 또는 옥소기(=O)를 형성하도록 연결될 수 있으며;

[0080] Cy¹은 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭기, 치환 혹은 비치환된 아릴 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 단환식 기이고;

[0081] 각각 나타나는 X는 독립적으로 CR³ 혹은 N으로부터 선택되며;

[0082] 각각 나타나는 R³는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 나이트로, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된

아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ 및 $-ONO_2$ 로부터 선택되되, 상기 기들의 각각에서의 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 또는 치환 혹은 비치환된 아미노일 수 있거나, 또는 R^x , R^y 및 R^z 중 임의의 2개는, 0, NR^x (예컨대, R^x 는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 알킬일 수 있음) 또는 S로부터 선택되고 또한 동일 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있고;

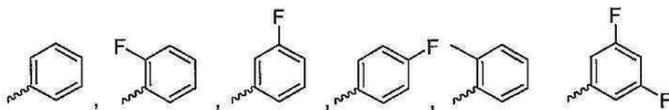
[0083] n은 1 내지 4의 정수이며;

[0084] q는 0, 1 또는 2이다.

[0085] 또 다른 실시형태는 R이 수소, 할로겐, 치환 혹은 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 OR^a 로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0086] 또 다른 실시형태는 R이 수소, 할로겐 혹은 OR^a 로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0087] 또 다른 실시형태는 Cy^1 이



[0088] 로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

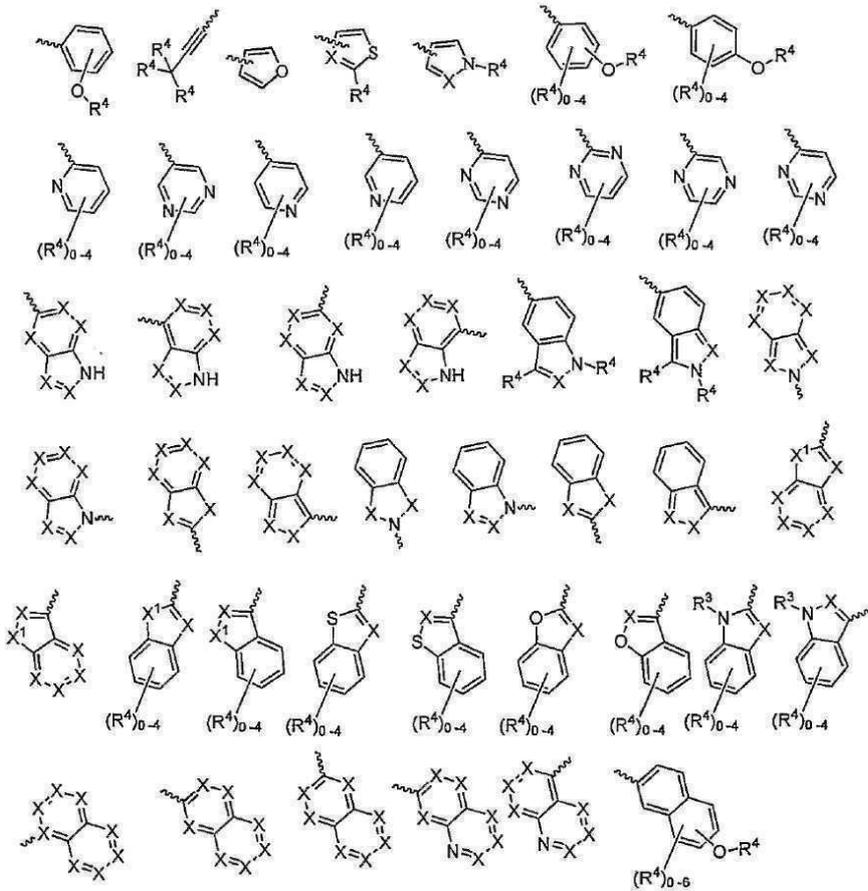
[0089] 또 다른 실시형태는 n이 1인 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0090] 또 다른 실시형태는 R^1 및 R^2 가 독립적으로 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C_{1-6} 알킬을 나타내는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0091] 또 다른 실시형태는 R^3 가 아이오도, 사이아노, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0092] 또 다른 실시형태는 R^3 가 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 및 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-I, IA-II, IA-III 또는 IA-IV를 지니는 화합물이다.

[0093] 또 다른 실시형태는 R³가 이하로부터 선택되는 것인 상기 식 IA-III을 지니는 화합물이다:



[0094]

[0095] 식 중,

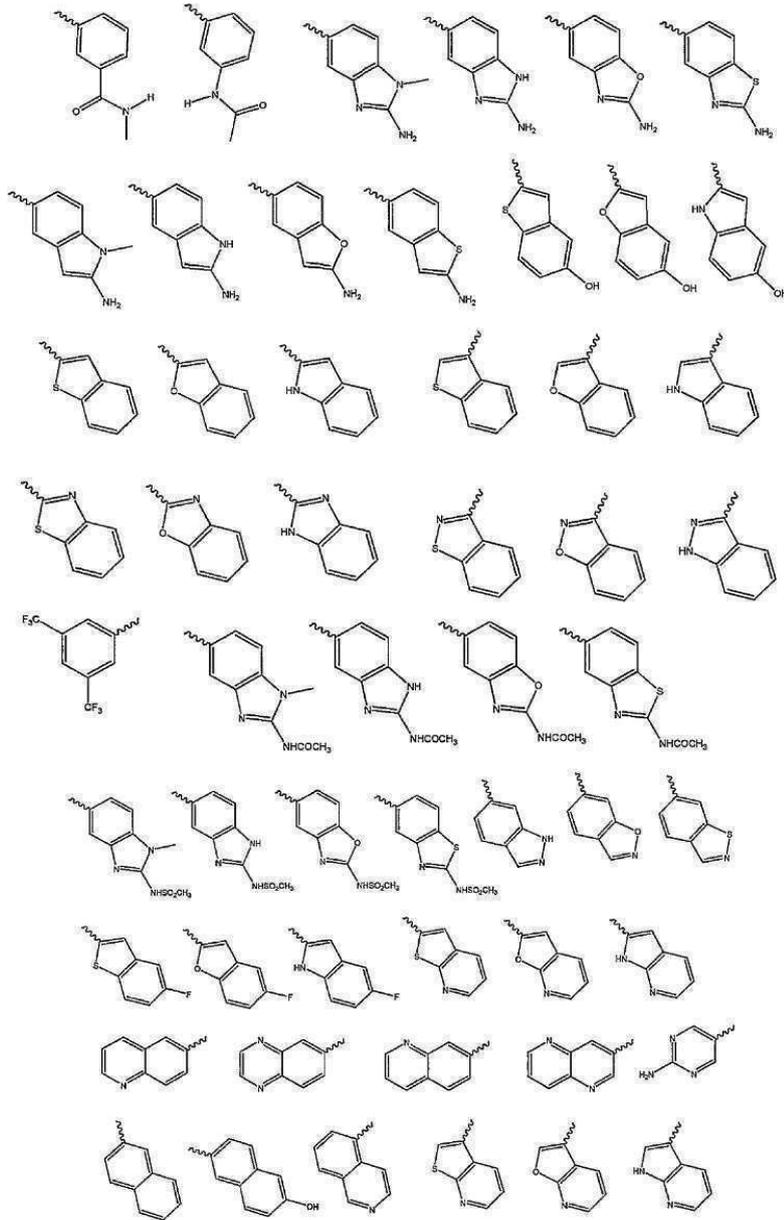
[0096] 각각 나타나는 X는 독립적으로 CR⁴ 혹은 N이고;

[0097] X¹은 O, S 혹은 NR⁴이며;

[0098] 각각 나타나는 R⁴는 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 나이트로, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x 및 -ONO₂로부터 선택되며, 상기 기들의 각각에서의 R^x, R^y 및 R^z는 수소, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 또는 치환 혹은 비치환된 아미노일 수 있거나, 또는 R^x, R^y 및 R^z 중 임의의 2개는, O, NR^x(예컨대, R^x는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 알킬일 수 있음) 또는 S로부터 선택되고 또한 동일 또는 상이할 수 있

는 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다.

[0099] 예를 들어, R³는 이하에 열거된 것들 중 어느 하나일 수 있다:



[0100]

[0110] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0111] 또 다른 실시형태는 n이 0인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0112] 또 다른 실시형태는 n이 1이고 R¹이 할로겐(예컨대, 플루오로)인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0113] 또 다른 실시형태는 p가 0인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

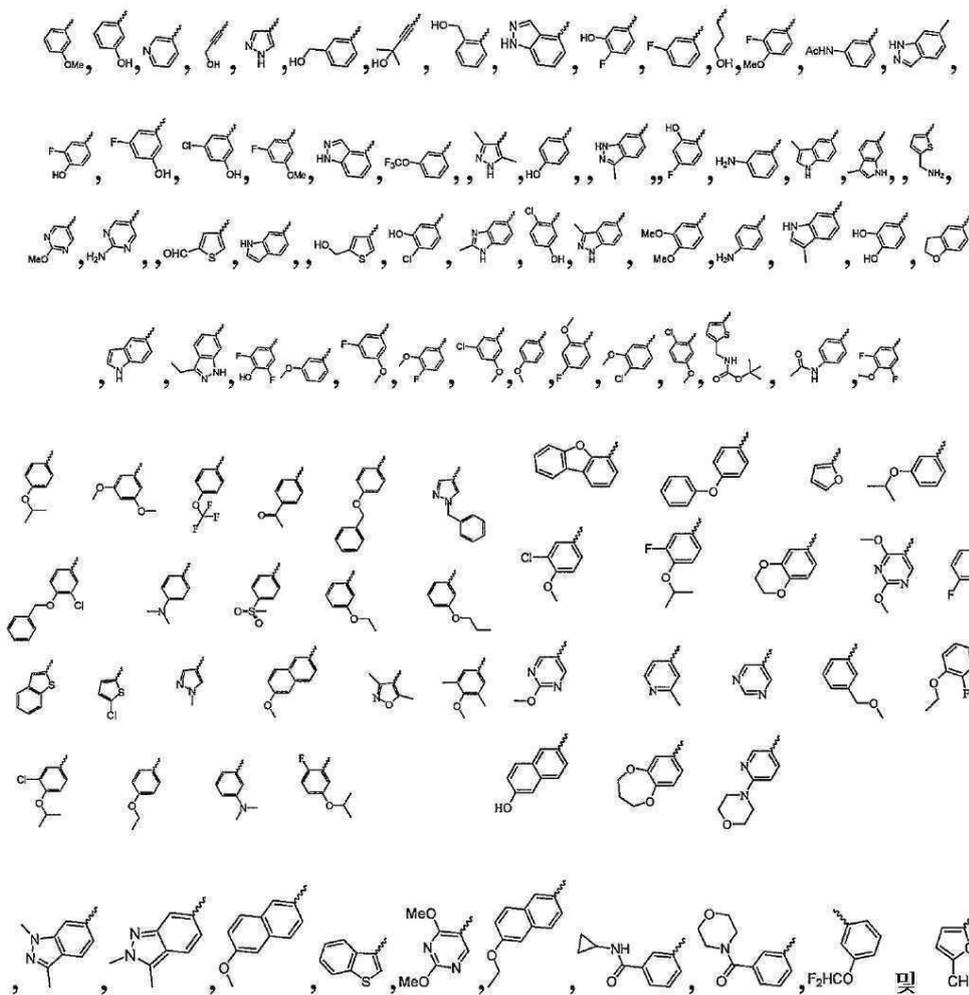
[0114] 또 다른 실시형태는 p가 1이고 R⁵가 3-플루오로 또는 2-메틸인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0115] 또 다른 실시형태는 R¹이 메틸이고 R²가 수소인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0116] 또 다른 실시형태는 R¹이 에틸이고 R²가 수소인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0117] 또 다른 실시형태는 R¹ 및 R²가 수소인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0118] 또 다른 실시형태는 R³가



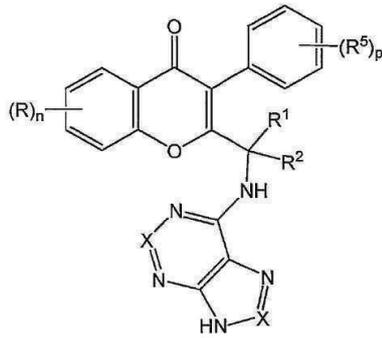
[0119] 인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0120] 또 다른 실시형태는 X가 C-H, C-F, C-Cl, C-NH₂ 또는 C-OH인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이다.

[0121] X가 C-H인 것인 상기 화학식 IA-V를 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0122] 또 다른 실시형태는 하기 화학식 IA-VI의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:

[0124] [화학식 IA-VI]



[0125]

[0126] 식 중,

[0127] R, R¹, R² 및 X는 식 I, I-A, I-B 및 IA-III 중 어느 하나에 관하여 위에서 정의된 바와 같고;

[0128] 각각 나타나는 R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 또는 할로겐이며;

[0129] p는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0130] 또 다른 실시형태는 n이 0인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0131] 또 다른 실시형태는 n이 1이고 R이 할로겐(예컨대, 플루오로)인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0132] 또 다른 실시형태는 p가 0인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0133] 또 다른 실시형태는 p가 1이고 R⁵가 3-플루오로 또는 2-메틸인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0134] 또 다른 실시형태는 R¹이 메틸이고 R²가 수소인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0135] 또 다른 실시형태는 R¹이 에틸이고 R²가 수소인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0136] 또 다른 실시형태는 R¹ 및 R²가 수소인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0137] 또 다른 실시형태는, 각각 나타나는 X가 독립적으로 C-H, C-F, C-Cl, C-NH₂ 또는 C-OH로부터 선택되는 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이다.

[0138] X가 C-H인 것인 화학식 IA-VI을 지니는 화합물이 더욱 바람직하다.

[0139] 본 발명의 대표적인 화합물은 이하에 예시된 것들(표 1 포함) 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 이들로 제한되는 것으로 간주해서는 안된다.

[0140] 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0141] 6-브로모-2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0142] 6-브로모-2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드;

[0143] 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0144] 2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0145] 2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드;

[0146] 2-[(1H-벤조 [d]이미다졸-1-일)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0147] 6-브로모-2-[(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0148] 2-[(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

[0149] 2-[(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

- [0150] 2-[(6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0151] 6-브로모-2-[(6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0152] 2-((9H-퓨린-6-일티오)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0153] 2-[(1H-이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0154] 2-[(9H-퓨린-6-일티오)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0155] 2-((4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-일)메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0156] 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0157] 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0158] 6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0159] 6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드;
- [0160] 3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0161] 3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드;
- [0162] 2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온;
- [0163] 7-[(6-브로모-4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)메틸]-1,3-다이메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-다이온;
- [0164] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0165] 2-(1-(9H-퓨린-6-일티오)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0166] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0167] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0168] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0169] 2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0170] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-메톡시-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0171] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0172] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0173] 2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0174] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0175] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0176] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0177] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0178] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0180] *2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0181] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0182] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0183] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0184] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0185] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;

- [0186] 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0187] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0188] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온;
- [0189] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0190] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0191] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0192] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0193] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0194] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0195] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0196] 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0197] 2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0198] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0199] 2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0200] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0201] (R)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0202] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0203] 2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0204] 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0205] 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0206] 2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0207] 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0208] 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0209] 2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0210] 2-((4-아미노-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0211] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0212] 2-((4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0213] 2-((4-아미노-3-(3-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0214] 2-((4-아미노-3-(1H-인다졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0215] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0216] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시프로필)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0217] N-(3-(4-아미노-1-((4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐) 아세트아마이드;

- [0218] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0219] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0220] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0221] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0222] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0223] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0224] 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-이닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0226] *2-(1-(4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0227] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0228] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0229] 2-((4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0230] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0231] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0232] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0233] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0234] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0235] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0236] 2-(1-(4-아미노-3-(2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0237] 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0238] 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0240] *2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0241] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0242] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

4H-크로멘-4-온;

- [0243] 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0244] 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0245] 2-(1-(4-아미노-3-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0246] 2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0247] 2-(1-(4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0248] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0249] 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0250] 2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0251] 2-((4-아미노-3-(3-아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0252] 2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0253] 2-(1-(4-아미노-3-(2-아미노피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0254] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0255] 2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0256] 2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0257] 2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0258] 2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0259] 2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0260] 2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0261] 2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0262] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0263] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0264] tert-부틸-(5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-

3-일)티오펜-2-일)메틸카바메이트

- [0266] *2-(1-(4-아미노-3-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0267] 2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0268] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0269] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0270] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0271] N-(4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐) 아세트아마이드;
- [0272] 2-(1-(4-아미노-3-(4-아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0273] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0274] 2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0275] 2-(1-(4-아미노-3-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0276] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0277] 2-(1-(4-아미노-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0278] 4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)티오펜-2-카브알데하이드;
- [0279] 2-(1-(4-아미노-3-(5-(하이드록시메틸)티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0280] 2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0281] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0282] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0283] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0284] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0285] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0286] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

- [0287] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0288] 2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0289] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0290] 2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0291] (R)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0292] 2-((4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온;
- [0293] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0294] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0295] 2-((4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0296] 2-((4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0297] (+)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0298] (-)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0299] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0300] 2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시-3,5-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0301] 2-(1-(4-아미노-3-(2-플루오로-5-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0302] 2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0303] 2-(1-(4-아미노-3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0304] 2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0305] 2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0306] 2-(1-(4-아미노-3-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0307] 2-(1-(4-아미노-3-(다이벤조[b,d]퓨란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0308] 2-(1-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0309] 2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-

4H-크로멘-4-온;

- [0310] 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0311] 2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0312] 2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0313] 2-(1-(4-아미노-3-(4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0314] 2-(1-(4-아미노-3-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0315] 2-(1-(3-(4-아세틸페닐)-4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0316] 2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0317] 2-(1-(4-아미노-3-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0318] 2-(1-(4-아미노-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0319] 2-(1-(4-아미노-3-(3-에톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0320] 2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0321] 2-(1-(4-아미노-3-(5-클로로티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0322] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0323] 2-(1-(4-아미노-3-(3-프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0324] 2-(1-(4-아미노-3-(퓨란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0325] 2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0326] 2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0327] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0328] 2-(1-(4-아미노-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0329] 2-(1-(4-아미노-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0330] 2-(1-(4-아미노-3-(3-(메톡시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;

- [0331] 2-(1-(4-아미노-3-(6-하이드록시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0332] 2-(1-(4-아미노-3-(3-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0333] 2-(1-(4-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0334] 6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-(4-메톡시페닐아미노)에틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0335] 2-(1-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0336] 2-(1-(4-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0337] 2-(1-(4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0338] 2-(1-(4-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0339] 2-(1-(4-아미노-3-(1,3-다이메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0340] 2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이메틸-2H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0341] 2-(1-(4-아미노-3-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0342] 2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0343] 2-(1-(4-아미노-3-(2,4-다이메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0344] 2-(1-(4-아미노-3-(6-에톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0345] 3-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-사이클로프로필벤즈아마이드;
- [0346] 2-(1-(4-아미노-3-(3-(몰폴린-4-카보닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온;
- [0347] 2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온; 및
- [0348] 5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일) 퓨란-2-카브알데하이드;

[0349] 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
1		9		18		27	
2		10		18a		28	
2a		11		19		29	
3		12		20		30	

[0350]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
4		13		21		31	
4a		14		22		32	
5		15		23		33	
6		16		24		34	
7		17		25		35	
8		17a		26		36	

[0351]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
37		47		56		59	
38		48		57		60	
39		49		57a		61	

[0352]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
40		50		57b		62	
41		51		57c		63	
42		51a		57d		64	
43		52		57e		65	
44		53		57f		66	
45		54		57g		66a	
46		55		58		67	

[0353]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
68		77		86		93	
69		78		86a		94	

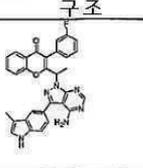
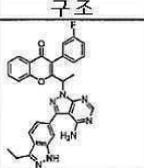
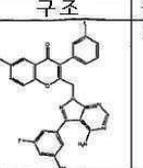
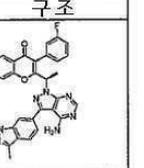
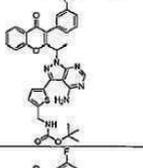
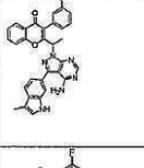
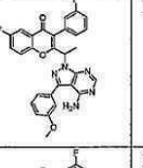
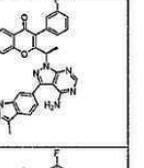
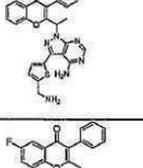
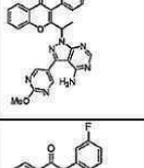
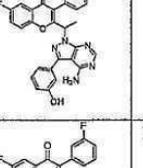
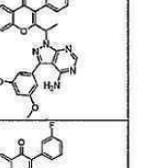
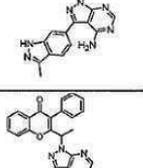
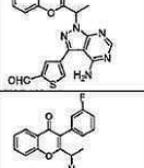
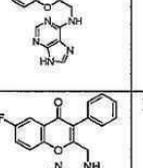
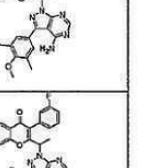
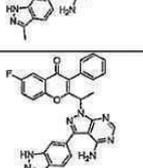
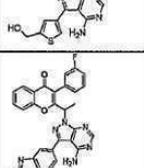
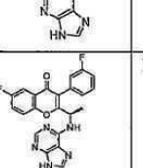
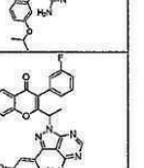
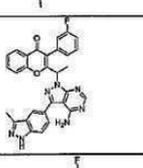
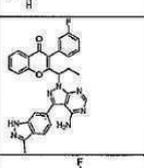
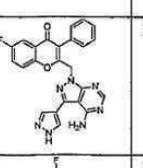
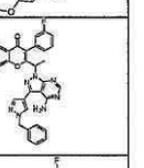
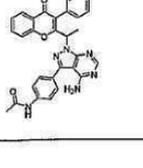
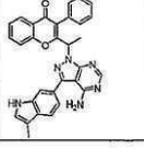
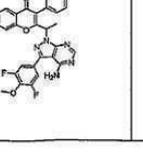
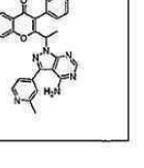
[0354]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
70		79		87		95	
71		80		88		95a	
72		81		88a		96	
73		82		89		96a	
74		82a		90		97	
75		83		90a		98	
76		84		91		99	
76a		85		92		100	

[0355]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
101		110		120a		128	
102		111		121		129	
102a		112		121a		130	
103		113		122		131	
104		114		123		132	
105		115		124		133	
106		116		125		134	
107		117		126		135	

[0356]

표 1							
실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
107a		118		126a		136	
108		119		127		137	
109		120		127a		138	
139		149		159		169	
140		150		160		170	
141		151		161		171	
142		152		162		172	
143		153		163		173	

[0357]

표 1

실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조	실시예	구조
144		154		164		174	
145		155		165		175	
146		156		166		176	
147		157		167		177	
148		158		168		178	
179							

[0358]

[0359]

본 발명의 또 다른 실시형태는 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물(예를 들어 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, I-A, I-B, IA-I, IA-II, IA-III, IA-IV, IA-V 또는 IA-VI의 화합물)을 환자에게 투여함으로써 환자에 있어서의 PI3K를 억제하는 방법이다.

[0360]

본 발명의 또 다른 실시형태는 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 단백질 키나제(예컨대 PI3K)의 조절을 통해서 증식 질환을 치료하는 방법이다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 단백질 키나제(예컨대 PI3K)를 억제한다.

[0361]

본 발명의 또 다른 실시형태는 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물을 적어도 하나의 다른 항암제와 병용(동시 혹은 순차)하여 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 단백질 키나제(예컨대 PI3K)의 조절을 통해서 증식 질환을 치료하는 방법이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I, I-A, I-B, IA-I, IA-II, IA-III, IA-IV, IA-V 또는 IA-VI의 화합물은 단백질 키나제(예컨대 PI3K)를 억제한다.

[0362]

특히, 화학식(I, I-A, I-B, IA-I, IA-II, IA-III, IA-IV, IA-V 또는 IA-VI)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 에스터 혹은 염은, 암 및 기타 증식성 질환 혹은 장애를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 PI3K 및 관련 단백질 키나제 매개 질환 혹은 장애의 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 투여될 수 있다.

[0363]

본 발명의 화합물은 이하의 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 다양한 암의 치료에 유용하다:

[0364]

■ 암종, 예컨대, 방광, 유방, 결장, 콩팥, 간, 폐(소세포 폐암을 포함함), 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 및 피부(평편 세포 암종을 포함)의 암종;

[0365]

■ 임파조직계(lymphoid lineage)의 조혈성 종양, 예컨대, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T- 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종(hairy cell lymphoma) 및 버켓 림프종(Burkett's lymphoma);

[0366]

■ 골수 직계성의 조혈성 종양, 예컨대, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구성

백혈병;

- [0367] ■ 중간엽원(mesenchymal origin)의 종양, 예컨대, 섬유육종 및 횡문근육종;
- [0368] ■ 중추 및 말초 신경계의 종양, 예컨대, 성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경집종(schwannoma); 및
- [0369] ■ 기타 종양, 예컨대, 흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각화극세포증(keratocanthoma), 갑상선 난포암 및 카포시육종.
- [0370] 일반적으로 세포 증식의 조절에 있어서의 단백질 키나제의 주된 역할로 인해, 본 발명의 단백질 키나제 억제제는 비정상 세포증식, 예컨대, 양성 전립성 비대증, 가족성 샘종 폴립증, 신경-섬유종증, 죽상 경화증, 폐섬유증, 관절염, 건선, 사구체신염, 혈관성형 혹은 혈관 수술 후의 재협착, 비후성 반흔 형성(hypertrophic scar formation), 염증성 장 질환, 이식 거부, 내독소성 쇼크, 및 진균 감염을 특징으로 하는 소정의 질환 과정의 치료에 있어서 유용할 수 있는 가역적 세포증식억제제로서 작용할 수 있었다.
- [0371] 세포사멸의 조절제로서의 본 발명의 화합물은 암(위에서 열거된 유형의 것들을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 바이러스 감염(포진 바이러스, 마마 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하지만 이들로 제한되지 않음), HIV-감염 개체에서의 AIDS 발병의 예방, 자가면역 질환(전신 루푸스, 홍반루푸스, 자가면역 매개 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 및 자가면역 당뇨병을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 신경퇴행성 장애(알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 색소성 망막염, 척수성 근위축증 및 소뇌변성을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 골수이형성 증후군, 재생불량성 빈혈, 심근경색, 뇌졸중 및 재관류 손상과 관련된 허혈성 손상, 부정맥, 죽상 경화증, 독소-유래 혹은 알코올 관련 간 질환, 혈액 질환(만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 근골격계의 퇴행성 질환(골다공증 및 관절염을 포함하지만 이들로 제한되지 않음), 아스피린-감수성 비부비동염, 남성 섬유증, 다발 경화증, 콩팥 질환 및 암 통증의 치료에 유용하다.
- [0372] 본 발명의 화합물은 세포 RNA 및 DNA 합성의 레벨을 조절할 수 있다. 이들 제제는 따라서 바이러스 감염(HIV, 인간 유두종 바이러스, 포진성 바이러스, 마마 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님)의 치료에 유용하다.
- [0373] 본 발명의 화합물은 암의 화학적 예방에 유용하다. 화학적 예방은 초기 변이 유발 이벤트를 차단함으로써, 또는 이미 손상을 경험한 전악성 세포(pre-malignant cell)의 진행을 차단하거나 혹은 종양 재발을 억제함으로써 침습적 암의 발병을 억제하는 것으로서 정의된다. 상기 화합물은 또한 종양 혈관신생 및 전이를 억제하는데 유용하다. 본 발명의 일 실시형태는 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에서 종양 혈관신생 혹은 전이를 억제하는 방법이다.
- [0374] 본 발명의 다른 실시형태는 면역계 관련 질환(예컨대, 자가면역 질환), 염증 관련 질환 혹은 장애(예컨대, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경세포 염증성 질환, 다발 경화증, 포도막염 및 면역체계의 장애), 암 혹은 기타 증식성 질환, 간 질환 혹은 장애, 신장 질환 혹은 장애를 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0375] 면역 장애의 예로는 건선, 류마티스 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알레르기 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부경화증, 골다공증, 습진, 동종 혹은 이종 이식(기관, 골수, 줄기 세포 및 기타 세포 및 조직) 이식편 거부, 이식편-대-숙주 질환, 홍반 루푸스, 염증성 질환, 제1형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 쇼그렌 증후군, 갑상선염(예컨대, 하시모토 갑상선염 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 다발 경화증, 남성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발성 담즙성 간경변, 알레르기 결막염 및 아토피 피부염을 들 수 있다.
- [0376] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이식편 거부, 동종 혹은 이종 이식 거부(기관, 골수, 줄기 세포, 기타 세포 및 조직), 및 이식편-대-숙주 질환을 예방하는 면역억제제로서 이용된다. 다른 실시형태에서, 이식편 거부는 조직 혹은 기관 이식으로부터 기인된다. 추가의 실시형태에서, 이식편-대-숙주 질환은 골수 혹은 줄기 세포 이식으로부터 기인된다. 일 실시형태는 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 투여함으로써 이식편 거부, 동종 혹은 이종 이식 거부(기관, 골수, 줄기세포, 기타 세포 및 조직), 또는 이식편-대-숙주 질환의 위험을 예방하거나 혹은 감소시키는 방법이다.
- [0377] 본 발명의 화합물은 또한 방사선 요법 등과 같은 공지의 항암 치료와, 또는 세포증식억제제 혹은 세포독성제 혹은 항암제, 예를 들어, 이들로 제한되지는 않지만, DNA 상호작용제, 예컨대 시스플라틴 혹은 독소루비신; 토포

아이소머라제(topoisomerase) II 억제제, 예컨대, 에토포사이드; 토포아이소머라제 I 억제제, 예컨대, CPT-11 혹은 토포테칸; 튜블린 상호작용제, 예컨대, 천연 유래 혹은 합성된 파클리탁셀, 도세탁셀 혹은 에포틸론(예를 들어, 이자베필론(ixabepilone)); 호르몬제, 예컨대, 타목시펜; 티미딜레이트 합성효소 억제제, 예컨대, 5-플루오로유라실; 및 항대사물질, 예컨대, 메토티렉세이트, 기타 티로신 키나제 억제제, 예컨대, 이레사(Iressa) 및 OSI-774; 혈관신생 억제제; EGF 억제제; VEGF 억제제; CDK 억제제; SRC 억제제; c-Kit 억제제; Her1/2 억제제 및 성장인자 수용체에 대한 단클론성 항체, 예컨대, 에르비투스(erbitux)(EGF) 및 허셉틴(herceptin)(Her2) 및 기타 단백질 키나제 조절제 등과 병용해서(함께 혹은 순차 투여되어) 유용하다.

[0378] 본 발명의 화합물은 또한 1종 이상의 스테로이드성 항염증약물, 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) 또는 면역 선택적 항염증 유도체(Immune Selective Anti-Inflammatory 유도체: ImSAID)과 병용(함께 혹은 순차 투여)하여 유용하다.

[0379] 본 발명은 본 발명의 1종 이상의 화합물(화학식 I, I-A, I-B, IA-I, IA-II, IA-III, IA-IV, IA-V 또는 IA-VI을 지니는 화합물 등)을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 더 제공한다. 해당 약제학적 조성물은, 기타 항암제 등과 같은 위에서 확인된 활성 성분들 중 1종 이상을 더 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 치료상 유효량의 화학식 I, I-A, I-B, IA-I, IA-II, IA-III, IA-IV, IA-V 또는 IA-VI의 1종 이상의 화합물을 포함한다.

[0380] 또 다른 실시형태는 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자의 백혈병을 치료하는 방법이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 만성 림프성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia: CLL), 비호지킨 림프종(non-Hodgkin Lymphoma: NHL), 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia: AML), 다발성 골수종(Multiple Myeloma: MM), 소림프구성 림프종(Small Lymphocytic Lymphoma: SLL) 및 무통성 비호지킨 림프종(Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: I-NHL)를 치료하는데 효과적이다.

[0381] 또 다른 실시형태는 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료를 필요로 하는 환자에 있어서 알레르기성 비염을 치료하는 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0382] 달리 규정된 경우를 제외하고, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 이하의 정의가 적용된다. 또, 본 명세서에 정의된 기들의 다수가 임의선택적으로 치환되어 있을 수 있다. 정의 내의 치환기의 일람은 예시적이며, 본 명세서의 어느 곳에선가 정의된 치환기들을 규제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0383] "알킬"이란 용어는, 1 내지 8개의 탄소원자를 지니는, 불포화 부분을 포함하지 않고 오로지 탄소원자와 수소원자만으로 이루어지고, 또한 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸 에틸(아이소프로필), n-뷰틸, n-펜틸 및 1,1-다이메틸에틸(t-뷰틸) 등과 같은 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. "(C₁₋₆) 알킬"이란 용어는 탄소원자를 6개까지 지니는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

[0384] "알케닐"이란 용어는 탄소-탄소 이중 결합을 포함하며 탄소원자 약 2 내지 약 10개의 직쇄 혹은 분기 혹은 분지쇄일 수 있고, 예컨대, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 아이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-뷰테닐 및 2-뷰테닐일 수 있는, 지방족 탄화수소기를 의미한다. "(C₂₋₆)알케닐"이란 용어는 탄소원자 6개까지의 상기 정의된 바와 같은 알케닐기를 의미한다.

[0385] "알키닐"이란 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니고, 또한, 탄소원자 약 2에서 12개까지의 범위를 지니는(현재는 탄소원자 약 2 내지 10개의 범위를 지니는 라디칼이 바람직함), 예컨대, 에티닐, 프로피닐 및 뷰티닐 등과 같은, 직쇄 혹은 분지쇄의 하이드로카빌 라디칼을 의미한다. "(C₂₋₆) 알키닐"이란 용어는 탄소원자 6개까지의 상기 정의된 바와 같은 알키닐기를 의미한다.

[0386] "알콕시"란 용어는 분자의 나머지에 산소 결합을 통해서 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 규정한다. "치환된 알콕시"란 용어는 알킬 구성요소가 치환되어 있는 알콕시기(즉, -O-(치환된 알킬), 여기서, "치환된 알킬기"란 용어는 상기 "알킬"에 대한 정의와 동일함)를 의미한다. 예를 들어, "알콕시"란, 산소를 통해서 모 구조에 부착된 직쇄, 분기쇄, 환식 배치형태 혹은 그의 조합의 1 내지 8개의 탄소원자를 포함하는 -O-알킬기를 의미한다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 사이클로프로필옥시 및 사이클로헥실옥시를 들 수 있다.

- [0387] "사이클로알킬"이란 용어는, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 등과 같은, 탄소원자 약 3 내지 12개의 비방향족 탄화수소 또는 다환식 고리계를 의미한다. 다환식 사이클로알킬기의 비제한적인 예로는 피하이드로나프틸기, 아다만틸기, 노보닐기, 가교된 환식기 및 스피로환식기, 예컨대, 스피로 (4,4) 논-2-일을 들 수 있다. "(C₃₋₈) 사이클로알킬"이란 용어는 탄소원자 8개까지의 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 의미한다.
- [0388] "사이클로알킬알킬"이란 용어는, 알킬기에 직접 부착되고 나서, 해당 알킬기 내의 임의의 탄소에서 주된 구조에 부착되어, 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸에틸 및 사이클로펜틸에틸 등과 같은 안정한 구조를 형성하게 되는, 탄소원자 약 3에서 8개까지의 범위의 환식 고리-함유 라디칼을 의미한다.
- [0389] "사이클로알케닐"이란 용어는 사이클로프로페닐, 사이클로뷰테닐 및 사이클로펜테닐 등과 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 지니는, 탄소원자 약 3 내지 8개까지의 범위의 환식 고리-함유 라디칼을 의미한다. "사이클로알케닐알킬"이란 용어는 알킬기에 직접 부착되고 나서, 해당 알킬기 내의 임의의 탄소에서 주된 구조에 부착되어, 안정한 구조를 형성하게 된다.
- [0390] "아릴"이란 용어는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 및 바이페닐 등과 같은 탄소원자 6에서 20개까지의 범위의 방향족 라디칼을 의미한다.
- [0391] "아릴알킬"란 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 아릴기를 의미하며, 예컨대, -CH₂C₆H₅, 및 -C₂H₅C₆H₅이다.
- [0392] "복소환 고리"(혹은 헤테로사이클릭 고리)란 용어는 탄소원자와, 질소, 인, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 비방향족 3 내지 15원 고리 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 단환식-, 이환식-, 삼환식- 혹은 사환식 고리계일 수 있고, 이들은 융합, 가교 혹은 스피로 고리계를 포함할 수 있으며, 헤테로사이클릭 고리 라디칼 중의 질소, 인, 탄소, 산소 혹은 황 원자는 임의선택적으로 각종 산화상태로 산화될 수 있다. 또한, 질소 원자는 임의선택적으로 4차화(quaternized)되어 있을 수 있다. 헤테로사이클릭 고리 라디칼은 임의의 헤테로원자 혹은 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.
- [0393] "헤테로사이클릴"이란 용어는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클 고리 라디칼은 임의의 헤테로 원자 혹은 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조를 형성할 수 있다.
- [0394] "헤테로사이클릴알킬"이란 용어는 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼은 상기 알킬기 내의 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예로는 다이옥솔라닐, 티에닐[1,3]다이티아닐, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 몰폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 트라이티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오몰폴리닐, 티아몰폴리닐, 1-옥소-티오몰폴리닐 및 1,1-다이옥소-티오몰폴리닐을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0395] "헤테로아릴"이란 용어는 고리 원자로서 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 지니는 임의선택적으로 치환된 5 내지 14원 방향족 고리를 의미한다. 헤테로아릴은 단환식, 이환식 혹은 삼환식 고리계일 수 있다. 이러한 "헤테로사이클릭 고리" 혹은 "헤테로아릴" 라디칼의 예로는 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 퓨라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 카바졸릴, 퀴나졸릴, 아이소퀴나졸릴, 아제티디닐, 아크리디닐, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥사닐, 벤조퓨라닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 다이옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 피하이드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 테트라조일하이드로아이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피리다지닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아아졸릴, 인다닐, 아이소옥사졸릴, 아이소옥사졸리디닐, 몰폴리닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 아이소티아졸릴, 퀴놀리디닐, 아이소티아졸리디닐, 아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 데카하이드로아이소퀴나졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 벤조피라닐, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아몰폴리닐, 티아몰폴리닐 설폭사이드, 티아몰폴리닐 설폰, 다이옥사포스폴라닐, 옥사다이아졸릴, 크로마닐, 아이소크로마닐 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되

는 것은 아니다. 헤테로아릴 라디칼은 헤테로원자 혹은 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다. "치환 헤테로아릴"이란 용어는 피리디닐 N-옥사이드 등과 같은 하나 이상의 옥사이드(-O-) 치환체로 치환된 고리계를 포함한다.

[0396] "헤테로아릴알킬"이란 용어는 알킬기에 직접 결합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴알킬 라디칼은 상기 알킬기로부터의 임의의 탄소 원자에서 주된 구조에 부착되어 안정한 구조의 형성을 가져올 수 있다.

[0397] "사이클릭 고리"란 용어는 3 내지 10개의 탄소원자를 포함하는 환식 고리를 의미한다.

[0398] "치환된"이란 용어는, 달리 규정된 경우를 제외하고, 동일 혹은 상이할 수 있고 이하의 치환기들로부터 독립적으로 선택된 임의의 하나 혹은 임의의 조합에 의한 치환을 의미한다: 수소, 하이드록시, 할로젠, 카복실, 사이아노, 나이트로, 옥소(=O), 티오(=S), 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 치환된 헤테로사이클릭알킬 고리, 치환 혹은 비치환된 구아니딘, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ 및 $-ONO_2$, 여기서, 상기 기들의 각각에서의 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, 치환 혹은 비치환된 알킬, 치환 혹은 비치환된 알콕시, 치환 혹은 비치환된 알케닐, 치환 혹은 비치환된 알키닐, 치환 혹은 비치환된 아릴, 치환 혹은 비치환된 아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알킬알킬, 치환 혹은 비치환된 사이클로알케닐, 치환 혹은 비치환된 아미노, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴, 치환 혹은 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 혹은 비치환된 헤테로사이클릭 고리, 혹은 치환 헤테로사이클릭알킬 고리일 수 있거나, 또는 R^x , R^y 및 R^z 중 임의의 2개는, O, NR^x (예컨대, R^x 는 수소 혹은 C_{1-6} 알킬일 수 있음) 또는 S로부터 선택되고 또한 동일 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 임의선택적으로 포함할 수 있는, 치환 혹은 비치환된 포화 혹은 불포화 3 내지 10원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다. 본 발명에 의해 상정되는 치환 혹은 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 혹은 화학적으로 실현가능한 화합물로 되는 것이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 안정한이란 용어는 그들의 제조, 검출 및 바람직하게는 그들의 회수, 정제 및 약제학적 조성물 내로의 혼입을 허용하는 조건에 적용할 경우 실질적으로 변경되지 않는 구조 혹은 화합물을 의미한다. 상기 "치환된" 기들 중 치환체들은 더 치환될 수 없다. 예를 들어, "치환된 알킬" 상의 치환체가 "치환된 아릴"일 경우, "치환된 아릴" 상의 치환체는 "치환된 알케닐"일 수 없다.

[0399] "할로", "할라이드", 또는, 대안적으로, "할로젠"이란 플루오로, 클로로, 브로모 혹은 아이오드를 의미한다. "할로알킬", "할로알케닐", "할로알키닐" 및 "할로알콕시"란 용어는 하나 이상의 할로기로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조 또는 이들의 조합을 포함한다. 예를 들어, "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"란 용어는 각각 할로알킬기 및 할로알콕시기를 포함하며, 이때, 할로는 불소이다.

[0400] "보호기" 혹은 "PG"란 용어는 특정 작용기를 차단하거나 보호하는데 이용되는 치환기를 의미한다. 화합물 상의 기타 작용기는 반응성인 채로 있을 수 있다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 화합물 중의 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는 아미노기에 부착된 치환기이다. 적절한 아미노-보호기로는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, tert-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 마찬가지로, "하이드록시-보호기"란 하이드록시 작용기를 차단하거나 보호하는 하이드록시의 치환기를 의미한다. 적절한 하이드록시-보호기로는 아세틸 및 실릴을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. "카복시-보호기"란 카복시 작용기를 차단하거나 보호하는 카복시기의 치환기를 의미한다. 적절한 카복시-보호기로는 $-CH_2CH_2SO_2Ph$, 사이아노에틸, 2-(트라이메틸실릴)에틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸, 2-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-나이트로페닐설포닐)에틸, 2-(다이페닐포스포노)-에틸 및 나이트로에틸을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 보호기 및 그들의 용도의 일반적인 설명에 대해서는, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조할 수 있다.

- [0401] 본 명세서에 기재된 화합물들의 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 혹은 (S)-로서 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기타 입체이성질체 형태를 형성할 수 있다. 본 발명의 화학 물질, 약제학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯하여 이러한 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중간체 혼합물의 비제한적인 예로는 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 혹은 22:78의 비의 이성질체의 혼합물을 포함한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)- 이성질체는 카이럴 신티온(chiral synthon) 혹은 카이럴 시약을 이용해서 제조될 수 있거나, 또는 종래의 수법을 이용해서 분해될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 기타 중심을 포함할 경우, 또한 달리 규정되어 있는 경우를 제외하고, 상기 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체를 포함하는 것으로 의도되어 있다.
- [0402] "호변이성질체"란 용어는 평형 상태에서의 이성질 형태의 비교적 용이한 상호전환을 특징으로 하는 화합물을 의미한다. 이들 이성질체는 본 발명에 의해 커버되도록 의도되어 있다. "호변이성질체"는 호변이성질체화에 의해 상호전환된 구조적으로 독특한 이성질체이다. "호변이성질체화"는 이성질체화의 한 형태로 양성자성 혹은 양성자-시프트(proton-shift) 호변이성질체화를 포함하며, 이는 산-염기 화학의 서브세트인 것으로 간주된다. "양성자성 호변이성질체화" 혹은 "양성자-시프트 호변이성질체화"는 결합 수순의 변화에 의해 수반되는 양성자의 이동, 종종 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 교환을 포함한다. 호변이성질체화가 (예컨대, 용액 중에서) 가능할 경우, 호변이성질체의 화학 평형에 도달될 수 있다. 호변이성질체화의 일례는 케토-에놀 호변이성질체화이다. 케토-에놀 호변이성질체화의 구체예는 펜탄-2,4-다이온 및 4-하이드록시펜텐-3-엔-2-온 호변이성질체의 상호변환이다. 호변이성질체화의 다른 예는 페놀-케토 호변이성질체화이다. 페놀-케토 호변이성질체화의 구체예는 피리딘-4-올과 피리딘-4(1H)-온 호변이성질체의 상호변환이다.
- [0403] "이탈기 혹은 원자"는, 반응 조건 하에서, 출발 물질로부터 분리되어 특정 부위에서 반응을 촉진시키는 임의의 기 혹은 원자이다. 이러한 기의 적절한 예는, 달리 특정되어 있는 경우를 제외하고, 할로젠 원자, 메실옥시, p-나이트로벤젠설포닐옥시 및 토실옥시기이다.
- [0404] "전구체"란 물질은 정상의 대사 과정에 의해 본체에서 그의 활성 형태로 변환되는 화합물의 비활성 전구체인 화합물을 의미한다. 전구체 설계는 일반적으로 문헌들[Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996)]에 개시되어 있다. 보충적인 논의는 문헌[Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, and in Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)]에 제공되어 있다. 설명하기 위하여, 전구체는, 예를 들어, 에스터 혹은 아마이드 결합의 가수분해를 통해 약리학적으로 활성인 형태로 전환되고, 이에 따라 얻어지는 생성물 상에 작용기를 도입하거나 노출시킬 수 있다. 전구체는, 내인성 화합물과 반응하여, 해당 화합물의 약리학적 특성을 더욱 증가시키는, 예를 들어, 순환 반감기를 증가시키는 수가용성 컨쥬게이트를 형성하도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 전구체는, 예를 들어, 글루쿠론산, 설페이트, 글루타티온, 아미노산 혹은 아세테이트를 지니는 작용기 상에서 공유 변화를 받도록 설계될 수 있다. 얻어지는 컨쥬게이트는 비활성화되어 소변에 배출될 수 있거나, 또는 모 화합물(parent compound)보다 더 강력해질 수 있다. 고분자량 컨쥬게이트는 또한 담즙에 배출되어, 효소적으로 분리되어, 도로 순환계 내로 방출됨으로써, 원래 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 효과적으로 증가시킬 수 있다.
- [0405] "에스터"란 용어는 산과 알코올과의 반응으로 물의 제거에 의해 형성된 화합물을 의미한다. 에스터는 식 RCOOR'로 표현될 수 있다.
- [0406] 이들 전구체 및 에스터는 본 발명의 범위 내에서 커버되도록 의도되어 있다.
- [0407] 추가적으로, 본 발명은 또한 예를 들어 수소를 중수소 혹은 삼중수소로 대체하거나 혹은 탄소를 ¹³C- 혹은 ¹⁴C-동위원소로 대체함으로써 1종 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함한다.
- [0408] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 1종 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 이 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어, 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 혹은 탄소-14(¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형에는, 방사성이든지 아니든지 간에, 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0409] 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 염 형성 부분은 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn 및 Mn 등과 같은 유기 염기로부터 유래된 염류; N,N'-다이아세틸에틸렌 다이아민, 글루카민, 트라이에틸아민, 콜린, 하이드록사이드, 다이

사이클로헥실아민, 메트포민, 벤질아민, 트라이알킬아민 및 티아민 등과 같은 유기 염기의 염류; 알킬페닐아민, 글라이시놀 및 페닐 글라이시놀 등과 같은 카이럴 염기류; 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 노르류신 티로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 하이드록시 프롤린, 히스티딘, 오르니틴, 리신, 아르기닌 및 세린 등과 같은 천연 아미노산의 염류; MeI 및 (Me)₂SO₄ 등과 같은 알킬 할라이드류 혹은 알킬 설페이트류를 지니는 본 발명의 화합물의 4차 암모늄염; D-이성질체류 혹은 치환된 아미노산류 등과 같은 비천연 아미노산류; 구아니딘; 및 치환된 구아니딘(여기서 치환기는 나이트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 암모늄 혹은 치환된 암모늄염류 및 알루미늄염류로부터 선택됨)을 포함한다. 염은, 적절하게는, 설페이트류, 나이트레이트류, 포스페이트류, 퍼클로레이트류, 보레이트류, 하이드로할라이드류, 아세테이트류, 타트레이트류, 말레이트류, 시트레이트류, 푸마레이트류, 숙시네이트류, 팔모에이트류, 메탄설포네이트류, 벤조에이트류, 살리실레이트류, 벤젠설포네이트류, 아스코르베이트류, 글라이세로포스페이트류 및 케토글루타레이트류인 산부가염류를 포함할 수 있다.

[0410] 분자량 등과 같은 물성, 혹은 화학식 등과 같은 화학적 특성에 대해서 본 발명에서 범위가 이용될 경우, 본 명세서에서의 특정 실시형태 및 범위의 모든 조합 및 서브조합이 포함되도록 의도되어 있다. "약"이란 용어는, 숫자 혹은 수치 범위를 지칭할 경우, 그 지칭되는 숫자 혹은 수치 범위가 실험적 가변성 내(또는 통계학적 실험 오차 내)의 근사치이므로, 그 숫자 혹은 수치 범위는 예를 들어 기술된 숫자 혹은 수치 범위의 1% 내지 15%에서 변할 수 있다. "포함하는"이란 용어(및 "포함하다" 혹은 "포함하고" 혹은 "지니는" 혹은 "포함하고 있는" 등과 같은 관련된 용어)는 이들 실시형태, 예를 들어, 기재된 특성으로 "이루어진" 혹은 "주로 이루어진" 물질, 조성물, 방법 혹은 과정 등의 임의의 구성의 실시형태를 포함한다.

[0411] 이하의 약어 및 용어는 전체적으로 표시된 의미를 지닌다: PI3-K = 포스포이노시타이드 3-키나제; PI = 포스포티딜이노시톨; PDK = 포스포이노시타이드 의존적 키나제; DNA-PK = 데옥시리보스 핵산 의존적 단백질 키나제; PTEN = 염색체 Ten 상에서 결여된 펜타제 및 텐신 상동성; PIKK = 포스포이노시타이드 키나제 유사 키나제; AIDS = 후천적 면역 결핍 증후군; HIV = 인간 면역결핍 바이러스; MeI = 요오드화메틸; POCl₃ = 오염화인; KCNS = 아이소티오사이안산 칼륨; TLC = 박막 크로마토그래피; MeOH = 메탄올; 및 CHCl₃ = 클로로포름.

[0412] 본 명세서에서 이용된 약어는 화학 및 생물 기술 내에서 그들의 종래 의미를 지닌다.

[0413] "세포 증식"이란 용어는 분할의 결과로서 세포수가 변화되는 현상을 의미한다. 이 용어는 또한 증식 신호에 따라 세포 형태가 변화하는(예컨대 크기가 증가하는) 세포 성장을 포함한다.

[0414] "공동-투여"(co-administration), "와 병용하여(함께) 투여되는" 및 그들의 문법적 등가 형태는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 제제 및/또는 그들의 대사물의 양쪽 모두가 동시에 동물에 존재하도록 동물에게 2종 이상의 제제의 투여를 포함한다. 공동-투여는 별개의 조성물의 동시 투여, 별개의 조성물의 상이한 시각에서의 투여 혹은 두 제제가 존재하는 조성물의 투여를 포함한다.

[0415] "유효량" 혹은 "치료상 유효량"이란 용어는 이하에 정의된 바와 같은 질병 치료를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 의도된 용도에 효과를 부여하기에 충분한 본 명세서에 기재된 화합물의 양을 의미한다. 치료상 유효량은 대상체의 의도된 용도(시험관내 혹은 생체내), 치료될 질환 상태, 예컨대, 대상체의 체중과 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방법 등에 따라 다양할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 또, 이 용어는 표적 세포 내에서 특정 반응, 예컨대, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 저감을 유발할 용량에 적용된다. 해당 특정 용량은 채택된 특정 화합물, 다른 화합물과 병용해서 투여될 될지의 여부에 따른 투약 요법, 투여 타이밍, 투여될 조직, 및 운반하게 될 물리적 운반 시스템에 따라 변할 것이다.

[0416] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료," "치료하는" 혹은 "개선하는"은 호환적으로 이용된다. 이들 용어는 치료적 유익 및/또는 예방적 유익을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 유익한 혹은 목적으로 하는 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 치료적 유익이란 치료 중에 있는 기저 질환의 근절 혹은 개선을 의미한다. 또한, 치료적 유익은, 개선이 환자에 있어서 관찰되도록 기저 질환과 관련된 생리적 증후군들 중 하나 이상의 근절 혹은 개선을 달성하지만, 그럼에도 불구하고, 환자는 여전히 기저 질환으로 고통받고 있을 수도 있다. 예방적 유익에 대해서는, 조성물이 특정 질환이 발병할 위험이 있는 환자에게 혹은 질환의 생리적 증후군들 중 하나 이상이 보고되고 있는 환자에게(비록 이 질환의 진단이 행해져 있지 않을 수도 있지만) 투여될 수 있다.

[0417] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어로서 "치료 효과"는 상기 설명된 바와 같은 치료적 유익 및/또는 예방적 유익을 망라한다. 예방적 효과는 질환 혹은 병태의 징후의 지연 혹은 제거, 질환 혹은 병태의 증후군의 발병의

지연 혹은 제거, 질환 혹은 병태의 진행의 지연, 정지 혹은 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0418] "대상체" 혹은 "환자"란 용어는 포유동물, 예를 들어, 인간 등과 같은 동물을 의미한다. 본 명세서에 기재된 방법은 인간 치료제와 가축 용도의 양쪽 모두에 있어서 유용할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 포유 동물이고, 몇몇 실시형태에서는 환자는 인간이다.
- [0419] "방사선 요법"은, 의사에게 공지된 통상의 방법 및 조성물을 이용해서, 환자에게 알파-입자 방출 방사성 핵종 (예컨대, 악티늄 및 토륨 방사성 핵종), 저 선형 에너지 전달(linear energy transfer: LET) 방사선 이미터(예컨대, 베타 이미터), 전환 전자 이미터(예컨대, 스토론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP, 혹은 제한없이 x-선, 감마선 및 중성자를 비롯한 고-에너지 방사선 등) 등과 같은 방사선 이미터를 노출시키는 것을 의미한다.
- [0420] "신호 전달"은 세포내 반응을 유발하기 위하여 자극 혹은 억제 신호가 세포 내로 및 세포 내에 전달되는 과정이다. 신호 전달 경로의 조절제는 동일한 특정 신호 전달 경로에 매핑된 1종 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 의미한다. 조절제는 신호 분자의 활성을 증대(작용제) 혹은 억제(길항제)할 수 있다.
- [0421] 생물학적 활성체에 적용되는 바와 같은 "선택적 억제" 혹은 "선택적으로 억제하다"란 용어는 표적과 직접 혹은 간접적인 상호작용을 통해서 표적을 벗어난 신호 활성화에 비해서 표적 신호화 활성을 선택적으로 저감시키는 제제의 능력을 의미한다.
- [0422] "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"란 용어는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제, 향진균제, 등장성 및 흡수지연제, 1종 이상의 적절한 희석제, 충전제, 염, 붕해제, 결합제, 율활제, 활택제, 습윤제, 제어된 방출 매트릭스(controlled release matrix), 착색제/향미제, 담체, 부형제, 완충제(버퍼), 안정화제, 가용화제, 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 임의의 종래의 매질 혹은 제제인 한 활성 성분과 상용성이 없는 것을 제외하고, 본 발명의 치료 조성물에서의 그의 이용이 상정된다. 보충 활성 성분도 상기 조성물 내에 혼입될 수 있다.
- [0423] 몇몇 실시형태에서, 1종 이상의 본 발명의 화합물은, mTor, DNA-의존적 단백질 키나제(PPAN(Pubmed protein accession number) AAA79184), AbI 티로신 키나제(CAA52387), Bcr-Ab1, 조혈 세포 키나제(PPAN CAI19695), Src(PPAN CAA24495), 혈관 내피 성장인자 수용체 2(PPAN ABB 82619), 표피 성장인자 수용체(PPAN AG43241), EPH 수용체 B4(PPAN EAL23820), 줄기세포 인자 수용체(PPAN AAF22141), 티로신-단백질 키나제 수용체 TIE-2(PPAN Q02858), fms-관련 티로신 키나제 3(PPAN NP_004110), 혈소판-유래 성장인자 수용체 알파(PPAN NP_990080), RET(PPAN CAA73131), 및 기타 임의의 관련 단백질 키나제뿐만 아니라, 그의 임의의 기능적 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질 키나제 혹은 PI3 키나제에 특이적으로 결합한다.
- [0424] 몇몇 실시형태에 있어서, pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ 혹은 pi 10 δ 에 대한 본 발명의 화합물의 IC50은 약 1 μ M 미만, 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 1nM 또는 약 0.5nM 미만이다. 몇몇 실시형태에 있어서, mTor에 대한 본 발명의 화합물의 IC50은 1 μ M 미만, 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 1nM 미만 또는 약 0.5nM 미만이다. 몇몇 다른 실시형태에 있어서, 1종 이상의 본 발명의 화합물은 이중 결합 특이성을 발휘하고 또한 PI3 키나제(예컨대, 제I류 PI3 키나제)뿐만 아니라, 약 1 μ M 미만, 약 100nM 미만, 약 50nM, 약 10nM 미만, 1nM 미만 혹은 약 0.5 nM 미만의 IC50 값을 지니는 단백질 키나제(예컨대, mTor)를 억제할 수 있다.
- [0425] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에 개시된 하나 이상의 기능적 특성을 발휘한다. 예를 들어, 1종 이상의 본 발명의 화합물은 PI3 키나제에 특이적으로 결합한다. 몇몇 실시형태에 있어서, pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ 혹은 pi 10 δ 에 대한 본 발명의 화합물의 IC50은 약 1 μ M 미만, 약 100nM 미만, 약 50nM 미만, 약 10nM 미만, 1nM 미만, 약 0.5nM 미만, 약 100pM 미만 혹은 약 50pM 미만이다.
- [0426] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 본 발명의 화합물은 시험관내 키나제 검정에 있어서 측정된 바와 같이 약 100nM, 50nM, 10nM, 5nM, 100pM, 10pM 또는 1pM 혹은 그 미만의 IC50 값을 지니는 제I형 혹은 제I류 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3-키나제)의 하나 이상의 구성원을 선택적으로 억제할 수 있다.
- [0427] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 본 발명의 화합물은 PI3-키나제 α , PI3-키나제 β , PI3-키나제 γ 및 PI3-키나제 δ 로 이루어진 제I형 혹은 제I류 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3-키나제)의 하나 이상의 구성원을 선택적으로 억제할 수 있다. 몇몇 양상에 있어서, 본 발명의 화합물의 몇몇은 모든 다른 제I형 PI3-키나제에 비해서 PI3-키나제 δ 를 선택적으로 억제한다. 다른 양상에 있어서, 본 발명의 화합물의 몇몇은 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 δ 및 PI3-키나제 γ 를 선택적으로 억제한다. 또 다른 양상에 있어서, 본 발명의 화합물의 몇몇은 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 α 및 PI3-키나제 β 를 선택적으로 억제한다. 또 다른 몇몇 양상에 있어서, 본 발명의 화합물의 몇몇은 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키

나제 δ 및 PI3-키나제 α 를 선택적으로 억제한다. 또 다른 양상에 있어서, 본 발명의 화합물의 몇몇은 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 δ 및 PI3-키나제 β 를 선택적으로 억제하거나, 또는 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 δ 및 PI3-키나제 α 를 선택적으로 억제하거나, 또는 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 α 및 PI3-키나제 γ 를 선택적으로 억제하거나, 또는 제I형 PI3-키나제의 나머지에 비해서 PI3-키나제 γ 및 PI3-키나제 β 를 선택적으로 억제한다.

[0428] 또 다른 양상에 있어서, 제I형 PI3-키나제의 하나 이상의 구성원을 선택적으로 억제하는 억제제, 또는 하나 이상의 제I형 PI3-키나제 매개 신호 경로를 선택적으로 억제하는 억제제는 대안적으로, 다른 제I형 PI3-키나제의 나머지에 대한 억제제의 IC50보다 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 1000배, 혹은 그 이하인, 주어진 제I형 PI3-키나제에 대한 50% 억제농도(IC50)를 발휘하는 화합물을 지칭하는 것으로 이해될 수 있다.

[0429] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "PI3-키나제 δ 선택적 억제제"란 용어는 일반적으로 PI3K 군의 기타 동종효소(isozyme)보다 더 효율적으로 PI3-키나제 δ 동종효소의 활성을 억제하는 화합물을 의미한다. PI3-키나제 δ 선택적 억제제 화합물은 따라서 "비선택적 PI3K 억제제"인 보르트만닌 및 LY294002 등과 같은 종래의 PI3K 억제제보다 PI3-키나제 δ 에 대해서 더 선택적이다.

[0430] PI3-키나제 δ 의 억제는 각종 병태, 예컨대, 자가면역 질환, 알레르기 질환 및 관절염 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 면역 반응을 특징으로 하는 병태의 치료에 있어서 치료적 유익이 있을 수 있다. 중요하게는, PI3-키나제 δ 기능의 억제는 생활력 및 생식능력 등과 같은 생물학적 기능에 영향을 미치는 것으로 보이지 않는다.

[0431] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "염증 반응"은 발적, 열, 부기 및 통증(즉, 염증)을 특징으로 하며, 전형적으로 조직 손상 혹은 파괴를 포함한다. 염증 반응은 통상 조직의 손상, 혹은 파괴에 의해 일어나는 국소화된 보호 반응이며, 이는 손상을 주는 제제와 손상된 조직의 양쪽 모두의 파괴, 약화 혹은 벽으로 쌓는(격리) 작용을 한다. 염증 반응은 특히 백혈구 및/또는 백혈구(예컨대, 중성구) 주화성(chemotaxis)의 유입과 연관된다. 염증 반응은 병원성 균 및 바이러스의 감염, 외상 또는 심근경색 혹은 뇌졸중 후의 재관류 등과 같은 비감염성 수단, 외래 항원에 대한 면역 반응 및 자가면역 질환으로부터 기인될 수 있다. 본 발명에 따른 방법 및 화합물에 의한 치료에 순응하는 면역 반응은 특이적 방어계의 반응과 연관된 병태뿐만 아니라 비특이적 방어계의 반응과 연관된 병태도 포함한다.

[0432] 본 발명의 치료 방법은 염증 세포 활성화와 연관된 병태의 개선방법을 포함한다. "염증 세포 활성화"란 염증 세포(단핵구, 대식세포, T 림프구, B 림프구, 과립구(중성구, 호염기구(basophil) 및 호산구를 포함하는 다형핵 백혈구) 비만세포s, 수지상 세포(dendritic cell), 랑게르한스 세포, 및 내피세포를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님)에 있어서의 증식 세포 반응의 자극(사이토카인, 항원 혹은 자가항체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님), 가용성 매개체(사이토카인, 산소 라디칼, 효소, 프로스타노이드 또는 혈관작용성 아민을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님)의 생산, 또는 새로운 혹은 증가된 수의 매개체(구조적합성 항원 또는 세포 유착 분자를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님)의 세포 표면 발현에 의한 유도를 의미한다. 이들 세포에서 이들 표현형의 하나 혹은 조합의 활성화가 감염 상태의 개시, 영구화 혹은 악화에 기여할 수 있다는 것은 당업자라면 이해할 수 있을 것이다.

[0433] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "자가면역 질환"이란 조직 손상이 신체 자체의 구성요소들에 대한 호르몬 혹은 세포-매개 반응과 연관되는 장애의 임의의 군을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "이식 거부"는 이식 조직(이식된 및 주변 조직의 기능의 소실, 통증, 부기, 백혈구증가증, 및 저혈소판증을 특징으로 하는 기관 혹은 세포(예컨대, 골수)를 포함함)에 대한 임의의 면역 반응을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "알레르기 질환"이란 알레르기에 기인하는 조직 기능의 소실 혹은 임의의 증후군, 조직 손상을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "관절염 질환"이란 각종 병인에 기여하는 관절의 염증 병변을 특징으로 하는 임의의 질환을 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "피부염"이란 각종 병인에 기인하는 피부의 염증을 특징으로 하는 커다란 일군의 피부 질환의 중 어느 하나를 의미한다.

[0434] 이미 설명된 바와 같이, "PI3-키나제 δ 선택적 억제제"란 용어는 PI3K 군의 기타 동종효소보다 더 효과적인 PI3-키나제 δ 동종효소의 활성을 억제하는 화합물을 의미한다. 효소 활성(혹은 다른 생물학적 활성)의 억제제로서의 화합물의 상대 효능은 각 화합물이 활성을 미리 규정된 정도로 억제하는 농도를 결정하고 이어서 그 결과를 비교함으로써 확립될 수 있다. 전형적으로, 바람직한 결정은 생화학적 검정에서 활성의 50%를 억제하는 농도, 즉, 50% 억제농도 혹은 "IC50"이다. IC50 결정은 당업계에 공지된 종래의 수법을 이용해서 달성될 수 있

다. 일반적으로, IC50은 주어진 효소의 활성을 연구 하의 억제제의 농도의 범위의 퍼센트로 측정함으로써 결정될 수 있다. 효소 활성의 실험적으로 얻어진 값은 이어서 이용된 억제제 농도에 대해서 플랫폼한다. (임의의 억제제의 부재 하의 활성과 비교해서) 50% 효소 활성을 나타내는 억제제의 농도를 IC50값으로 취한다. 유사하게는, 다른 억제 농도는 활성의 적절한 결정을 통해서 규정될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 설정치에 있어서는, 90% 억제 농도, 즉, IC90 등을 확립하는 것이 바람직할 수 있다.

[0435] 따라서, PI3-키나제 δ 선택적 억제제는 대안적으로, 다른 제I류 PI3K 군의 일원 중 어느 하나 혹은 모두에 대한 IC50 값보다 적어도 10배, 다른 양상에서는 적어도 20배, 다른 양상에서는 적어도 30배 낮은, PI3-키나제 δ 에 대한 50% 억제 농도(IC50)를 발현하는 화합물을 지칭하는 것으로 이해될 수 있다. 본 발명의 대안적인 실시 형태에서, PI3-키나제 δ 선택적 억제제란 용어는 기타 PI3K 제I류 군의 일원들 중 어느 하나 혹은 모두에 관한 IC50보다 적어도 50배, 다른 양상에서는 적어도 100배, 추가의 양상에서는 적어도 200배, 또 다른 양상에서는 적어도 500배 낮은 PI3-키나제 δ 에 관한 IC50을 발현하는 화합물을 의미한다. PI3-키나제 δ 선택적 억제제는, 위에서 설명된 바와 같이, 전형적으로 PI3-키나제 δ 활성을 선택적으로 억제하도록 하는 양으로 투여된다.

[0436] 본 발명의 방법은 생체내 혹은 생체 밖(즉, 체외)의 세포 모집단에 적용될 수 있다. "생체내"란 살아있는 개체내, 예를 들어, 동물 혹은 인간 내 또는 대상체의 체내를 의미한다. 이 맥락에서, 본 발명의 방법은 개체의 치료학적으로 혹은 예방학적으로 이용될 수 있다. "생체 밖" 혹은 "시험관내"란 살아있는 개체의 외부를 의미한다. 체외 세포 모집단의 예로는 시험관내 세포 배양액, 및 개체들로부터 얻어진 체액 혹은 조직 샘플을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 생물학적 샘플을 들 수 있다. 이러한 샘플은 당업계에 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예시적인 생물학적 유체 샘플로는 혈액, 뇌척수액, 소변 및 침을 들 수 있다. 예시적인 조직 샘플로는 종양 및 그의 생검을 들 수 있다. 이러한 맥락에서, 본 발명은 치료 및 실험 목적을 비롯하여 다양한 목적을 위하여 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 주어진 지표, 세포 유형, 개체 및 기타 파라미터에 대해서 PI3-키나제 δ 선택적 억제제의 투여 용량 및/또는 최적 스케줄을 결정하기 위하여 생체 밖 혹은 시험관내에서 이용될 수 있다. 이러한 용도로부터 얻어진 정보는 생체내 치료용의 프로토콜을 설정하기 위하여 임상에서 혹은 진단 목적 혹은 실험에서 이용될 수 있다. 본 발명의 적용될 수 있는 기타 체외 용도는 이하에 설명되거나, 당업자에게 명백하게 될 것이다.

[0437] **약제학적 조성물**

[0438] 본 발명은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 장애의 어느 하나에 대해서 투여될 수 있다.

[0439] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 포유동물에서 바람직하지 않은 과활성, 유해 혹은 해로운 면역 반응에 관한 질환 혹은 병태를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 바람직하지 않은 면역 반응은, 예컨대, 천식, 폐기종, 기관지염, 건선, 알레르기, 아나필락시스, 자가-면역 질환, 루마티스 관절염, 이식편 대 숙주 질환 및 홍반 루푸스와 연관되거나 이를 초래할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 폐염, 늑막강, 기관지, 기관(trachea), 상기도, 혹은 호흡을 위한 신경 및 근육에 영향을 미치는 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 호흡기 질환을 치료하는 데 이용될 수 있다.

[0440] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 급성 골수성 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평세포, 피부, 눈, 망막모세포종, 안구내 흑색종, 구강 및 입인두, 방광, 위장, 위, 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장, 콩팥, 간, 난소, 전립선, 결장직장, 식도, 고환, 부인과(gynecological), 갑상선, CNS, PNS, AIDS 관련(예컨대, 림프종 및 카포시육종) 또는 바이러스-유래 암 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 과다증식성 장애 등과 같은 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 피부(예컨대, 건선)의 양성 과다형성증, 재협착, 혹은 전립선(예컨대, 양성 전립선 비대증(benign prostatic hypertrophy: BPH)) 등과 같은 비암성 과다증식성 장애의 치료를 위한 것이다.

[0441] 본 발명은 또한 종양 혈관신생으로서 발현될 수 있는 포유동물에서의 혈관형성 혹은 혈관신생과 관련된 질환, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 등과 같은 만성 염증성 질환, 죽상 경화증, 건선, 습진 및 피부경화증 등과 같은 피부 질환, 당뇨병, 당뇨망막증, 조숙 망막병증, 연령관련 황반 변성, 혈관종, 신경아교종, 흑색종, 카포시육종, 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 표피모양 암을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0442] 본 발명은 또한 포유동물에서의 간 질환(당뇨병 포함), 췌장염 혹은 콩팥 질환(증식성 사구체신염 및 당뇨병 유

래 신장 질환을 포함함) 또는 통증의 치료를 위한 조성물을 제공한다.

- [0443] 본 발명은 또한 포유동물에서의 배반포(blastocyte) 이식의 예방을 위한 조성물을 제공한다.
- [0444] 본 발명의 약제학적 조성물은 전형적으로 활성 성분으로서 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터 혹은 전구체를 제공하도록 조제될 수 있다. 필요한 경우, 상기 약제학적 조성물은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 배위 복합물과, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 예컨대, 불활성 고체 희석제 및 충전제, 멸균 수용액 및 각종 유기 용매를 포함하는 희석제, 투과 증강제, 가용화제 및 보조제를 함유한다.
- [0445] 본 발명의 약제학적 조성물은 단독으로 혹은 기타 1종 이상의 제제와 병용하여 투여되며, 이는 또한 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 필요한 경우, 본 발명의 화합물 및 기타 제제(들)는 제제 내에 혼합될 수 있거나, 또는 두 성분이 별개의 제제로 제형화되어 이들을 개별로 혹은 동시에 병용하여 사용하게 되어 있을 수 있다.
- [0446] 방법은 억제제를 단독으로, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이 병용하여, 그리고 각 경우에 임의선택적으로 1종 이상의 적절한 희석제, 충전제, 염, 붕해제, 결합제, 윤활제, 활택제, 습윤제, 제어된 방출 매트릭스, 착색제/향미제, 담체, 부형제, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 이들의 조합을 포함하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0448] *각종 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 공지되어 있다. 이에 대해서는, 예컨대, 문헌들[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조할 수 있고, 이들 문헌은 모두 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0449] 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은 작용 부위에 화합물의 전달을 가능하게 하는 소정의 경로, 예컨대, 아소랄 경로(asoral route), 십이지장내(intraduodenal) 경로, 비경구 주입(정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 혹은 주입), 국소 투여(예컨대, 경피 적용), 직장 투여에 의해, 카테터 혹은 스텐트에 의한 국소 전달을 통해 또는 흡입을 통하여 투여될 수 있다. 화합물은 또한 지방내(intraadiposally) 혹은 척수강내에 투여될 수도 있다.
- [0450] 조성물은 고체, 반고체, 액체 혹은 기체 형태로 투여될 수 있거나, 또는 동결건조된 형태 등과 같은 건조 분말일 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 캡슐, 사세(sachet), 카세(cachet), 젤라틴, 페이퍼, 정제(tablet), 캡슐, 좌제, 펠릿, 환제, 트로키 및 로젠지 등과 같은 고체 투약 형태를 비롯하여, 전달에 편리한 형태로 포장되어 있을 수 있다. 포장 형태는 일반적으로 목적으로 하는 투여 경로에 따라 다를 수 있다. 경피 제형 등과 같은 이식가능한 서방형 제형도 상정된다.
- [0451] **투여 경로**
- [0452] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 억제제 화합물은 각종 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은, 주사를 위한, 혹은 경구, 경비, 경피를 위한, 혹은 예컨대, 정맥내, 피부내, 근육내, 유방내, 복강내, 척수강내, 안구내, 안구후, 폐내(예컨대, 에어로졸화된 약물) 또는 피하 주입(예컨대, 비장하에 삽입된 캡슐, 뇌 혹은 각막 내의 장기 방출을 위한 데포 투여를 포함함)에 의해; 설하, 항문 혹은 질 투여에 의해, 또는, 예컨대, 비장하에 삽입된 캡슐, 뇌, 혹은 각막 등의 외과수술적 이식에 의한 것을 비롯한 기타 투여 형태를 위한 것일 수 있다. 치료는 소정 시간 주기에 걸쳐서 단일 용량 혹은 복수 용량으로 구성될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 방법은 전술한 바와 같이 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 방부제, 가용화제, 유효제, 보조제 및/또는 담체와 함께 유효량의 본 발명의 조절제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0453] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 환제, 산제, 서방성 제형, 용액, 현탁액으로서의 경구 투여를 위하여, 멸균 용액, 현탁액 혹은 에멀전으로서의 비경구 주입을 위하여, 연고 혹은 크림으로서의 국소 투여를 위하여 또는 좌제로서 직장 투여를 위하여 적절한 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여를 위하여 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화

합물과 종래의 약제학적 담체 혹은 부형제를 포함할 것이다. 또한, 이것은 기타 의약 혹은 약제학적 제제, 담체 및 보조제를 포함할 수 있다.

[0454] 일 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물의 경구 투여 방법을 제공한다. 경구 고형 투약 형태는 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, supra at Chapter 89]에 기재되어 있다. 고체 투약 형태는 정제, 캡슐, 환제, 트로키 혹은 로젠지, 및 카세 혹은 펠릿을 포함한다. 또한, 리포솜 혹은 프로테노이드 캡슐화가 상기 조성물을 제형화하는데 이용될 수 있다(예를 들어, 프로테노이드 미세구(microsphere)는 미국 특허 제4,925,673에 기재되어 있다). 리포솜 캡슐화는 각종 중합체를 이용해서 유도된 리포솜을 포함할 수 있다(예컨대, 미국 특허 제5,013,556호). 상기 제형은 본 발명의 화합물 및 위에서 분해에 대해서 보호되는 불활성 성분을 포함하며, 이는 내장에서의 생물학적 활성 재료의 방출을 허용한다.

[0455] PI3-키나제 8 선택적 화합물의 독성 및 치료 효능은 LD50(모집단의 50%까지에 치명적인 용량) 및 ED50(모집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 결정하기 위하여 세포 배양액 혹은 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 부가적으로, 이 정보는 방사선, 화학치료제, 광역학 요법, 고주파절제, 항혈관형성제 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 용법으로 부가적으로 치료된 실험 동물 혹은 세포 배양액에서 결정될 수 있다.

[0456] 투여되는 화합물의 양은 치료 중인 포유동물, 장애 혹은 병태의 중증도, 투여비율, 화합물의 성향 및 처방하는 의사의 재량에 의존할 것이다. 그러나, 효율적인 투약량은 단일 혹은 분할된 용량으로 약 0.001 내지 약 100mg/kg 체중/day, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/day의 범위이다. 70kg인 사람에게 대해서, 이것은 약 0.05 내지 7g/day, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5g/day의 양으로 될 것이다. 몇몇 경우에, 상기 범위의 하한치 이하의 투약 레벨이 더욱 적합할 수 있는 한편, 다른 경우에는 어떠한 부작용도 초래함이 없이, 예를 들어, 하루 전체를 통해 투여를 위해 보다 많은 용량을 수개의 작은 용량으로 더욱 나누어서 이러한 보다 많은 용량이 이용될 수도 있다.

[0457] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다. 전형적으로, 이러한 투여는, 제제를 신속하게 도입하기 위하여, 주입, 예컨대, 정맥내 주입에 의해 행해질 것이다. 그러나, 다른 경로가 적절하게 이용될 수도 있다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 급성 병태의 치료를 위해 이용될 수도 있다.

[0458] 본 발명의 방법의 실시예에 있어서, 약제학적 조성물은 일반적으로, 1일 용량으로 혹은 보다 길거나 보다 짧은 간격에서, 예컨대, 하루 걸러, 주 2회, 주 1회, 혹은 매일 2회 혹은 3회로 균등 용량으로 부여된, 1pg 화합물/kg 체중 내지 1000 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 0.1mg/kg 내지 50mg/kg, 및 1 내지 20 mg/kg 범위의 용량으로 제공된다. 억제제 조성물은 약물 제품의 치료적 순환 레벨을 유지하기 위하여 초기 볼루스(bolus)에 이어서 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 당업자라면 치료 대상 개체의 임상 상태 및 양호한 의료 관행에 의해 정해진 바와 같은 효율적인 용량과 투여 요법을 용이하게 최적화시킬 것이다. 용량의 빈도는 제제의 약동학 파라미터 및 투여 경로에 의존할 것이다. 최적 약제학적 제형은 투여 경로 및 목적으로 하는 용량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다[예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, pp. 1435-1712]참조, 이 문헌의 개시 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다]. 이러한 제형은 신체 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및 투여된 제제의 생체내 제거속도에 영향을 미칠 수 있다. 투여 경로에 따라서, 적절한 용량은 체중, 체표면적 혹은 기관 크기에 따라 계산될 수 있다. 상기 언급된 제형의 각각과 관련된 치료를 위한 적절한 용량을 결정하는데 필요한 계산의 더 한층의 개선은 과도한 실험없이, 특히 본 명세서에 개시된 검정 및 용량 정보뿐만 아니라 인간 임상 시험에서 관찰된 약동학적 데이터를 감안하여 당업자에 의해 관례적으로 행해진다. 적절한 용량은 약물의 작용을 변화시키는 각종 인자, 예컨대, 약물의 특정 활성, 증상의 중증도 및 개체의 반응성, 개체의 연령, 병태, 체중, 성별 및 식이, 투여 시간 및 기타 임상 인자를 고려해서 적절한 의사와 함께 혈액 레벨 용량을 결정하는 확립된 검정을 이용해서 확인될 수 있다. 연구를 행한 결과, 본 발명의 방법으로 치료하는 것이 가능한 각종 질환 및 병태에 대한 치료 기간 및 적절한 용량 레벨에 관한 추가의 정보가 알려지게 될 것이다.

[0459] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 다회 용량으로 투여된다. 투약은 1일당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 혹은 6회 이상일 수 있다. 투약은 약 1개월에 1회, 2주에 1회, 1주에 1회 혹은 2일에 1회일 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 다른 제제는 1일당 약 1회 내지 1일당 약 6회 함께 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만 지속된다. 또 다른 실시형태에서, 투약은 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 혹은 1년 이상 지속된다. 몇몇 경우에, 연속 투약은 필요한 만큼 길게 달성되고 유지된다.

[0460] 본 발명의 제제의 투여는 필요한 만큼 길게 지속될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 제제는 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 14 혹은 28일 이상 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 제제는 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 혹은 1일 미만 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 제제는, 예컨대, 만성 작용의 치료를 위하여, 계속 진행 중인 기초 상에서 만성적으로 투여된다.

[0461] 유효량의 본 발명의 화합물은 동맥내 주입, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소 혹은 흡입제로서, 직장, 구강, 비강내 및 경피 경로를 포함하는 유사한 용도를 지니는 제제의 투여의 허용되는 모드들 중 어느 하나에 의해, 단일 혹은 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0462] 본 발명의 화합물은 용량으로 투여될 수 있다. 화합물 약동학에 있어서의 피험자간 가변성으로 인해, 용량 요법의 개별화가 최적 용법을 위해 필요하다는 것은 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물에 대한 용량은 본 발명의 개시내용에 비추어 통상적인 실험에 의해 발견될 수 있다.

[0463] 본 발명의 화합물이 1종 이상의 제제를 포함하는 조성물에 투여되고, 해당 제제가 본 발명의 화합물보다 짧은 반감기를 지닐 경우, 본 발명의 제제 및 화합물의 단위 용량 형태가 따라서 조정될 수 있다.

[0464] 본 발명의 억제제는 선형 중합체(예컨대, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리리신, 텍스트란 등), 분지쇄 중합체(미국 특허 제4,289,872호 및 제5,229,490호; 국제 특허 출원 공개 제WO 93/21259호 공보 참조), 지질, 콜레스테롤 그룹(스테로이드제 등), 또는 탄수화물 혹은 올리고당 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 담체 분자와 공유 혹은 비공유적으로 연관될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에 이용하기 위한 담체의 구체예로는 트레할로스, 만니톨, 자일리톨, 수크로스, 락토스, 솔비톨 등과 같은 탄수화물계 중합체, 사이클로덱스트란 등과 같은 텍스트란, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체를 들 수 있다. 또, 리포솜, 마이크로캡슐 혹은 미세구, 복합체의 내포 혹은 기타 유형의 담체의 이용도 상정된다.

[0465] 기타 담체는 미국 특허 제4,640,835호, 제4,496,689호, 제4,301,144호, 제4,670,417호, 제4,791,192호 및 제4,179,337호 공보에 기재된 바와 같은 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 혹은 폴리프로필렌 글라이콜 등과 같은 1종 이상의 수가용성 중합체 부착물을 포함한다. 당업계에 공지된 기타 유용한 담체 중합체로는 모노메톡시-폴리에틸렌 글라이콜, 폴리-(N-비닐피롤리돈)-폴리에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드-에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예컨대, 글라이세롤) 및 폴리비닐알코올뿐만 아니라, 이들 중합체의 혼합물을 들 수 있다.

[0466] 이작용성 제제를 이용한 유도화는 본 발명의 화합물을 담지 매트릭스에 혹은 담체에 가교시키는데 유용하다. 이러한 하나의 담체는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG)이다. PEG기는 임의의 알맞은 분자량일 수 있고, 직쇄 혹은 분지쇄일 수 있다. PEG의 평균분자량은 약 2 kDa 내지 약 100 kDa, 다른 양상에서 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 다른 양상에서 약 5 kDa 내지 약 10 kDa 범위일 수 있다. PEG기는 일반적으로 PEG 부분 상의 반응성기(예컨대, 알데하이드, 아미노, 에스터, 티올, ci-할로아세틸, 말레이미도 혹은 하이드라지노기)를 통해 표적 억제제 화합물 상의 반응성 기(예컨대, 알데하이드, 아미노, 에스터, 티올, a-할로아세틸, 말레이미도 혹은 하이드라지노기)로의 아실화, 환원 알킬화, 마이클 부가, 티올 알킬화 혹은 기타 화학선택적 컨주게이션/결찰 방법을 통해서 본 발명의 화합물에 부착될 것이다. 가교제는, 예컨대, 4-아지도살리실산, 3,3'-다이티오비스(숙신이미딜프로피오네이트) 등과 같은 다이숙신이미딜 에스터를 비롯한 동종 이작용성 이미도에스터, 및 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄 등과 같은 이작용성 말레이미드류를 포함할 수 있다. 메틸-3-[(p-아지도페닐)다이티오 프로피오이미테이트] 등과 같은 유도체화제는 광의 존재 하에 가교를 형성할 수 있는 광활성가능한 중간체를 산출한다. 대안적으로, 미국 특허 제3,969,287호; 제3,691,016호; 제4,195,128호; 제4,247,642호; 제4,229,537호; 및 제4,330,440호에 기재된 반응성 기질과 사이아노겐 브로마이드-활성화 탄수화물 등과 같은 반응성 수불용성 매트릭스는 억제제 면역화를 위해 이용될 수 있다.

[0467] **치료 방법**

[0468] 본 발명은 또한 하나 이상의 유형의 PI3 키나제의 기능이상과 관련된 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 질환 병태를 치료하기 위하여 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물을 이용하는 방법을 제공한다. pi 108 키나제 활성에 의해 매개된 병태 및 장애의 상세한 설명은 WO 2001/81346 및 US 2005/043239에 기재되어 있으며, 이들 두 특허 문헌은 모든 목적을 위하여 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0469] 본 명세서에 제공된 치료 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 포유동물에서의 자가면역 질환을 비롯한 염증 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0470] 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의해 치료가능한 장애, 질환 혹은 병태로는 이하의 것들을 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다:
- [0471] ■ 염증 혹은 알레르기 질환, 예컨대, 전신 아나필락시스 및 과민성 장애, 아토피 피부염, 두드러기, 약물 알레르기, 곤충 쏘임 알레르기, 식품 알레르기(복강 질환 등을 포함함), 아나필락시스, 혈청병, 약물 반응, 곤충 독 알레르기, 과민성 폐렴, 혈관부종, 다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 아토피 각막결막염, 성병 각막결막염(venereal keratoconjunctivitis), 거대유두결막염, 비만세포증;
- [0472] ■ 염증성 장 질환, 예컨대, 크론병, 궤양성 결장염, 회장염(ileitis)염(ileitis), 장염, 및 괴사성 소장결장염;
- [0473] ■ 혈관염 및 베체트 증후군;
- [0474] ■ 건선 및 염증 피부병, 예컨대, 피부염, 습진, 알레르기 접촉 피부염, 인간 유두종 바이러스, HIV 혹은 RLV 감염으로부터 유래된 것들을 비롯한 바이러스 피부 병상, 박테리아, 진균 및 기타 기생충 피부 병상 및 피부 홍반 루푸스;
- [0475] ■ 천식 및 호흡 알레르기 질환, 예컨대, 알레르기 천식, 운동 유래 천식, 알레르기성 비염, 중이염, 과민성 폐 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 기타 호흡 문제;
- [0476] ■ 자가면역 질환 및 염증 증상, 예컨대, 급성 파종 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM), 애디슨병, 항인지질항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome: APS), 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 셀리악병, 크론병, 당뇨병(제1형), 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스 병(Graves' disease), 갈랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome: GBS), 레이노 증후군(Reynaud's syndrome), 하시모토병, 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스(systemic systemic lupus erythematosus: SLE), 다발 경화증, 중증 근무력증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus myoclonus syndrome: OMS), 안과 시신경염, 오드의 갑상선염(Ord's thyroiditis), 천포창(pemphigus), 다관절염, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 통풍성 관절염, 척추염, 반응성 관절염, 만성 혹은 급성 사구체신염, 루푸스 신염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 타카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염("거대세포 동맥염"으로도 알려 됨), 온 자가면역 용혈성 빈혈(wann autoimmune hemolytic anemia), 베게너 육아종증, 전신성 탈모증, 샤가스 병(Chagas' disease), 만성 피로 증후군, 자율신경기능장애, 자궁내막증, 화농성 한선염, 사이질 방광염, 신장 근육긴장증(neuromyotonia), 사르코이드증(sarcoidosis), 피부경화증, 궤양성 결장염, 결합조직 질환, 자가면역 폐 염증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 염증성 안 질환, 백반증, 및 외음부통을 포함하지만 이로 제한되지 않음. 기타 장애로는 골-흡수 장애 및 혈전증;
- [0477] ■ 조직 혹은 장기 이식 거부 장애, 예컨대, 이식 거부(동종이식 거부 및 이식편-대-숙주 질환(GVHD)을 포함), 예컨대, 피부 이식편 거부, 고행 장기 이식 거부, 골수 이식 거부를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0478] ■ 열;
- [0479] ■ 심혈관 장애, 예컨대, 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근경색, 심근병증, 울혈성 심부전, 죽상 경화증, 관상동맥병, 재협착, 및 혈관 협착;
- [0480] ■ 뇌혈관 장애, 예컨대, 외상 뇌 손상, 뇌졸중, 허혈 재관류 손상 및 동맥류;
- [0481] ■ 유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환암, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 결장 및 위장관(예컨대, 식도, 위, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액 및 림프계의 암;
- [0482] ■ 섬유증, 결합조직 질환 및 사르코이드증;
- [0483] ■ 생식기 병태, 예컨대, 발기 부전;
- [0484] ■ 위장 장애, 예컨대, 위염, 궤양, 욱지기, 췌장염 및 구토;
- [0485] ■ 신경학적 장애, 예컨대, 알츠하이머병;
- [0486] ■ 수면 장애, 예컨대, 불면증, 기면증, 수면무호흡증후군, 및 피크윅 증후군(Pickwick Syndrome);
- [0487] ■ 통증, 감염으로 인한 근육통;

- [0488] ■ 신장 장애;
- [0490] *■ 안구 장애, 예컨대, 녹내장;
- [0491] ■ 감염질환, 예컨대, HIV;
- [0492] ■ 패혈증; 패혈증성 쇼크; 내독소성 쇼크; 그람 음성 패혈증; 그람 양성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 패혈증, 외상 혹은 출혈에 부차적인 다장기 손상 증후군;
- [0493] ■ 폐 혹은 호흡 병태, 예컨대, 천식, 만성 기관지염, 알레르기성 비염, 성인 호흡장애 증후군(ARDS), 중증 급성 호흡 증후군(SARS), 만성 폐 염증성 질환(예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환), 규폐증, 폐 사르코이드증, 늑막염, 폐포염, 혈관염, 폐렴, 기관지확장증, 유전성 폐기종 및 폐 산소 독성을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0494] ■ 예컨대, 심근, 뇌, 혹은 사지의 허혈-재관류 손상;
- [0495] ■ 남성 섬유증을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 섬유증; 켈로이드 형성 혹은 반흔 조직 형성;
- [0496] ■ 중추 혹은 말초 신경계 감염 병태, 예컨대, 수막염(예컨대, 급성 화농성 수막염), 뇌염, 및 최소 외상으로 인한 뇌 혹은 척수 손상을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0497] ■ 쇼그렌 증후군; 백혈구 혈구누출과 관련된 질환; 알코올성 간염; 박테리아성 폐렴; 지역사회획득 폐렴 (community acquired pneumonia: CAP); 뉴모시스티스 카리니 폐렴(Pneumocystis carinii pneumonia: PCP); 항원-항체 복합 매개 질환; 저혈량성 쇼크; 급성 및 지연 과민성; 백혈구 질환 및 전이로 인한 질환 상태; 열 손상; 과립구 수혈 관련 증후군; 사이토카인-유래 독성; 뇌졸중; 채장염; 심근경색, 호흡기 세포 융합 바이러스 (respiratory syncytial virus: RSV) 감염; 및 척수 손상.
- [0498] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 제공된 방법으로 치료가능한 암 혹은 암들로는 이하의 것들을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다:
- [0499] ■ 백혈병, 예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 예컨대, 골수모세포, 전골수구, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수이형성 증후군 혹은 그의 증후군(빈혈, 저혈소판증, 호중구감소증, 이혈구감소증 혹은 범혈구감소증 등), 불응성 빈혈(refractory anemia: RA), 환상 철적모세포 RA(RA with Ringed Sideroblast: RARS), 모세포증가 RA(RA with excess blast: RAEB), 전환의 RAEB(RAEB-T), 전백혈병, 및 만성 골수단핵구 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia: CMML)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0500] ■ 만성 백혈병, 예컨대, 만성 골수성(과립구) 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 모발상 백혈병을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0501] ■ 진성적혈구증가증;
- [0502] ■ 림프종, 예컨대, 호지킨병 및 비호지킨병을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0503] ■ 다발성 골수종, 예컨대, 아급성 다발성 골수종(smoldering multiple myeloma), 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립 형질세포종 및 골수의 형질세포종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0504] ■ 발덴스트름 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia);
- [0505] ■ 유의성이 미확정된 단클론성 감마글로블린장애(monoclonal gammopathy);
- [0506] ■ 양성 단클론성 감마글로블린장애;
- [0507] ■ 중쇄병(heavy chain disease);
- [0508] ■ 골 및 결합 조직 육종, 예컨대, 뼈 육종(bone sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 연골육종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 악성 거대세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척삭종, 골막육종, 연조직 육종, 혈관육종(hemangiosarcoma), 섬유육종, 카포시육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 전이성 암, 신경집종, 횡문근육종 및 활막육종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0509] ■ 뇌 종양, 예컨대, 신경아교종, 성상세포종, 뇌 줄기 신경아교종, 뇌실막세포종, 희소돌기신경아교종, 비아교

세포 종양, 청신경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체세포종, 송과체모세포종 및 1차 뇌 림프종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;

- [0510] ■ 유방암, 예컨대, 샘암종, 소엽성(소세포) 암종, 관내암종, 골수강 유방암, 점액 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 1차 암, 파제트병(Paget's disease) 및 염증성 유방암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0511] ■ 부신암, 예컨대, 크롬친화세포종 및 부신피질 암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0512] ■ 갑상선암, 예컨대, 유두상 혹은 난포 갑상선암, 골수 갑상선암, 및 역형성 갑상선암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0513] ■ 췌장암, 예컨대, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤증, 비포마, 성장억제 호르몬-분비 종양, 및 카르시노이드 혹은 섬세포 종양을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0514] ■ 뇌하수체암, 예컨대, 쿠싱 질환(Cushing's disease), 프롤락틴-분비 종양, 말단거대증, 및 요붕증(diabetes insipidus)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0515] ■ 안구암, 예를 들어, 안구 흑색종, 예컨대, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 섬모체 흑색종 및 망막모세포종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0516] ■ 질암, 예컨대, 평편 세포 암종, 샘암종 및 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0517] ■ 음문암, 예컨대, 평편 세포 암종, 흑색종, 샘암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0518] ■ 자궁경부암, 예컨대, 평편 세포 암종 및 샘암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0519] ■ 자궁암, 예컨대, 자궁내막 암종 및 자궁 육종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0520] ■ 난소암, 예컨대, 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식세포 종양, 및 기질 종양을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0521] ■ 식도암, 예컨대, 평편암, 샘암종, 선양 낭성 암종, 점액표피양 암종, 선선형평편 암종, 육종, 흑색종, 형질 세포종, 사마귀양 암종 및 쿠리세포(소세포) 암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0522] ■ 위암, 예컨대, 샘암종, 돌출형(폴립양), 궤양성, 표재 확산, 광범위 확산, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0524] *■ 결장암;
- [0525] ■ 직장암;
- [0526] ■ 간암, 예컨대, 간세포 암종 및 간모세포종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0527] ■ 담낭암, 예컨대, 샘암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0528] ■ 담관세포암종, 예컨대, 유두상, 결절 및 광범위 형태를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0529] ■ 폐암, 예컨대, 비소세포 폐암, 평편 세포 암종(표피모양 암종), 샘암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0530] ■ 고환암, 예컨대, 종자 종양(germinal tumor), 고환종, 역형성, 고전적(전형적), 정모세포, 비고환종, 배아 암종, 기형종 암종 및 융모막암종(난황낭 종양)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0531] ■ 전립선암, 예컨대, 샘암종, 평활근육종 및 횡문근육종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0532] ■ 페널암(penal cancer);
- [0533] ■ 구강암, 예컨대, 평편 세포 암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0534] ■ 기저암;
- [0535] ■ 침샘암, 예컨대, 샘암종, 점막표피양 암종 및 선상낭포암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;

- [0536] ■ 인두암, 예컨대, 편평세포 암 및 사마귀 암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0537] ■ 피부암, 예컨대, 기저세포 암종, 평편 세포 암종 및 흑색종, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 흑색점 악성 흑색종, 및 말단흑자 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0538] ■ 콩팥암, 예컨대, 신장 세포암, 샘암종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님;
- [0539] ■ 콩팥세포암종, 섬유육종, 및 이행 세포암(신장, 골반 및/또는 자궁);
- [0540] ■ 윌름즈 종양(Wilms' tumor);
- [0541] ■ 방광암, 예컨대, 이행세포암종, 편평세포암, 샘암종 및 암육종을 포함하지만 이들로 제한되지 않음; 및 기타 암, 예컨대, 점액 육종, 골육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피증, 윤활막종, 혈관모세포종, 상피암종, 낭샘암종, 기관지원성 암종, 땀샘암종, 피지샘암종, 유두암종 및 유두상 샘암종을 포함하지만 이들로 제한되지 않음.
- [0542] 이에 대해서는 문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America]을 참조할 수 있다.
- [0543] 본 발명의 치료방법은 인간 의약 및 가축 의약의 분야에 있어서 유용한 것으로 이해될 것이다. 이와 같이 해서, 치료될 개체는 포유동물, 바람직하게는 인간, 혹은 기타 동물일 수 있다. 수의학적 목적을 위하여, 개체는 소, 양, 돼지, 말 및 염소 등을 비롯한 농장 동물; 개 및 고양이 등과 같은 반려동물; 외국 및/또는 동물원 동물; 마우스, 래트, 토끼, 기니픽 및 햄스터 등을 비롯한 실험실 동물; 및 닭, 칠면조, 오리 및 거위 등과 같은 가금류 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0544] 몇몇 실시형태에 있어서, 염증 혹은 자가면역 질환을 치료하는 방법은 모든 다른 제I형 PI3 키나제에 비해서 PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 를 선택적으로 억제하는 치료상 유효량의 본 발명의 1종 이상의 화합물을 대상체(예컨대, 포유동물)에게 투여하는 단계를 포함한다. PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 의 이러한 선택적 억제는 본 명세서에 기재된 질환 혹은 병태의 어느 하나를 치료하는데 유리할 수 있다. 예를 들어, PI3K- δ 의 선택적 억제는 염증성 질환, 자가면역 질환, 또는 천식, 폐기종, 알레르기, 피부염, 루마티스 관절염, 건선, 홍반 루푸스, 혹은 이식편 대 숙주 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 바람직하지 않은 면역 반응과 관련된 질환을 억제할 수 있다. PI3K- δ 의 선택적 억제는 박테리아, 바이러스 및/또는 진균 감염을 저감시키는 능력의 동시 저감 없이 감염 혹은 바람직하지 않은 면역 반응의 저감을 더욱 제공할 수 있다. PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 양쪽 모두의 선택적 억제는 PI3K- δ 혹은 PI3K- γ 를 단독으로 선택적으로 억제하는 억제제에 의해서 제공되던 것보다 큰 정도로 대상체에서 염증 반응을 억제하는데 유리할 수 있다. 일 양상에 있어서, 본 발명의 방법의 하나 이상은 생체 내에서 항원 특이적 항체 생산을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 약 1000배 이상 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법의 하나 이상은 생체 내에서 항원 특이적 IgG3 및/또는 IgGM 생산을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 약 1000배 이상 저감시키는데 효과적이다.
- [0545] 일 양상에 있어서, 본 방법들 중 하나는 접합부의 부기의 저감, 혈청 항콜라겐 레벨의 저감 및/또는 연골 손상, 판누스 등과 같은 접합부 병상의 저감, 및/또는 감염을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 루마티스 관절염과 관련된 증상을 개선하는데 효과적이다. 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법은 발목 염증을 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, 또는 약 75% 내지 90% 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법은 무릎 염증을 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, 또는 약 75% 내지 90% 혹은 그 이상 저감시키는데 효과적이다. 또 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법은 혈청 항 제II형 콜라겐 레벨을 적어도 약 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, 87%, 혹은 약 90% 또는 그 이상 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법은 발목 조직병리학적 점수를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% 또는 그 이상 저감시키는데 효과적이다. 또 다른 양상에 있어서, 본 발명의 방법은 무릎 조직병리학적 점수를 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% 또는 그 이상 저감시키는데 효과적이다.
- [0546] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 호흡을 위한 폐엽, 늑막강, 기관지, 기관, 상기도, 또는 신경 및 근육에 영향을 미치는 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 호흡기 질환을 치료하기 위하여 상기 화합물 혹은 약제학적 조성물을 이용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 상기 방법들은 폐쇄성 폐질환을 치료하는데 제공된

다. 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)은 기류 폐쇄 혹은 제한을 특징으로 하는 일군의 기도 질환에 대한 포괄적 용어이다. 이 포괄적 용어에 포함되는 병태는 만성 기관지염, 폐기종 및 기관지확장증이다.

[0547] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 천식의 치료에 이용된다. 또, 본 명세서에 기재된 화합물 혹은 약제학적 조성물은 내독소혈증 및 패혈증의 치료에 이용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 혹은 약제학적 조성물은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis: RA)의 치료에 이용된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 혹은 약제학적 조성물은 접촉성 혹은 아토피 피부염의 치료에 이용된다. 접촉성 피부염으로는 자극 피부염, 광독성 피부염, 알레르기 피부염, 광알레르기 피부염, 접촉 두드러기, 전신접촉-형 피부염 등을 들 수 있다. 자극 피부염은 피부가 소정 물질에 민감할 경우 피부 상에 너무 많은 물질이 이용될 때 일어날 수 있다. 때로는 습진이라 불리는 아토피 피부염은 피부염의 일종인 아토피 피부 질환이다.

[0548] 본 발명은 또한 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 함유 동물에 투여하는 단계를 포함하는, 해당 포유동물에서의 과다증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 방법은 급성 골수성 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평세포, 피부, 눈, 망막모세포종, 안구내 흑색종, 구강 및 입인두, 방광, 위장, 위, 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장, 콩팥, 간, 난소, 전립선, 결장직장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS-관련(예컨대, 림프종 및 카포시육종) 또는 바이러스-유래 암 등의 암의 치료에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피부의 양성 과다형성증(예컨대, 건선), 재협착, 혹은 전립선(예컨대, 양성 전립선 비대증(BPH)) 등과 같은 비암성 과다증식성 장애의 치료에 관한 것이다.

[0549] 본 발명은 또한 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 해당 포유동물에서의 혈관형성 혹은 혈관신생과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 방법은 중앙혈관신생, 만성 염증성 질환, 예컨대, 류마티스 관절염, 죽상 경화증, 염증성 장 질환, 피부 질환, 예컨대, 건선, 습진 및 피부경화증, 당뇨병, 당뇨병망막증, 조기 망막병증, 연령관련 황반 변성, 혈관종, 신경아교종, 흑색종, 카포시육종, 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 표피모양 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0550] 본 발명의 방법에 따라서, 본 발명의 화합물, 또는 해당 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체로 치료할 수 있는 환자로는, 예를 들어, 건선; 재협착; 죽상 경화증; BPH; 유선의 관조직에 있는 관상 암종, 수질성 암종, 콜로이드성 암종, 관암종, 및 염증성 유방암 등의 유방암; 난소암, 예컨대, 난소 내의 샘암종 및 난소로부터 복강으로 전이된 샘암종 등과 같은 상피 난소 종양; 자궁암; 자궁경부암, 예컨대, 평편 세포 암종 및 샘암종을 포함하는 자궁경부 상피 내의 샘암종; 전립선암, 예컨대, 이하로부터 선택된 전립선암: 골로 전이된 샘암종 혹은 선암종; 췌장암, 예컨대, 췌장관 조직 내의 유상피세포 암종 및 췌장관 내의 샘암종; 방광암, 예컨대, 방광에서의 이행 세포 암종, 요로상피 암종(이행 세포 암종), 방광을 라이닝하는 요로상피세포의 중앙, 평편 세포 암종, 샘암종, 및 소세포암; 백혈병, 예컨대, 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 백혈병, 척수형성이상증, 골수증식 장애, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 비만세포증, 만성 림프성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 및 골수이형성 증후군(MDS); 뼈암; 폐암, 예컨대, 평편 세포 암종, 샘암종, 및 거대 세포 미분화 암종으로 분리되는 비소세포 폐암(NSCLC), 및 소세포 폐암; 피부암, 예컨대, 기저 세포 암종, 흑색종, 평편 세포 암종 및 광선각화증(때로는 평편 세포 암종으로 발전되는 피부 병태임); 안구 망막모세포종; 피부 혹은 안구 내(눈) 흑색종; 1차 간암(간에서 시작하는 암); 콩팥암; 유두상, 난포, 골수 및 역형성 등과 같은 갑상선암; AIDS-관련 림프종, 예컨대, 광범위 대 B-세포 림프종, B-세포 면역모세포 림프종 및 소 비균열 세포 림프종(비균열 소세포 림프; 카포시육종; 바이러스-유래 암, 예컨대, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 및 간세포 암종; 제1형 인간 림프친화성 바이러스(HTLV-I) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 유두종 바이러스(HPV) 및 자궁경부암; 중추 신경계 암(CNS), 예를 들어, 1차 뇌 종양, 예컨대, 신경아교종(성상세포종, 역형성 성상세포종, 혹은 아교모세포종 다형), 희소돌기신경아교종, 뇌실막세포종, 수막종, 림프종, 신경집종 및 수모세포종; 말초 신경계(PNS)암, 예를 들어, 청신경초종 및 악성 말초신경 초 종양(malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST), 예컨대, 신경섬유종 및 신경집종, 악성 섬유 세포종, 악성 섬유 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합 밀러 종양; 구강 및 입인두암, 예컨대, 하인두 암(hypopharyngeal cancer), 후두암, 코인두암, 및 입인두암; 위암, 예컨대, 림프종, 위 기조직 종양, 및 카르시노이드 종양; 고환종 및 비고환종을 포함하는 생식 세포 종양(GCT) 등과 같은 고환암, 및 라이디히 세포 종양(Leydig cell tumor) 및 세르

톨리 세포(Sertoli cell tumor)를 포함하는 성선 간질 종양; 흥선암, 예컨대, 흥선종, 흥선 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종 카르시노이드 혹은 카르시노이드 종양; 직장 암; 및 결장 암으로 진단된 환자를 포함한다.

- [0551] 본 발명은 또한 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 해당 포유동물에서의 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0552] 또, 본 명세서에 기재된 화합물은 여드름을 치료하는데 이용될 수 있다.
- [0553] 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 죽상 경화증을 비롯한 동맥경화증의 치료에 이용될 수 있다. 동맥경화증은 중동맥 혹은 대동맥의 임의의 경화를 기술하는 일반적인 용어이다. 죽상 경화증은 구체적으로 죽상판으로 인한 동맥의 경화이다.
- [0554] 더욱이, 본 명세서에 기재된 화합물은 사구체신염의 치료에 이용될 수 있다. 사구체신염은 사구체염의 염증을 특징으로 하는 1차 혹은 2차 자가면역 신장 질환이다. 이는 무증상일 수 있거나, 또는 혈뇨 및/또는 단백뇨에 존재한다. 급성, 아급성 혹은 만성 사구체신염으로 나뉘는, 많은 인지된 유형이 있다. 원인은 감염(박테리아, 바이러스 혹은 기생 병원균), 자가면역 혹은 부신생물이다.
- [0555] 부가적으로, 본 명세서에 기재된 화합물은 율환낭염, 루프스, 급성 파종 뇌척수염(ADEM), 에디슨병, 항인지질항체 증후군(APS), 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 셀리아병, 크론병, 당뇨병(제1형), 굿페스처 증후군, 그레이브스 병, 갈랭-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 염증성 장 질환, 홍반 루푸스, 중증 근무력증, 안구간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 안과 시신경염, 오드의 감상선염, 골관절염, 자가면역성 포도막염(uveoretinitis), 천포창, 다관절염, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온 자가면역 용혈성 빈혈, 베케너 육아종, 범발성 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경기능장애, 자궁내막증, 화농성 한선염, 사이질 방광염, 신장근육긴장증, 사르코이드증, 피부경화증, 궤양성 결장염, 백반증, 여성외음부통, 충수염, 동맥염, 관절염, 눈꺼풀염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 용모양막염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부근육염, 심(장)내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 치은염, 간염, 한선염, 회장염, 홍채염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 콩팥염, 배꼽염, 난소염, 고환염, 남성 섬유뿔염, 중이염, 췌장염, 불거리, 심장막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립샘염, 신우신염, 비염, 자궁관염, 굴염(sinusitis), 구내염, 율환막염, 힘줄염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음부의 치료에 이용될 수 있다.
- [0556] 본 발명은 또 치료상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 해당 포유동물의 심혈관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 심혈관 병태의 예로는 죽상 경화증, 재협착, 혈관 폐쇄 및 경동맥 폐쇄 질환을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0557] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 백혈구의 기능을 파괴하거나 파골세포의 기능을 파괴하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 백혈구 혹은 파골세포를 본 발명의 기능파괴량과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0558] 본 발명의 다른 양상에 있어서, 상기 방법은 대상체의 눈에 1종 이상의 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물을 투여함으로써 안구질환을 치료하기 위하여 제공된다.
- [0559] 본 발명은 키나제의 활성을 조절하는데 충분한 본 발명의 화합물을 키나제에 접촉시킴으로써 키나제 활성을 조절하는 방법을 더 제공한다. 조절은 키나제 활성을 억제하거나 활성화시키는 것이 가능하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 키나제의 활성을 억제하는데 충분한 본 발명의 화합물의 양을 키나제에 접촉시킴으로써 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 용액 중에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 해당 용액에 접촉시킴으로써 상기 용액 중에서 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 세포 내에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 세포에 접촉시킴으로써 해당 세포 내에서 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 조직 내에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 조직에 접촉시킴으로써 해당 조직 내에서 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 유기체 내에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 유기체에 접촉시킴으로써 해당 유기체 내에서 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 동물 내에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 동물에 접촉시킴으로써 해당 동물 내에서 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 포유동물 내에서

키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 포유동물에 접촉시킴으로써 해당 포유동물 내에서 키아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 인간 내에서 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 상기 인간에게 접촉시킴으로써 해당 인간 내에서 키아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물을 키나제에 접촉시킨 후의 키나제 활성의 %는 상기 접촉 단계가 없는 경우의 키나제 활성의 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 혹은 99% 미만이다.

- [0560] 몇몇 실시형태에 있어서, 키나제는 지질 키나제 혹은 단백질 키나제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키나제는 PI3 키나제 α , PI3 키나제 β , PI3 키나제 γ , PI3 키나제 δ 등과 같은 상이한 동종체를 포함하는 PI3 키나제; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, 에프린(Ephrin) 수용체 B4(EphB4); TEK 수용체 티로신 키나제(HE2); FMS-관련 티로신 키나제 3(FLT-3); 혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; 표피 성장인자 수용체(EGFR); KIT; 인슐린 수용체(IR) 및 IGF1R로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0561] 본 발명은 또한 PI3 키나제의 활성을 조절하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 PI3 키나제에 접촉시킴으로써 PI3 키나제 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 PI3 키나제 활성을 억제하거나 활성화시키는 것이 가능하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 PI3 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 PI3 키나제에 접촉시킴으로써 PI3 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 PI3 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 이러한 억제는 용액 중에서, 하나 이상의 PI3 키나제를 발현하는 세포 내에서, 하나 이상의 PI3 키나제를 발현하는 세포를 포함하는 조직 내에서, 또는 하나 이상의 PI3 키나제를 발현하는 유기체 내에서 일어날 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 동물 내에서 PI3 키나제의 활성을 억제하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 해당 동물에 접촉시킴으로써 동물(인간 등과 같은 포유동물을 포함함) 내에서 PI3 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0562] 본 발명의 화합물의 관절염을 치료하는 능력은 생쥐의 콜라겐 유래 관절염 모델[Kakimoto, et al., Cell. Immunol., 142:326-337 (1992)]에서, 래트의 콜라겐 유래 관절염 모델[Knoerzer, et al., Toxicol. Pathol., 25:13-19-(1997)]에서, 래트의 보조제 관절염 모델[Halloran, et al., Arthritis Rheum., 39:810-819 (1996)]에서, 래트의 연쇄구균 세포벽 유래 관절염 모델[Schimmer, et al., J. Immunol., 160:1466-1477 (1998)]에서, 또는 SCID-마우스의 인간 류마티스 관절염 모델[Oppenheimer-Marks, et al., J. Clin. Invest., 101: 1261-1272(1998)]에서 입증될 수 있다.
- [0563] 본 발명의 화합물의 라임 관절염을 치료하는 능력은 문헌[Gross, et al., Science, 218:703-706, (1998)]의 방법에 따라 입증될 수 있다.
- [0564] 본 발명의 화합물의 천식을 치료하는 능력은 문헌[Wegner, et al., Science, 247:456-459 (1990)]의 방법에 따라 생쥐의 알레르기 천식 모델에서, 또는 문헌[Bloemen, et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 153:521-529 (1996)]의 방법에 따라 생쥐의 비알레르기 천식 모델에서 입증될 수 있다.
- [0565] 본 발명의 화합물의 염증성 폐 손상을 치료하는 능력은 문헌[Wegner, et al., Lung, 170:267-279 (1992)]의 방법에 따라 생쥐 산소 유래 폐 손상 모델에서, 문헌[Mulligan, et al., J. Immunol., 154:1350-1363 (1995)]의 방법에 따라 생쥐 면역 복합체 유래 폐 손상 모델에서, 또는 문헌[Nagase, et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 154:504-510(1996)]의 방법에 따라 생쥐 산 유래 폐 손상 모델에서 입증될 수 있다.
- [0566] 본 발명의 화합물의 염증성 장 질환을 치료하는 능력은 문헌[Bennett, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 280:988-1000 (1997)]의 방법에 따라 생쥐의 화학약품 유래 결장염 모델에서 입증될 수 있다.
- [0567] 본 발명의 화합물의 자가면역 당뇨병을 치료하는 능력은 문헌[Hasagawa, et al., Int. Immunol., 6:831-838 (1994)]에 따라 NOD 마우스 모델에서, 또는 문헌[Herrold, et al., Cell Immunol., 157:489-500 (1994)]의 방법에 따라 생쥐의 스트렙토조토신 유래 당뇨병 모델에서 입증될 수 있다.
- [0568] 본 발명의 화합물의 염증성 간 손상을 치료하는 능력은 문헌[Tanaka, et al., J. Immunol., 151:5088-5095 (1993)]의 방법에 따라 생쥐 간 손상 모델에서 입증될 수 있다.
- [0569] 본 발명의 화합물의 염증성 사구체 손상을 치료하는 능력은 문헌[Kawasaki, et al., J. Immunol., 150: 1074-1083 (1993)]의 방법에 따라 래트의 콩팥 독성 혈청 콩팥염 모델에서 입증될 수 있다.
- [0570] 본 발명의 화합물의 방사선-유래 장염을 치료하는 능력은 문헌[Panes, et al., Gastroenterology, 108:1761-1769 (1995)]의 방법에 따라 래트의 복부 조사 모델에서 입증될 수 있다.

- [0571] PI3K 델타 선택적 억제제의 방사선 폐렴을 치료하는 능력은 문헌[Hallahan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci (USA), 94:6432-6437 (1997)]의 방법에 따라 생쥐의 폐 조사 모델에서 입증될 수 있다.
- [0572] 본 발명의 화합물의 재관류 손상을 치료하는 능력은 문헌[Tamiya, et al., Immunopharmacology, 29:53-63 (1995)]의 방법에 따라 분리된 심장에서, 또는 문헌[Hartman, et al., Cardiovasc. Res., 30:47-54 (1995)]의 방법에 따라 마취된 개 모델에서 입증될 수 있다.
- [0573] 본 발명의 화합물의 폐 재관류 손상을 치료하는 능력은 문헌[DeMeester, et al., Transplantation, 62: 1477-1485 (1996)]의 방법에 따라 래트의 폐 동종 이식 재관류 손상 모델에서, 또는 문헌[Horgan, et al., Am. J. Physiol., 261:H1578-H1584 (1991)]의 방법에 따라 토끼의 폐 부종모델에서 입증될 수 있다.
- [0574] 본 발명의 화합물의 뇌졸중을 치료하는 능력은 문헌[Bowes, et al., Exp. Neurol., 119:215-219 (1993)]의 방법에 따라 토끼의 뇌색전증 뇌졸중 모델에서, 문헌[Chopp, et al., Stroke, 25:869-875 (1994)]의 방법에 따라 래트의 중대뇌동맥 허혈-재관류 모델에서, 또는 문헌[Clark, et al., Neurosurg., 75:623-627 (1991)]의 방법에 따라 토끼의 가역성 척수 허혈 모델에서 입증될 수 있다.
- [0575] 본 발명의 화합물의 대뇌 혈관연축을 치료하는 능력은 문헌[Oshiro, et al., 뇌졸중, 28:2031-2038 (1997)]의 방법에 따라 래트의 실험적 혈관연축 모델에서 입증될 수 있다.
- [0576] 본 발명의 화합물의 말초 동맥 폐쇄를 치료하는 능력은 문헌[Gute, et al., Mol. Cell Biochem., 179:169-187 (1998)]의 방법에 따라 래트의 골격 근육 허혈/재관류 모델에서 입증될 수 있다.
- [0577] 본 발명의 화합물의 이식편 거부를 치료하는 능력은 문헌[Isobe, et al., Science, 255:1125-1127 (1992)]의 방법에 따라 생쥐의 심장 동종이식 거부 모델에서, 문헌[Talento, et al., Transplantation, 55:418-422 (1993)]의 방법에 따라 생쥐 갑상선 콩팥 캡슐 모델에서, 문헌[Cosimi, et al., J. Immunol., 144:4604-4612 (1990)]의 방법에 따라 게잡이 원숭이(cynomolgus monkey)의 신장 동종이식 모델에서, 문헌[Nakao, et al., Muscle Nerve, 18:93-102 (1995)]의 방법에 따라 래트의 신경 동종이식 모델에서, 문헌[Gorczyński and Wojcik, J. Immunol., 152:2011-2019 (1994)]의 방법에 따라 생쥐 피부 동종이식 모델에서, 문헌[He, et al., Ophthalmol. Vis. Sci., 35:3218-3225 (1994)]의 방법에 따라 생쥐 각막 동종이식 모델에서, 또는 문헌[Zeng, et al., Transplantation, 58:681-689 (1994)]의 방법에 따라 이종 체장 섬세포 이식 모델에서 입증될 수 있다.
- [0578] 본 발명의 화합물의 이식편-대-숙주 질환(GVHD)을 치료하는 능력은 문헌[Harning, et al., Transplantation, 52:842-845 (1991)]의 방법에 따라 생쥐의 치사 GVHD 모델에서 입증될 수 있다.
- [0579] 본 발명의 화합물의 암을 치료하는 능력은 문헌[Aoudjiti, et al., J. Immunol., 161:2333-2338 (1998)]의 방법에 따라 인간 림프종 전이 모델(마우스에서)에서 입증될 수 있다.
- [0580] **병용 치료**
- [0581] 본 발명은, 또한 기타 경로를 조절하도록 공지된 제제, 또는 동일 경로의 다른 성분, 또는 심지어 표적 효소의 중첩하는 세트가 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체와 병용하여 이용되는 병용 요법의 방법을 제공한다. 일 양상에 있어서, 이러한 요법은, 상승적 혹은 추가적 치료 효과를 제공하기 위하여, 본 발명의 화합물의 화학요법제, 치료 항체, 및 방사선 치료와의 병용을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0582] 일 양상에 있어서, 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은 IgE 생산 혹은 활성을 억제하는 제제와 병용하여 투여될 경우 상승적 혹은 추가적 효능을 제공할 수 있다. 이러한 병용은, 1종 이상의 PI3K δ 억제제의 사용과 관련하여 높은 레벨의 IgE의 바람직하지 않은 효과를, 이러한 효과가 생길 경우, 저감시킬 수 있다. 이것은 류마티스 관절염 등과 같은 자가면역 및 염증성 장애(autoimmune and inflammatory disorder: AIID)의 치료에 특히 유용할 수 있다. 또한, mTOR의 억제제와 병용하여 본 발명의 PI3K δ 혹은 PI3K δ/γ 억제제의 투여는 또한 PI3K 경로의 증강된 억제를 통해 상승작용을 발휘할 수 있다.
- [0583] 별도의 관련된 양상에 있어서, 본 발명은 PI3K δ 억제제 및 IgE 생산 혹은 활성을 억제하는 제제를 투여하는 단계를 포함하는, PI3K δ 와 연관된 질환의 병용치료를 제공한다. 다른 예시적인 PI3K 억제제는 이 병용을 위하여 적용가능하며, 이는, 예컨대, 미국 특허 제6,800,620호 공보에 기재되어 있다. 이러한 병용 치료는 류마티스 관절염을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아닌 자가면역 및 염증성 질환(AIID)을 치료하는데 특히 유용

하다.

- [0584] IgE 생산을 억제하는 제제들은 당업계에 공지되어 있고, 이들은 TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸 옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(예컨대, 라파로그), TORC1/mTORC1 억제제, mTORC2/TORC2 억제제, 및 TORC1/mTORC1 및 mTORC2/TORC2를 억제하는 기타 임의의 화합물 중 하나 이상을 포함 하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. IgE 활성을 억제하는 제제로는, 예를 들어, 오말리주맙 및 TNX-901 등과 같은 항IgE 항체를 들 수 있다.
- [0585] 자가면역 질환의 치료를 위하여, 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은, 엔브렐(Enbrel)(등록상표), 레미카 데(Remicade)(등록상표), 휴미라(Humira)(등록상표), 아보넥스(Avonex)(등록상표) 및 레비프(Rebif)(등록상표) 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 통상 처방되는 약물과 병용하여 이용될 수 있다. 호흡기 질환의 치료를 위하여, 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은 졸레어(Xolair)(등록상표), 아드베어(Advair)(등록상표), 싱 굴레어(Singulair)(등록상표) 및 스피르바(Spiriva)(등록상표)를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 통상 처방되는 약물과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0586] 본 발명의 화합물은 뇌척수염, 천식 및 기타 본 명세서에 기재된 질환 등과 같은 염증성 병태의 증상을 경감시 키도록 작용하는 기타 제제와 함께 제형화 혹은 투여될 수 있다. 이들 제제로는 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대, 아세틸살리실산; 이부프로펜; 나프록센; 인도메타신; 나부메톤; 툴메틴 등을 들 수 있다. 코 르티코스테로이드제는 염증을 저감시키고 면역체계의 활성을 억제시키는데 이용된다. 가장 통상적으로 처방되 는 이런 유형의 약물은 프레드니손이다. 클로로퀸(Aralen) 또는 하이드록시클로로퀸(Plaquenil)이 또한 루푸스 를 앓는 몇몇 개체에서 매우 유용할 수 있다. 이들은 루푸스의 피부 및 관절 증상에 대해서 가장 자주 처방된 다. 아자티오프린(Imuran) 및 사이클로포스파마이드(Cytoxan)는 염증을 억제하고 면역체계를 억제하는 경향이 있다. 기타 제제, 예컨대, 메토티렉세이트 및 사이클로스포린이 루푸스의 증상을 제어하는데 이용된다. 항응 고제는 신속하게 혈액이 응고하는 것을 방지하기 위하여 이용된다. 이들은 혈소판이 헤파린/쿠마딘에 달라붙는 것을 방지하기 위하여 아스피린으로부터 매우 낮은 용량으로 이용된다.
- [0587] 다른 하나의 양상에 있어서, 본 발명은 또한 소정량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를, 소정량의 항암제(예컨대, 화학요법제)와 병용하여 포함 하는, 포유동물에서의 비정상 세포 성장을 억제하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 많은 화학요법제가 현재 당업계에 공지되어 있고, 또한 본 발명의 화합물과 병용하여 이용될 수 있다.
- [0588] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입(intercalating) 항생제, 성장인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포아이스오머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬제, 혈관 신생 억제제 및 항안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 비제한적인 예는 화학요법제, 세포독성제, 및 비펩타이드 소분자, 예컨대, 글리벡(Gleevec)(이마티닙 메실레이트), 벨카테(Velcade)(보르테조미), 이레사(제 피티닙), 스프리셀(Sprycel)(다사티닙(Dasatinib)), 및 아드리아마이신뿐만 아니라 화학요법제의 숙주이다. 화 학요법제의 비제한적인 예로는 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이클로스포스파마이드(시톡산(CYTOXAN)(상품명); 알킬 설포네이트류, 예컨대, 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘류, 예컨대, 벤조도파, 카보퀴온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민류 및 메틸아벨라민류, 예를 들어, 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라마이드, 트라이에틸렌티오포스포라마이드 및 트라이 메틸로멜라민; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이 포스포마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 염산염, 멜팔란, 노벰비친(novembichin), 페네스테린, 프 레드니무스틴, 트로포스파마이드, 유라실 머스타드; 나이트로스유레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 페테 무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 칼리체아마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 카소텍스 (Casodex)(상품명), 클로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈로마이신, 울 리보마이신, 페플로마이신, pκ)트피로마이신(tfirromycin), 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니 그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대, 메토티렉세이트 및 5-플루오로유라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대, 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이 트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시 타빈, 아자시타빈, 6-아자유리딘, 카모피, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘, 안드로젠류, 예컨대, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스 탄, 테스톨락톤; 항아드레날린, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트라이로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프

롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글라이코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포과민; 데모콜신; 디아지퀴온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK.R(상표명); 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지퀴온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 유레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오데파; 탁산류, 예컨대, 파클리탁셀(TAXOL(상표명)), 브리스톨-마이어스 스퀴프 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주의 프린스턴시에 소재) 및 도세탁셀(TAXOTERE(상표명)), 룬-폴렌크 로러, 프랑스 안토니시에 소재); 레티노산; 에스페라미신류; 카페스타빈; 및 상기 열거한 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 혹은 유도체를 들 수 있다. 또, 적절한 화학요법제 세포 조절제로서는, 종양에 작용하는 호르몬을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대, 항에스트로겐류, 예를 들어, 타목시펜(Nolvadex(상표명)), 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(FARESTON); 및 항안드로겐류, 예컨대, 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드(Casodex), 루이프로라이드 및 고세렐린(Zoladex); 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱렉세이트; 백금 유사체, 예컨대, 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 캄프토테신-11(CPT-11); 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로 메틸로르티딘(DMFO), 17 α -에티닐에스트라다이올, 다이에틸스티베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트라이암시놀론, 클로로트라이아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 메드록시프로게스테론아세테이트, 매트릭스 금속 분해단백질효소 억제제, EGFR 억제제, 팬허 억제제(Pan Her Inhibitor), VEGF 억제제, 예컨대, 아바스틴 등의 항-VEGF 항체로서, 그리고 ZD6474 및 SU6668 등의 소분자, 바탈라핀, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, 및 CEP-7055를 들 수 있다. 항-Her2 항체(제넨테크사로부터의 허셉틴 등)가 이용될 수도 있다. 적절한 EGFR 억제제로는 제피티닙, 에를로티닙 및 세특시맵(cetuximab)을 들 수 있다. 팬허 억제제로는 카너티닙, EKB-569 및 GW-572016을 들 수 있다. 추가의 적절한 항암제로는, Src 억제제, MEK-1 키나제 억제제, MAPK 키나제 억제제, PI3 키나제 억제제, 및 PDGF 억제제, 예컨대, 이마티닙을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또, 고형 종양에 혈류를 차단함으로써, 암 세포로부터 영양분을 빼앗아 이들 암 세포를 정지 상태로 하는 항혈관형성 및 항혈관계가 포함된다. 안드로겐 의존적 암종을 또한 비증식성으로 하는 거세(castration)가 또한 이용될 수 있다. IGF1R 억제제, 비수용체 및 수용체 티로신 키나제의 억제제, 및 인테그린 신호화 억제제가 포함된다. 추가의 항암제로는 미세관 안정제인 7-O-메틸티오메틸파클리탁셀(미국 특허 제5,646,176호에 개시됨), 4-데스아세틸-4-메틸카보네이트파클리탁셀, 3'-tert-뷰틸-3'-N-tert-뷰틸옥시카보닐-4-데스아세틸-3'-데페닐-3'-N-데벤조일-4-O-메톡시카보닐-파클리탁셀(2000년 11월 14일 출원된 미국 특허 출원 제09/712,352호에 개시됨), C-4 메틸 카보네이트 파클리탁셀, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 데속시에포틸론 A, 데속시에포틸론 B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,12R*,16S*]]-7,11-다이하이드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17 옥사바이사이클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-다이온(WO 99/02514에 개시됨), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(아미노메틸)-4-티아졸릴]-1-메틸에테닐]-7,11-다이하이드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4,17-다이옥사바이사이클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-다이온(미국 특허 제6,262,094호에 개시됨) 및 그의 유도체; 및 미세관-교란물질 체제를 들 수 있다. 또, CDK 억제제, 항증식성 세포 주기 억제제, 에피도실로톡신(epidophyllotoxin); 항신생물 효소; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가피어(tegafur); 및 조절 성장인자가 적합하다.

[0589] 추가의 세포독성제로는 헥사메틸 멜라민, 이다트렉세이트, L-아스파라기나제, 캄프토테신, 토포테칸, 피리도벤조인돌 유도체, 인터페론 및 인터루킨을 들 수 있다. 필요한 경우, 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은 허셉틴(등록상표), 아바스틴(등록상표), 에르비투스(등록상표), 리투산(등록상표), 탁술(등록상표), 아리미텍스(등록상표), 탁소테레(등록상표), 및 벨카테(등록상표) 등과 같은 통상 처방되는 항암약물과 병용해서 이용될 수 있다.

[0590] 본 발명은 또한 포유동물에서 이상 세포 성장을 억제하거나 혹은 과다증식성 장애를 치료하기 위하여 방사선 요법과 병용하여 상기 화합물 혹은 약제학적 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 방사선 요법을 투여하는 수법은 당업계에 공지되어 있고, 이들 수법은 본 명세서에 기재된 병용 요법에 이용될 수 있다. 이 병용 요법에서의 본 발명의 화합물의 투여는 본 명세서에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다.

- [0591] 방사선 요법은 제한없이 외부 빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 정위 방사선 수술(stereotactic radiosurgery), 전신 방사선 요법, 방사선 치료 및 영구 혹은 일시적 조직내 근접치료를 포함하는, 수개의 방법 중 하나 혹은 병용 방법을 통해서 투여될 수 있다. "근접치료"란 용어는, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 중앙 혹은 기타 증식성 조직 질환 부위에 혹은 그 부분에서 신체 내로 삽입되는 공간적으로 제한된 방사선 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 의미한다. 이 용어는 방사성 동위원소(예컨대, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위원소)에의 노출을 포함하도록 의도되지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 세포 조절자로서 이용하기 위한 적절한 방사선원은 고체 및 액체의 양쪽 모두를 포함한다. 비제한적인 예로서, 방사선원은 방사성핵종, 예컨대, 고힐 공급원으로서의 I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, 고힐 공급원으로서의 I-125, 또는 양성자, 베타 입자, 감마 방사선, 또는 기타 치료선을 방출하는 기타 방사성핵종일 수 있다. 방사성물질은 또한 방사성핵종의 임의의 5 용액, 예컨대, I-125 혹은 I-131의 용액으로 이루어진 유체일 수 있거나, 또는 방사성 유체는 고힐 방사성핵종, 예컨대, Au-198, Y-90의 소립자를 함유하는 적절한 유체의 슬러리를 이용해서 제조될 수 있다. 또한, 방사성핵종(들)은 겔 혹은 방사성 미세구 내에 삽입될 수 있다.
- [0592] 어떠한 이론에 의해서도 제한되는 일없이, 본 발명의 화합물은 비정상 세포의 성장을 억제 및/또는 사멸시킬 목적으로 해당 비정상 세포에 방사선에 의한 치료에 더욱 감수성을 부여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 소정량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방사선에 의한 치료에 대해서 포유동물의 비정상 세포를 감수성으로 하는 방법에 관한 것으로, 상기 양은 방사선에 의한 치료에 대해서 비정상 세포를 감수성으로 하는데 유효하다. 본 발명에서의 화합물, 염 혹은 용매화물의 양은 본 명세서에 기재된 이러한 화합물의 유효량을 확인하는 수단에 따라서 결정될 수 있다.
- [0593] 본 발명의 화합물 혹은 약제학적 조성물은 항혈관신생제, 신호 전달 억제제 및 항증식성 제제로부터 선택된 소정량의 1종 이상의 물질과 병용하여 이용될 수 있다.
- [0595] *항혈관신생제, 예컨대 MMP-2(매트릭스-금속단백분해효소 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-금속단백분해효소 9) 억제제 및 COX-H(사이클로옥시게나제 11) 억제제는, 본 발명의 화합물 및 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물과 함께 이용될 수 있다. 유용한 COX-II 억제제의 예로는 셀레브렉스(CELEBREX)(상표명)(알레코십(alcoxib)), 발데코십 및 레페코십을 들 수 있다. 유용한 매트릭스-금속단백분해효소 억제제의 예는 WO 96/33172(공개일: 1996년 10월 24일), WO 96/27583(공개일: 1996년 3월 7일), 유럽 특허 출원 제97304971.1호(출원일: 1997년 7월 8일), 유럽 특허 출원 제99308617.2호(출원일: 1999년 10월 29일), WO 98/07697(공개일: 1998년 2월 26일), WO 98/03516(공개일: 1998년 1월 29일), WO 98/34918(공개일: 1998년 8월 13일), WO 98/34915(공개일: 1998년 8월 13일), WO 98/33768(공개일: 8월 6일), WO 98/30566(공개일: 1998년 7월 16일), 유럽 특허 제606,046호(공개일: 1994년 7월 13일), 유럽 특허 제931,788호(공개일: 1999년 7월 28일), WO 90/05719(공개일: 1990년 5월 31일), WO 99/52910(공개일: 1999년 10월 21일), WO 99/52889(공개일: 1999년 10월 21일), WO 99/29667(공개일: 1999년 6월 17일), 국제특허출원 제PCT/IB98/01113호(출원일: 1998년 7월 21일), 유럽 특허 출원 제99302232.1호(출원일: 1999년 3월 25일), 영국 특허 출원 제9912961.1호(출원일: 1999년 6월 3일), 미국 특허 가출원 제60/148,464호(출원일: 1999년 8월 12일), 미국 특허 제5,863,949호(발행일: 1999년 1월 26일), 미국 특허 제5,861,510(발행일: 1999년 1월 19일) 및 유럽 특허 제780,386호(공개일: 1997년 6월 25일)에 기재되어 있으며, 이들 특허문헌은 참조로 그들의 전문이 본 명세서에 포함된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1를 억제하는 활성이 적거나 없는 것들이다. 더욱 바람직한 것은, 기타 매트릭스-금속단백분해효소(즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 및 MMP-13)에 대해서 MMP-2 및/또는 AMP-9를 선택적으로 억제하는 것들이다. 본 발명에 유용한 MMP 억제제의 몇몇 구체에는 AG-3340, RO 32-3555 및 RS 13-0830이다.
- [0596] 본 발명은 또한 소정량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구체, 용매화물, 수화물 혹은 유도체, 또는 그의 동위원소-표지된 유도체, 및 심혈관 질환의 치료에 이용하기 위한 소정량의 하나 이상의 치료제를 포함하는, 포유동물에서의 심혈관 질환을 치료하는 방법 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0597] 심혈관 질환 용도에 이용하기 위한 예는 항혈전제, 예컨대, 프로스타사이클린 및 살리실산염류, 혈전용해제, 예컨대, 스트렙토키나제, 유로키나제, 조직 플라스미노젠 활성화제(tissue plasminogen activator: TPA) 및 아니솔

화 플라미노제노-스트렙토키나제 활성화제 복합체(anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex: APSAC), 항혈소판제, 예컨대, 아세틸-살리실산(ASA) 및 클로피드로겔(clopidogrel), 혈관확장제, 예컨대, 질산염, 칼슘 통로 차단 약물, 항증식성 제제, 예컨대, 콜히친(colchicine) 및 알킬화제, 삽입제제(intercalating agent), 인터루킨 등과 같은 성장 조절 인자, 전환 성장인자-베타 및 혈소판 유래 성장인자의 협동작용물(congener), 성장인자에 대한 단클론성 항체, 항염증제, 스테로이드제 및 비스테로이드제의 양쪽 모두, 및 혈관톤(vessel tone), 기능, 동맥경화증, 및 혈관 혹은 기관 손상 후 개입에 대한 치유 반응을 조절할 수 있는 기타 제제이다. 항생제는 또한 본 발명에 의해 구성되는 코팅 혹은 조합물에 포함될 수 있다. 또한, 코팅은 혈관벽 내에 집중적으로 치료적 전달을 행하는 데 이용될 수 있다. 팽윤가능한 중합체 내의 활성화제의 혼입에 의해, 활성화제가 해당 중합체의 팽윤 시 방출될 것이다.

[0598] 병용 요법에 유용한 다른 예시적인 치료제로는 상기 설명된 바와 같은 제제, 방사선 요법, 호르몬 길항제, 호르몬 및 그들이 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 부신피질자극 호르몬; 부신피질 스테로이드제 및 그들의 합성 유사체; 부신피질 호르몬, 인슐린 및 경구 혈당강하제 및 내분비 체계의 약동학의 합성 및 작용의 억제제, 석회화 및 골 교체(bone turnover)에 영향을 미치는 제제: 칼슘, 인산염, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예컨대, 수가용성 비타민, 비타민 B 복합체, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K 및 E, 성장인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린성 수용체 작용제 및 길항제; 항콜린에스테라제 제제; 신경근육 접합부 및/또는 자율신경절에서 작용하는 제제; 카테콜아민, 교감신경 흥분 약물 및 아드레날린 수용체 작용제 혹은 길항제; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 작용제 및 길항제를 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0599] 치료제는 또한 통증 및 염증용 제제, 예컨대, 히스타민 및 히스타민 길항제, 브라디키닌 및 브라디키닌 길항제, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 멤브레인 인지질의 선택적 가수분해 산물의 바이오전환에 의해 생성된 지질 물질, 에이코사노이드, 프로스타글란딘류, 트롬복산류(thromboxanes), 류코트라이엔류, 아스피린, 비스테로이드성 항염증제, 진통-해열제, 프로스타글란딘류와 트롬복산류의 합성을 억제하는 제제, 유도가능한 사이클로옥시게나제의 선택적 억제제, 유도가능한 사이클로옥시게나제-2의 선택적 억제제, 오타코이드류(autacoids), 파라크린 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 호르몬 및 세포 면역 반응에 관여하는 상호작용을 매개하는 사이토카인, 지질-유래 오타코이드류, 에이코사노이드류, β -아드레날린 작용제, 이프라트로피움(ipratropium), 글루코코르티코이드류, 메틸잔틴류, 나트륨 통로 차단제, 아편유사체 수용체 작용제, 칼슘 통로 차단제, 멤브레인 안정화제 및 류코트리엔 억제제를 포함할 수 있다.

[0600] 본 명세서에 상정되는 추가의 치료제로는 이노제, 바소프레신, 물의 신장 보존에 영향을 미치는 제제, 레닌, 안지오텐신(angiotensin), 심근 허혈의 치료에 유용한 제제, 혈압강하제, 안지오텐신 보존 효소 억제제, β -아드레날린 수용체 길항제, 고콜레스테롤혈증의 치료용 제제 및 이상지질혈증(dyslipidemia)의 치료용 제제를 들 수 있다.

[0601] 상정되는 기타 치료제로는 위 산도 제어에 이용되는 약물, 소화성 궤양의 치료용 제제, 위식도 역류질환의 치료용 제제, 위장운동촉진제, 항구토제, 과민성 대장 증후군에 이용되는 제제, 설사에 이용되는 제제, 변비에 이용되는 제제, 염증성 장 질환에 이용되는 제제, 담도 질환에 이용되는 제제, 췌장 질환에 이용되는 제제를 들 수 있다. 원충 감염을 치료하는데 이용되는 치료제, 말라리아, 아메바증, 람블편모충증, 트리코모나스증, 파동편모충증 및/또는 리슈만편모충증을 치료하는데 이용되는 약물, 및/또는 연충증의 화학요법에 이용되는 약물을 들 수 있다. 기타 치료제로는 항미생물제, 설폰아마이드류, 트라이메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 요로감염증용 제제, 페니실린, 세팔로스포린, 및 기타, β -락탐 항생제, 아미노글라이코사이드를 포함하는 제제, 단백질 합성 억제제, 결핵의 화학요법에 이용되는 약물, 마이코박테리움 아비움 복합 질환 및 나병, 항진균제, 비레트로바이러스제 및 항레트로바이러스제를 포함하는 항바이러스제를 들 수 있다.

[0602] 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 치료 항체의 예로는, 항수용체 티로신 키나제 항체(세툽시맵, 파니투무맵(panitumumab), 트라스투주맵), 항CD20 항체(리툽시맵, 토시투모맵), 및 기타 항체, 예컨대, 알렘투주맵, 베바시주맵 및 겐투주맵을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0603] 또, 면역조절에 이용되는 치료제, 예컨대, 면역조절제, 면역억제제, 면역허용원(tolergen) 및 면역자극제가 본 명세서의 방법에 의해 상정된다. 또한, 혈액 및 혈액-형성 기관에 작용하는 치료제, 조혈제, 성장인자, 미네랄 및 비타민, 항응고제, 혈전용해 및 항혈소판 약물도 상정된다.

[0604] 대상 화합물과 조합될 수 있는 추가의 치료제는 문헌들[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman 또는 Physician's Desk Reference]에서

발견될 수 있고, 이들은 모두 참조로 그들의 전문이 본 명세서에 포함된다.

[0605] 본 명세서에 기재된 화합물은 치료 중인 병태에 따라서 본 명세서에 개시된 제제 혹은 기타 적절한 제제와 병용하여 이용될 수 있다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 상기 설명된 바와 같이 기타 제제와 공동 투여될 것이다. 병용 요법에 이용될 경우, 본 명세서에 기재된 화합물은 제2제제와 함께 동시에 혹은 개별적으로 투여될 수 있다. 이 병용 투여는 동일한 투약 형태 내의 두 제제의 동시 투여, 개별의 투약 형태로 동시 투여 및 개별의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본 명세서에 기재된 화합물 및 상기 기재된 제제의 어느 하나는 동일 투약 형태로 함께 제형화되어 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 동시에 투여될 수 있고, 여기서, 두 제제는 개별의 제형에 존재한다. 다른 대안적인 예에서, 본 발명의 화합물은 투여 직후 상기 기재된 제제의 어느 하나가 이어서 투여되거나 혹은 그 역으로 투여될 수 있다. 개별의 투여 프로토콜에 있어서, 본 발명의 화합물 및 상기 기재된 제제의 어느 하나는 수분 떨어져서 혹은 수시간 떨어져서 혹은 수일 떨어져서 투여될 수 있다.

[0606] 본 발명에 따른 방법은 억제제의 활성을 증강시키거나 혹은 치료에 있어서 그의 활성 혹은 사용을 보완하는 하나 이상의 다른 제제와 함께 PI3-키나제 δ 선택적 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 추가의 인자 및/또는 제제는 PI3-키나제 δ 선택적 억제제와 함께 투여될 경우 증대된 혹은 더 한층의 상승 효과를 생성하거나 혹은 부작용을 최소화할 수 있다.

[0608] *일 실시형태에 있어서, 본 발명의 방법은 PI3-키나제 δ 선택적 억제제의 투여 전, 동안 혹은 후에 특정 사이토카인, 림포카인, 기타 조혈인자, 혈전용해 혹은 항혈전 인자, 또는 항염증제와 함께 본 발명의 PI3-키나제 δ 선택적 억제제를 포함하는 제형을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 당업자는, 특정 사이토카인, 림포카인, 조혈인자, 항혈전 인자의 혈전용해 및/또는 항염증제가 치료에 있어서 PI3-키나제 δ 선택적 억제제의 사용 혹은 활성을 증강 혹은 보완하는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다.

[0609] 더욱 구체적으로, 제한 없이, 본 발명의 방법은 TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기세포 인자 및 에리트로포이에틴 중 하나 이상과 함께 PI3-키나제 δ 선택적 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 기타 공지의 안지오펀에틴(angiotensin), 예컨대, Ang-2, Ang4 및 Ang-Y, 성장인자, 예컨대, 골 형성 단백질-1(bone morphogenic protein-1), 골 형성 단백질-2, 골 형성 단백질-3, 골 형성 단백질-4, 골 형성 단백질-5, 골 형성 단백질-6, 골 형성 단백질-7, 골 형성 단백질-8, 골 형성 단백질-9, 골 형성 단백질-10, 골 형성 단백질-11, 골 형성 단백질-12, 골 형성 단백질-13, 골 형성 단백질-14, 골 형성 단백질-15, 골 형성 단백질 수용체 IA, 골 형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래 항신경성 인자, 섬모 뉴트로픽 인자, 섬모 뉴트로픽 인자 수용체 a, 사이토카인-유래 중성구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유래 중성구 화학주성 인자 2 알파, 사이토카인-유래 중성구 화학주성 인자 2 베타, 베타 내피세포 성장인자, 엔도텔린(endothelin) 1, 표피 성장인자, 상피-유래 중성구 유인물질, 섬유모세포 성장인자 4, 섬유모세포 성장인자 5, 섬유모세포 성장인자 6, 섬유모세포 성장인자 7, 섬유모세포 성장인자 8, 섬유모세포 성장인자 8b, 섬유모세포 성장인자 8c, 섬유모세포 성장인자 9, 섬유모세포 성장인자 10, 섬유모세포 성장인자 산성, 섬유모세포 성장인자 염기성, 신경교 세포주 유래 항신경성 인자 수용체 a1, 신경교 세포주 유래 항신경성 인자 수용체 a2, 성장관련 단백질, 성장관련 단백질 a, 성장관련 단백질 베타, 성장관련 단백질 감마, 헤파린 결합 표피 성장인자, 간세포 성장인자, 간세포 성장인자 수용체, 인슐린-유사 성장인자 I, 인슐린-유사 성장인자 수용체, 인슐린-유사 성장인자 II, 인슐린-유사 성장인자 결합 단백질, 각질세포 성장인자, 백혈병 억제 인자, 백혈병 억제 인자 수용체 알파, 신경 성장인자, 신경 성장인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 태반 성장인자, 태반 성장인자 2, 혈소판 유래 내피세포 성장인자, 혈소판 유래 성장인자, 혈소판 유래 성장인자 A쇄, 혈소판 유래 성장인자 AA, 혈소판 유래 성장인자 AB, 혈소판 유래 성장인자 B쇄, 혈소판 유래 성장인자 BB, 혈소판 유래 성장인자 수용체 a, 혈소판 유래 성장인자 수용체 베타, 프레-B 세포 성장 자극 인자, 줄기세포 인자 수용체, 변형 성장인자 알파, 변형 성장인자 베타, 변형 성장인자 베타 1, 변형 성장인자 베타 1.2, 변형 성장인자 베타 2, 변형 성장인자 베타 3, 변형 성장인자 베타 5, 잠재적 변형 성장인자 베타 1, 변형 성장인자 베타 결합 단백질 I, 변형 성장인자 베타 결합 단백질 II, 변형 성장인자 베타 결합 단백질 III, 종양 괴사 인자 수용체 제I형, 종양 괴사 인자 수용체 제II형, 유로키나제-형 플라스미노겐 활성화자 수용체, 및 키메릭 단백질 및 그의 생물학적 혹은 면역학적으로 활성인 단편을 포함할 수 있다.

[0610] 본 명세서에 기재된 이하의 일반적인 방법은 본 발명의 화합물을 제조 및 이용하는 방식 및 공정을 제공하며,

이는 제한적이기보다는 예시적인 것이다. 본 발명의 목적을 달성하고 제공하기 위하여 제공된 방법 및 추가의 새로운 방법의 더 한층의 변경도 강구될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 의해 규정된 바와 같은 본 발명의 정신과 범위 내에 들어가는 기타 실시형태도 가능하다는 것을 이해할 필요가 있다.

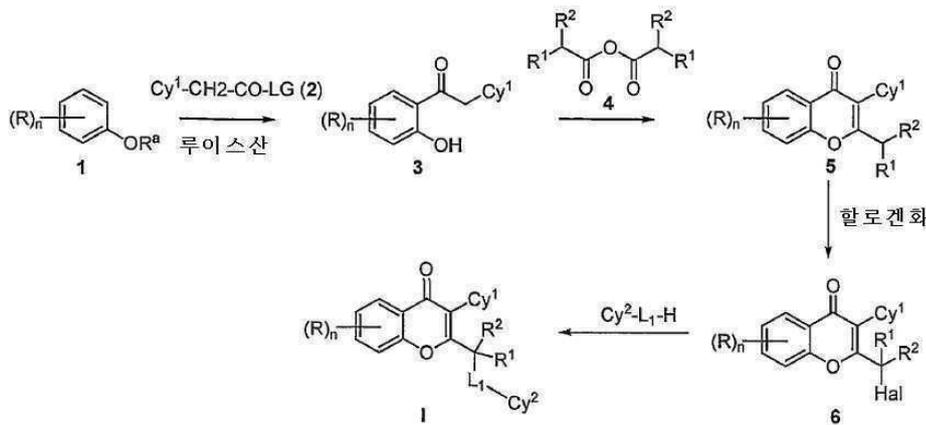
[0611] 본 발명의 대표적인 화합물은 표 1에서 위에 특정된 것들 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 이들로 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0612] **본 발명의 화합물의 일반적인 제조방법**

[0613] 본 발명의 화합물은 이하의 방법에 의해 제조될 수 있다. 달리 표시되어 있는 경우를 제외하고, 이하의 화학식에서 이용될 경우의 변수(예컨대, R, R¹, R², L₁, Cy¹ 및 Cy²)는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 것들을 제공하는 것으로 이해할 필요가 있다. 이들 방법은 화학식 IA, IA-I, IA-II, IA-III 및/또는 IA-IV의 기타 화합물에도 마찬가지로 적용될 수 있다.

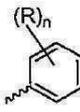
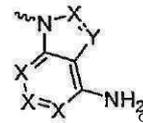
[0614] **반응식 1:** 이 반응식은 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 일반적인 방법이며, 식 중, 모든 변수 R, R¹, R², L₁, Cy¹ 및 Cy²는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같다:

[0615] **반응식 1**



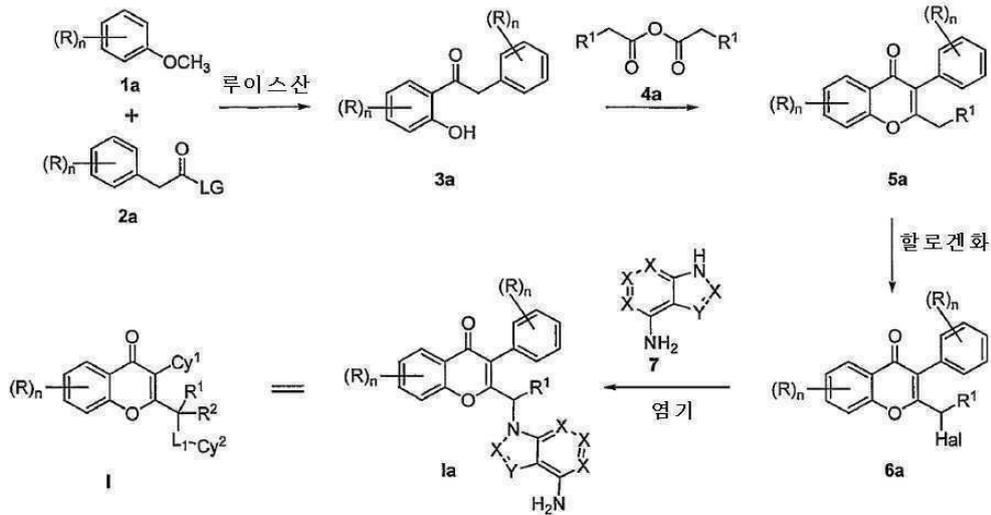
[0616]

[0617] 화학식 1의 화합물(식 중, R^a가 수소 혹은 알킬임)은 염화알루미늄 혹은 삼불화붕소 등과 같은 루이스 산의 존재 하에 화학식 2의 화합물(식 중, LG는 할로겐 혹은 아실기 등과 같은 이탈기임)과 반응함으로써 화학식 3의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 3의 화합물은 코스타네키 아실화(Kostanecki acylation)에 의해, 즉, 염기의 존재 하에 화학식 4의 무수물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬임)로 처리함으로써 화학식 5의 화합물로 전환될 수 있다(Von Kostanecki, S., Rozycki, A., Ber. 1901, 34, 102 및 Baker, W. J. Chem. Soc., 1933, 1381 참조). 화학식 5의 화합물은 이어서 당업자에게 공지된 적절한 할로겐화 조건을 이용해서, 예를 들어, 아세트산 혹은 N,N-다이메틸 폼아마이드 등과 같은 극성 용매 중에서 브롬을 사용함으로써 혹은 아조비스(아이소부티로나이트릴) 혹은 벤조일 퍼옥사이드 등과 같은 적절한 라디칼 개시제의 존재 하에 N-할로숙신이미드를 이용함으로써, 화학식 6의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 6의 화합물은 이어서 탄산칼륨 혹은 수소화나트륨 등과 같은 적절한 무기 염기 또는 트라이에틸아민 혹은 N,N-다이아이스프로필에틸아민 등과 같은 유기 염기의 존재 하에 식 Cy²-L₁-H의 화합물과 반응하여 목적으로 하는 화학식 I의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 혹은 C₁₋₆ 알킬이고, Cy¹은 단환식 혹은 이환식 치환 혹은 비치환된 아릴이며, L₁, R 및 Cy²는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)을 수득할 수 있다.

[0618] **반응식 1A:** 이 반응식은 화학식 I의 화합물(식 중, Cy¹은  이고, Cy²는  이며, X는 CR^a 혹은 N이고, 모든 변수 R, R¹, R², L₁, 및 R^a는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)의 합성을 위한 일반적

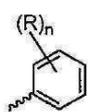
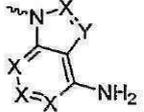
인 과정을 제공한다.

[0619] 반응식 1A

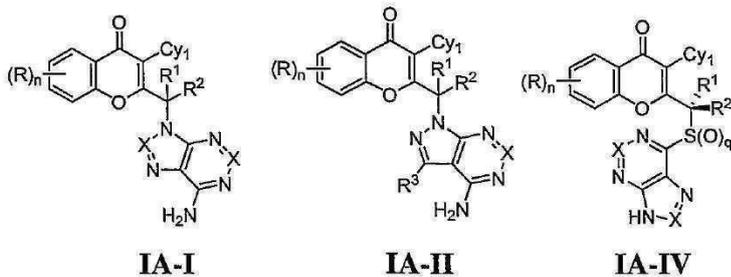


[0620]

[0621] 화학식 6a의 화합물은, 적절한 아니솔 유도체 1a 및 페닐아세트산 유도체 2a에서 시작하여, 화학식 6의 화합물의 합성을 위하여 반응식 1에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. 화학식 6a의 화합물은 염기의 존재 하에 화학식 7의 화합물(식 중, X는 CH 또는 N으로부터 선택되고, 상이하게 나타나는 X는 동일 혹은 상이할 수 있으며, Y는 N, CH, C-Hal 또는 C-Ar 혹은 C-Het로부터 선택됨)과 반응하여 목적으로 하는 화학식 I의 화합물(식 중, Cy¹

는  이고, Cy²는 이며, X는 CR^a 혹은 N이고, 모든 변수 R, R¹, R², L₁ 및 R^a는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)을 수득할 수 있다.

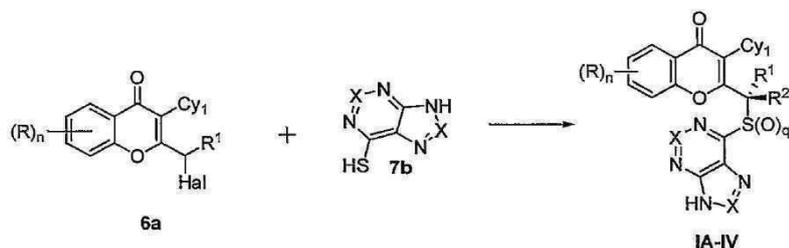
[0622] 당업자에게 공지된 바와 같은 소정의 변형을 지니는 반응식 1 및 1A에 있어서 위에서 설명한 바와 같은 유사한 방법을 이용하는 것은, 화학식 IA-I 및/또는 IA-II의 화합물을 합성하는 데 이용될 수 있다.



[0623]

[0624] 식 중, 변수는 적절한 중간체 및 시약을 이용해서 화학식 IA-I, IA-II 및/또는 IA-IV과 관련하여 위에서 설명된 것들을 제시하는 것임을 이해할 필요가 있다.

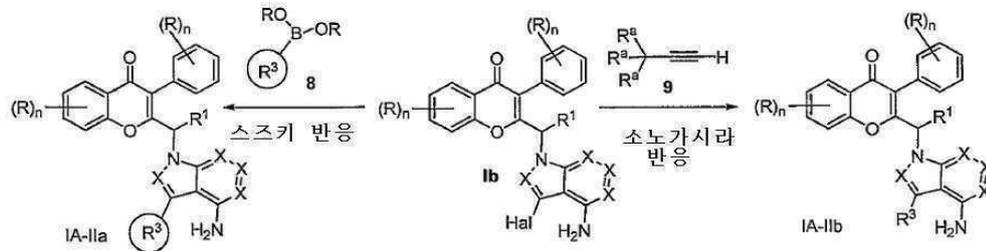
[0625] 예를 들어, 다음과 같이 예시된다:



[0626]

[0627] **반응식 1B:** 이 반응식은 화학식 1A-II의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬이고, R³는 치환 혹은 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, Cy¹은 단환식의 치환 혹은 비치환된 아릴이고, R은 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)의 제조방법을 제공한다.

[0628] **반응식 1B**

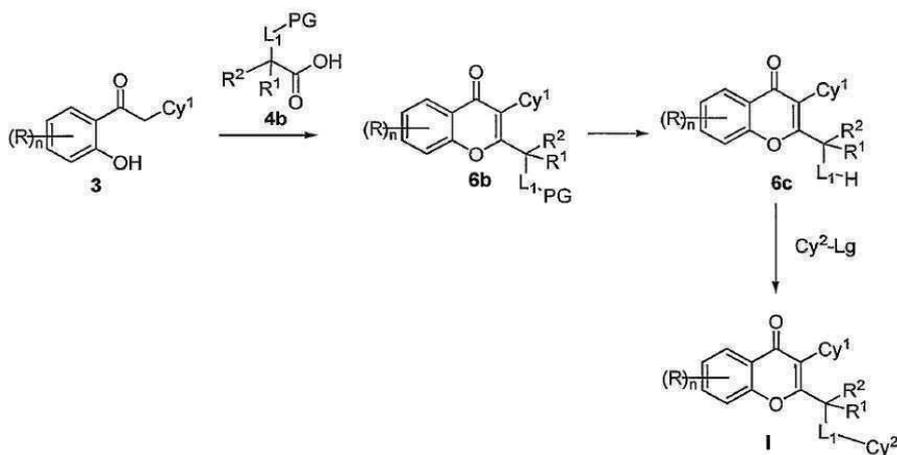


[0629]

[0630] 반응식 1B에 예시된 바와 같이, 화학식 1a의 화합물(식 중, Y = C-Hal), 즉, 화학식 1b의 화합물은 더욱 스즈키 반응(Suzuki reaction)이 실시되어 화학식 IA-IIa의 화합물(식 중, R³는 치환 혹은 비치환된 아릴 혹은 헤테로아릴임)을 부여할 수 있다. 이와 같이 해서, 화학식 1b의 화합물은 알칼리금속 탄산염 등과 같은 염기의 존재 하에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 등과 같은 적절한 팔라듐 촉매의 존재 하에, 보론산 혹은 화학식 8의 그의 에스터(식 중, 고리 R³는 치환 혹은 비치환된 아릴 또는 헤테로방향족 혹은 헤테로방향족 고리임)와 반응하여 화학식 IA-IIa의 화합물(식 중, R은 치환 혹은 비치환된 알킬임)을 부여할 수 있다. 대안적으로, 소노가시하라 반응(Sonogashira reaction) 조건 하에서, 화학식 1b의 화합물은 팔라듐 촉매의 존재 하에 화학식 9의 화합물(식 중, R^a는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)과 반응하여, 화학식 IA-IIb의 화합물(식 중, R³는 치환 혹은 비치환된 알킬임)을 부여할 수 있다. 스즈키 반응 및 소노가시하라 반응은 표준 열 조건 하에 수행될 수 있거나 또는 임의선택적으로 마이크로파 조사에 의해 원조될 수도 있다.

[0631] **반응식 2:** 이 반응식은 화학식 I의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬이고, Cy¹은 단환식 치환 혹은 비치환된 아릴이며, L₁, R 및 Cy²는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)의 제조 방법을 제공한다.

[0632] **반응식 2**

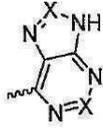


[0633]

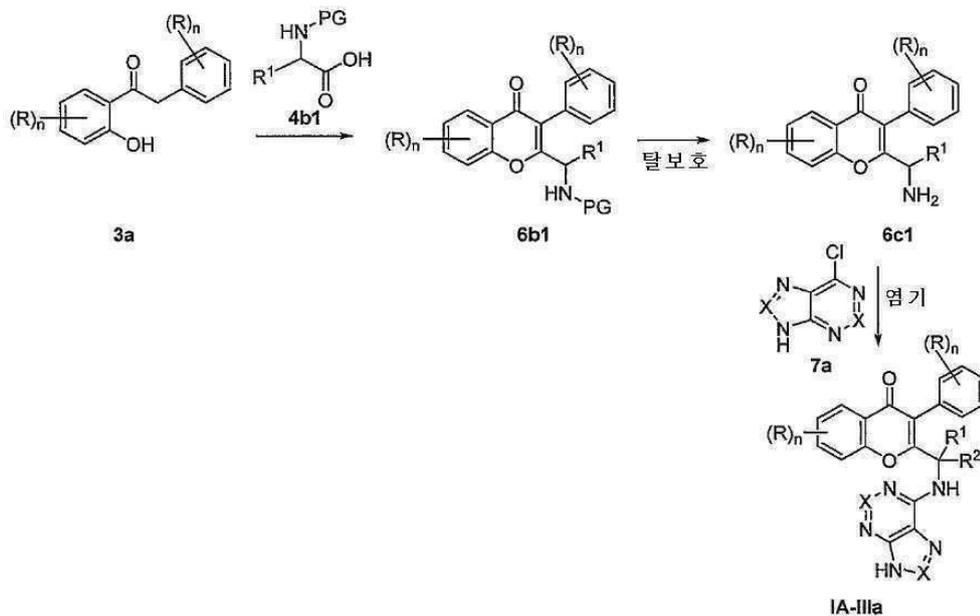
[0634] 화학식 3의 화합물은 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 등과 같은 에스터 커플링 시약의 존재 하에 화학식 4b의 화합물(식 중, L₁은 작용기를 포함하는 헤테로원자이고, PG는 보호기임)와 반응시킴으로써 화학식 6b의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 6b의 화합물의 탈보호는 화학식 6c의

화합물을 부여할 수 있다. 화학식 6c의 화합물은 이어서 탄산칼륨 혹은 수소화나트륨 등의 적절한 염기의 존재 하에 식 Cy²-Lg의 화합물(식 중, Lg는 할로젠 등의 양호한 이탈기임)과 반응하여 목적으로 하는 화학식 I의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬이고, Cy¹은 단환식 치환 혹은 비치환된 아틸이며, L₁, R 및 Cy²는 화학식 I과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)을 제공할 수 있다.

[0635] **반응식 2A:** 이 반응식은 화학식 IA-IIIa의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆ 알킬

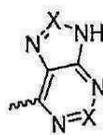
고, Cy¹은 치환 혹은 비치환된 페닐이며, Cy²는  이고, L₁은 NH이며, R, n 및 Cy²는 화학식 IA-III과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)의 제조방법을 제공한다.

[0636] **반응식 2A**



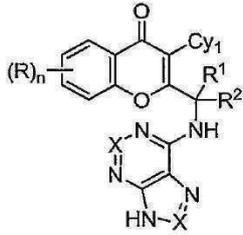
[0637]

[0638] 화학식 3a의 화합물은 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 혹은 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우라늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 등과 같은 에스터 결합 시약의 존재 하에 화학식 4b1의 N-보호된 아미노산과 반응하여, 화학식 6b1의 화합물을 부여할 수 있다. 화학식 6b1의 아민 보호기는 제거되어 화학식 6c1의 화합물을 부여할 수 있다. 화학식 6c1의 화합물은 화학식 7a의 화합물과 반응 시, 화학식 IA-IIIa의 화합물(식 중, R¹ 및 R²는 수소 또는 치환 혹은 비치환된 C₁₋₆

알킬이고, Cy¹은 치환 혹은 비치환된 페닐이며, Cy²는  이고, L₁은 NH이며, R, n 및 Cy²는 화학식 IA-III과 관련하여 위에서 설명된 바와 같음)을 부여할 수 있다. 임의선택적으로 화학식 7a의 화합물과 화학식 6c1의 화합물의 커플링은, 마이크로파 조사의 원조에 의해 염기의 부재 하에 수행될 수 있다.

[0639] 당업자에게 공지된 바와 같은 소정의 변형을 지니는 반응식 2 및 2A에 있어서 위에서 설명한 바와 같은 유사한 방법을 이용하는 것은, 하기 화학식 IA-III의 화합물을 합성하는 데 이용될 수 있다:

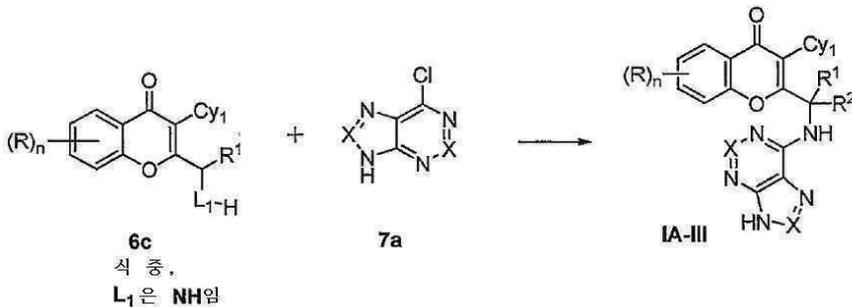
[0640] [화학식 IA-III]



[0641]

[0642] 식 중 변수는 적절한 중간체 및 시약을 이용해서 화학식 IA-III 및/또는 IA-IV와 관련하여 위에서 설명된 바와 같은 기들을 제공하는 것으로 이해될 필요가 있다.

[0643] 예를 들어 이하에 예시된 바와 같다.



[0644]

[0645] **실험**

[0646] 달리 언급된 경우를 제외하고, 후처리(work-up)는, 잔류물을 부여하기 위한, 괄호 안에 표시된 수상과 유기상 간의 반응 혼합물의 분배, 유기층의 Na₂SO₄ 상에서의 분리 및 건조, 및 용매의 증발을 의미한다. RT(혹은 실온)은 주위 온도(25 내지 28℃)를 의미한다.

[0647] "용매", "유기 용매" 혹은 "불활성 용매"라는 용어는 각각, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 테트라하이드로퓨란("THF"), 다이메틸포름아마이드("DMF"), 클로로포름, 염화메틸렌(또는 다이클로로메탄), 다이에틸 에터, 메탄올, N-메틸피롤리돈("NMP"), 피리딘 등을 비롯하여, 이것과 관련하여 기재되어 있는 반응 조건 하에 불활성인 용매를 의미한다. 상반되게 특정된 경우를 제외하고, 본 명세서에 기재된 반응에서 이용되는 용매는 불활성 유기 용매이다. 상반되게 특정된 경우를 제외하고, 제한 시약의 각 그램에 대해서, 용매 1cc(또는 ml)는 체적 당량(volume equivalent)을 구성한다.

[0648] 본 명세서에 기재된 화학 물질 및 중간체의 단리 및 정제는, 필요한 경우, 예를 들어, 여과, 추출, 결정화, 칼럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 혹은 후막 크로마토그래피, 또는 이들 절차의 조합 등과 같은 임의의 적절한 분리 혹은 정제 절차에 의해 행해질 수 있다. 적절한 분리 및 단리 절차의 구체적인 설명은 이하의 실시예를 참조하여 행해질 수 있다. 그러나, 기타 등가의 분리 혹은 단리 절차도 이용될 수 있다. 달리 기술되어 있는 경우를 제외하고, 정제는 석유에터(60 내지 80℃의 비점)와 아세트산 에틸 혹은 다이클로로메탄 및 적절한 극성의 메탄올의 혼합물을 이동상으로 하고 실리카겔을 정지상으로 이용하는 칼럼 크로마토그래피를 의미한다.

[0649] 필요한 경우, 본 발명의 화합물의 (R)- 및 (S)-이성질체는, 존재한다면, 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염 혹은 복합체의 형성에 의해; 예를 들어 결정화, 기-액 혹은 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성을 통해; 거울상 이성질체-특이 시약, 예를 들어, 효소적 산화 혹은 환원을 이용한 하나의 거울상 이성질체의 선택적 반응에 이은 변형된 및 비변형된 거울상 이성질체의 분리에 의해; 또는 카이럴 환경에서, 예를 들어, 결합된 카이럴 리간드를 지니는 실리카 등과 같은 카이럴 담지체 상에 혹은 카이럴 용매의 존재 하에 기-액 혹은 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 대안적으로, 특정 거울상 이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 혹은 용매를 이용한 비대칭 합성에 의해, 또는 하나의 거울상 이성질체를 비대칭 변환에 의해 다른 것으로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

- [0650] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산과 임의선택적으로 접촉하여 대응하는 산 부가염을 형성할 수 있다.
- [0651] 임의선택적으로 치환된 출발 화합물 및 기타 시약의 다수는 예컨대 시그마 알드리치 케미칼 컴퍼니(Sigma Aldrich Chemical Company), 알파 아이샤(Alfa Aesar)로부터 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상 이용되는 합성 방법을 이용해서 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 이용되는 다양한 보론산(붕산)은 각종 공급원으로부터 상업적으로 얻을 수 있다.
- [0652] 본 발명의 화합물은 일반적으로 충분히 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의해 일반적으로 합성될 수 있다. 이들 화학 물질을 합성하는데 이용되는 기술은 본 개시 내용에 의거해서 관련된 기술의 당업자에게 용이하게 명백하고 이용가능하다.
- [0653] 본 발명의 화합물은 당업계에서 공지된 합성 방법의 적절한 조합에 의해 합성될 수 있다. 이하의 논의는 본 발명의 화합물의 제조에서 이용할 수 있는 확실한 다양한 방법을 예시하기 위하여 제공되고, 본 발명의 화합물을 제조하는데 이용될 수 있는 반응의 범위 혹은 반응 수순을 제한하도록 의도된 것은 아니다.
- [0654] 이하에 제공되는 실시예 및 제조예는 본 발명의 화합물 및 그러한 화합물의 제조방법을 더욱 설명하고 예시한다. 본 발명의 범위는 여하튼 이하의 실시예 및 제조예의 범위로 제한되지 않는 것임을 이해할 필요가 있다. 이하의 실시예에서, 단일 카이털 중심을 지니는 분자는, 달리 언급된 경우를 제외하고, 라세미 혼합물로서 존재한다. 2중 이상의 카이털 중심을 지니는 분자는, 달리 언급된 경우를 제외하고, 부분입체 이성질체들의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일의 거울상 이성질체/부분입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다.
- [0655] **중간체 1: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-페닐에탄온:**
- [0656] 페닐아세트산(1.09g, 8.0mmol)을 다이클로로메탄 5ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(1.01g, 8.0mmol) 및 DMF(3 방울(drop))를 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 5ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(1g, 5.34mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(1.06g, 8.0mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온(RT)까지 가온시키고 하룻밤 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지(quenched)시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제(crude) 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1g, 수율 66%). MP: 83-86℃. ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 11.56(s, 1H), 8.01(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 7.32(t, 2H), 7.29(m, 3H), 6.96(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.43(s, 2H).
- [0657] **중간체 2: 6-브로모-2-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온:**
- [0658] 중간체 1(8.9g, 30.56mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(59ml) 및 아세트산나트륨(17.5g, 213 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(9.4g, 수율 97%). MP: 119-121℃. ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.75(dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 7.46(t, 2H), 7.39(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 2.32(s, 3H).
- [0659] **중간체 3: 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온:**
- [0660] 중간체 2(4.5g, 14.27mmol)의 사염화탄소(60ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(2.5g, 14.27 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(45mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터(5:95)로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(3.3g, 수율 59%). MP: 172-175℃. ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.80(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.36(m, 6H), 4.23(s, 2H).
- [0661] **중간체 4: 2-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온:**

[0662] 중간체 2(3g, 9.51 mmol)의 에탄올(30ml) 용액에, 포름산 암모늄(6g, 95.18 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 300 mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 회백색(off-white) 고체로서 수득하였다(1.98g, 수율 86%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.17(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.28(m, 5H), 7.25(m, 2H), 2.25(s, 3H).

[0663] **중간체 5: 2-(브로모메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온:**

[0664] 중간체 4(1.9g, 8.07mmol)의 사염화탄소(30ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(1.43g, 8.07mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스뷰티로나이트릴(20mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.62g, 수율 65%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.06(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.87(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.53-7.41(m, 4H), 7.35(d, J = 6.8Hz, 2H), 4.37(s, 2H).

[0665] **중간체 6: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-(4-플루오로페닐)에탄올:**

[0666] 4-플루오로페닐아세트산(12.3g, 79.79mmol)을 다이클로로메탄 30ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(10.17g, 79.79mmol) 및 DMF(3 방울)를 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 30ml 다이클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(10g, 53.47mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(10.6g, 79.79mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 하룻밤 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(6.1g, 수율 37%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 12.05(s, 1H), 7.96(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.58(dd, J = 8.9, 2.4Hz, 1H), 7.24(dt, J = 5.4, 1.9Hz, 2H), 7.09(dt, J = 8.6, 2.1Hz, 2H), 6.79(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.27(s, 2H).

[0667] **중간체 7: 6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온:**

[0668] 중간체 6(6.1g, 19.73mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(40ml) 및 아세트산나트륨(11.3g, 137.75 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(4.1g, 수율 63%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.77(dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.27(t, J = 5.7Hz, 2H), 7.17(t, J = 8.6Hz, 2H), 2.33(s, 3H).

[0669] **중간체 8: 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온:**

[0670] 중간체 7(2g, 6.00mmol)의 사염화탄소(20ml) 용액에, N-브로모-숙신이미드(1.06g, 5.95mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스뷰티로나이트릴(20mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.20g, 수율 50%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.35(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.81(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.38(dt, J = 5.4, 2.0 Hz, 2H), 7.20(t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.22(s, 2H).

[0671] **중간체 9: 3-(4-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온:**

[0672] 중간체 7(1.5g, 4.50 mmol)의 에탄올(15ml) 용액에, 포름산 암모늄(2.8g, 45.02 mmole) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 15mg)을 첨가하고, 이 용액을 4시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.8g, 수율 72%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.71(d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.69(t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.29(t, J = 9.5 Hz, 2H), 7.16(t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.33(s, 3H).

[0673] **중간체 10: 2-(브로모메틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온:**

[0674] 중간체 9(0.80g, 3.146mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.560g, 3.146mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(8mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.7g, 수율 67%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 Mhz): δ 8.23(dd, J = 7.9, 1.3Hz, 1H), 7.74(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.45(m, 3H), 7.19(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.24(s, 2H).

[0675] **중간체 11: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-o-톨릴에탄온:**

[0676] 2-메틸페닐아세트산(9.60g, 64.15mmol)을 다이클로로메탄 10ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(7 ml, 80.19mmol) 및 DMF(3 방울)를 0℃에서 첨가하고, 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 100ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(10g, 53.47mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(10.6g, 80.19mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 24시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(5.5g, 수율 33%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 11.52(s, 1H), 8.02(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.65(dd, J = 8.8, 2.5Hz, 1H), 7.16(m, 4H), 6.97(d, J = 8.9Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 2.14(s, 3H).

[0677] **중간체 12: 6-브로모-2-메틸-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[0678] 중간체 11(5.5g, 16.38mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(50ml) 및 아세트산나트륨(9.40g, 114.69 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.8g, 수율 30%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 Mhz): δ 8.35(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.75(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.35-7.26(m, 3H), 7.09(d, J = 6.9Hz, 1H), 2.20(s, 3H). 2.15(s, 3H).

[0679] **중간체 13: 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[0680] 중간체 12(0.20g, 0.607mmol)의 아세트산(3ml) 용액에, 브롬(0.03ml, 1.21mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃까지 가열하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 형성된 추출물을 여과하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.176g, 수율 71%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 Mhz): δ 8.35(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.39(m, 3H), 7.17(d, J = 7.3 Hz), 7.12(d, J = 7.5 Hz)(총합 1H), 4.20(d, J = 10.8Hz), 4.08(d, J = 10.7Hz)(총합, 2H), 2.17 (s, 3H).

[0681] **중간체 14: 6-브로모-2-에틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0682] 중간체 1(2.0g, 6.86mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(16ml) 및 무수 프로피온산(2.80g, 21.50 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 22시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.78g, 수율 31%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 8.10(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.97(dd, J = 8.9, 2.4Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.27(d, J = 6.9Hz, 2H), 2.55(q, J = 7.5Hz, 2H), 1.19(t, J = 7.5Hz, 3H).

[0683] **중간체 15: 6-브로모-2-(1-브로모에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0684] 중간체 14(1.0g, 3.03 mmol)의 사염화탄소(25ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.540g, 3.03 mmol)를 첨가하고 80 °C까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(5mg)을 상기 반응 혼합물에 80°C에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.6g, 수율 50%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.04(dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.51(m, 3H), 7.32(dd, J = 8.1, 1.7Hz, 2H), 4.97(q, J = 6.8Hz, 1H), 1.96(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0685] **중간체 16: (S)-tert-부틸 1-(6-브로모-4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)에틸카바메이트**

[0686] 중간체 1(5g, 17.17 mmol)의 다이클로로메탄(50ml) 용액에, 트라이에틸아민(5.2g, 51.52 mmol)에 이어서 L-N-Boc-알라닌(3.5g, 18.89 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(13g, 34.34 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(1.6g, 수율 21%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.29(d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.49(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.33(s, 9H), 1.29(d, J = 7.1Hz, 3H).

[0687] **중간체 17: (S)-2-(1-아미노에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0688] 중간체 16(0.81g, 1.821 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.4ml, 18.21 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.675g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.00(dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.30(d, J = 7.0Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 3.78(q, J = 6.7Hz, 1H), 1.29(d, J = 6.7Hz, 3H).

[0689] **중간체 18: tert-부틸(6-브로모-4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)메틸카바메이트**

[0690] 중간체 1(2g, 6.86 mmol)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이에틸아민(2.08g, 51.52 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(1.3g, 7.55 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(5.2g, 13.67 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(1.0g, 수율 33%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.12(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.476(m, 4H), 7.31(d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.06(d, J = 5.6Hz, 2H), 1.37(s, 9H).

[0691] **중간체 19: 2-(아미노 메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0692] 중간체 18(0.440g, 1.02 mmol)의 다이클로로메탄(5ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다(0.400g). 미정제 생성물을 다음 단계를 위하여 취하였다.

[0693] **중간체 20: 1-(2-하이드록시-5-메톡시페닐)-2-페닐에탄온**

[0694] 페닐아세트산(7.39g, 54.28 mmol)을 다이클로로메탄 10ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(4.74ml, 54.28 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 30ml 다이클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-메톡시아니솔(10g, 53.47mmol)을 첨가하고 0°C까지 냉각시켰다. 0°C에서, AlCl₃(9.63g, 72.37 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 액체로서 수득하였다(4.3g, 수율 49%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz):

δ 11.30(s, 1H), 7.42(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 5H), 7.17(dd, J = 9.0, 3.1Hz, 1H), 6.92(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 3.74(s, 3H).

[0695] **중간체 21: 6-메톡시-2-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0696] 중간체 20(4g, 16.51mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(40ml) 및 아세트산나트륨(9.48g, 115.57 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(3g, 수율 68%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7.60(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.45(t, J = 7.1Hz, 2H), 7.37(m, 2H), 7.29(m, 3H), 3.89(s, 3H). 2.31(s, 3H).

[0697] **중간체 22: 2-(브로모메틸)-6-메톡시-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0698] 중간체 21(2.0g, 7.501 mmol)의 사염화탄소(25ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(1.30g, 7.510 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(25mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(2.6g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7.68(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.53(m, 5H), 7.34(d, J = 6.7, 2H), 4.36(s, 2H), 3.85(s, 3H).

[0699] **중간체 23: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-(2-플루오로페닐)에탄온**

[0700] 2-플루오로페닐아세트산(2.96g, 19.24 mmol)을 다이클로로메탄 50ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴릴로라이드(2.1ml, 24.05 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 30ml 다이클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(3.0g, 16.03 mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(3.21g, 24.05 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(4.0g, 수율 81%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 11.97(s, 1H), 8.01(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.58(dd, J = 8.8, 2.3.1Hz, 1H), 7.35(m,1H), 7.23(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 6.92(d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33(s, 2H).

[0701] **중간체 24: 6-브로모-2-에틸-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0702] 중간체 23(1.1g, 3.55 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(10ml) 및 무수 프로피온산(1.44g, 11.13 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 22시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.800g, 수율 65%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.00(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.71(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.36(m, 3H), 2.54(m, 2H), 1.19(t, J = 7.6Hz, 3H).

[0703] **중간체 25: 6-브로모-2-(1-브로모에틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0704] 중간체 24(0.620g, 1.785 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.317g, 1.785 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(15mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 두 회전장애이성질체로 이루어진 희백색 고체로서 수득하였다(0.625g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.13(t, J = 2.3Hz, 1H), [8.07(dd, J = 2.4, 1.0Hz), 8.04(dd, J = 2.5, 1.1Hz), 1H], 7.81(dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.57(m, 1H), 7.39(m, 3H), [4.99(q, J = 6.8Hz), 4.93(q, J = 6.8Hz), 1H], [1.99(q, J = 6.8Hz), 1.44(q, J = 6.8Hz), 3H].

[0705] **중간체 26: 6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온**

[0706] 중간체 23(5g, 16.17 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(40ml) 및 아세트산나트륨(9.2g, 82.03 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 얻어진 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(3.81g, 수율 71%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.34(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.41(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.18(t, J = 8.9Hz, 1H), 2.30(s, 3H).

[0707] **중간체 27: 6-브로모-2-(브로모메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0708] 중간체 26(2.0g, 6.00 mmol)의 사염화탄소(20ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(1.0g, 6.00 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스부티로나이트릴(25mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.86g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.34(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38(t, J = 6.2Hz, 1H), 7.29(m, 2H), [4.22(d, J = 11.0 Hz), 4.17(d, J = 11.1Hz), 2H].

[0709] **중간체 28: 2-에틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0710] 중간체 24(1.0g, 3.03 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.9g, 30.14 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 100mg)을 첨가하고, 이 용액을 4시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.50g, 수율 66%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.68(dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.35(m, 5H), 7.28(dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 2.62(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0711] **중간체 29: 2-(1-브로모에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0712] 중간체 28(0.550g, 2.20 mmol)의 사염화탄소(100ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.392g, 2.20 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스부티로나이트릴(5mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.680g, 수율 94%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.74(dt, J = 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.57(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.26(m, 6H), 4.99(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.99(d, J = 6.9Hz, 3H).

[0713] **중간체 30: 6-브로모-3-페닐-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0714] 중간체 1(3.0g, 10.30 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(30ml) 및 무수 뷰티르산(5.12g, 32.37 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 22시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(2.0g, 수율 56%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97(dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.26(dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 2.49(t, J = 1.6 Hz, 2H), 1.66(m, 2H), 0.84(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0715] **중간체 31: 3-페닐-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0716] 중간체 30(1.5g, 4.37 mmol)의 에탄올(15ml) 용액에, 포름산 암모늄(2.7g, 43.70 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 100mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.43g, 수율 %). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H),

7.68(dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46-7.35(m, 5H), 7.27(dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 2.57(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78(m, 2H), 0.93(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0717] **중간체 32: 2-(1-브로모프로필)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0718] 중간체 31(0.900g, 3.40 mmol)의 사염화탄소(15ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.606g, 3.40 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(9mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.880g, 수율 75%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74(dt, J = 7.2, 1.7Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.49-7.20(m, 6H), 4.71(t, J = 7.6Hz, 1H), 2.33(m, 2H), 0.97(d, J = 7.4 Hz, 3H).

[0719] **중간체 33: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-(3-플루오로페닐)에탄올**

[0720] 3-플루오로페닐아세트산(4.90g, 32.07 mmol)을 다이클로로메탄 50ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(3.5ml, 40.08 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 50ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(5.0g, 26.72 mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(5.3g, 40.08 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(6.6g, 수율 80%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 12.02(s, 1H), 7.94(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 8.9, 2.41 Hz, 1H), 7.36(m, 1H), 7.04(m, 3H), 6.90(d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.28(s, 2H).

[0721] **중간체 34: 6-브로모-2-에틸-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0722] 중간체 33(3.0g, 9.70 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(30ml) 및 무수 프로피온산(3.94g, 30.37 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 1N HCl 용액의 첨가에 의해 반응 혼합물을 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.30g, 수율 39%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51(q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25(dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15(t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.57(q, J = 7.6Hz, 2H), 1.20(t, J = 7.5Hz, 3H).

[0723] **중간체 35: 2-에틸-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0724] 중간체 34(1.0g, 2.88 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.81g, 28.80 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 80mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.792g). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.24(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.15(t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.55(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0725] **중간체 36: 2-(1-브로모에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0726] 중간체 35(0.700g, 2.60 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.464g, 2.60 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.820g, 수율 91%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06(dd, J = 7.9, 1.1Hz, 1H), 7.89(dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31(dt, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.19(t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.02(q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.97(d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0727] 중간체 37: 3-(2-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온

[0728] 중간체 26(0.5g, 1.50 mmol)의 에탄올(5ml) 용액에, 포름산 암모늄(0.945g, 15.0 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 40mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.302g, 수율 79%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.67(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.37(dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.29(m, 2H), 2.26(s, 3H).

[0729] 중간체 38: 2-(브로모메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[0730] 중간체 37(0.300g, 1.17 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.210g, 1.17 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(15mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.281g, 수율 71%).

[0731] 중간체 39: 2-에틸-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[0732] 중간체 24(0.770g, 2.21 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.39g, 22.18 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 60mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 상기 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석시키고 나서, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.560g, 수율 94%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85(dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(m, 2H), 7.36(m, 2H), 2.52(m, 2H), 1.19(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0733] 중간체 40: 2-(1-브로모에틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[0734] 중간체 39(0.600g, 2.27 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.404g, 2.27 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(15mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.420g, 수율 53%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.07(dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.92(dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.41(m, 3H), [4.99(q, J = 6.8 Hz), 4.93(q, J = 6.7 Hz), 1H], [2.00(d, J = 6.8 Hz), 1.95(d, J = 6.8 Hz), 3H].

[0735] 중간체 41: 6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온

[0736] 중간체 23(2.0g, 6.46 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(20ml) 및 무수 뷰티르산(3.19g, 20.25 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(1.60g, 수율 69%).

[0737] 중간체 42: 3-(2-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온

[0738] 중간체 41(1.60g, 4.43 mmol)의 에탄올(15ml) 용액에, 포름산 암모늄(2.79g, 63.03 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 130mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다(1.0g, 수율 81%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34(m, 3H), 2.49(m, 2H), 1.68(q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.17(t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0739] 중간체 43: 2-(1-브로모프로필)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[0740] 중간체 42(1.00g, 3.59 mmol)의 사염화탄소(20ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.639g, 3.59 mmol)를 첨가하고

80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(15mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.700g, 수율 54%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.07(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.91(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.56(t, J = 7.6Hz, 2H), 7.36(m, 3H), [4.69(t, J = 7.6 Hz), 4.64(t, J = 7.5 Hz), 1H], 2.38(m, 2H), [0.97(t, J = 7.3 Hz), 0.88(t, J = 7.2 Hz), 3H].

[0741] **중간체 44: 6-브로모-3-(3-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0742] 중간체 33(3.0g, 9.70 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(3ml) 및 무수 뷰티르산(4.55g, 30.37 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.794g, 수율 23%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51(q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26(dt, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.14(dt, J = 9.9, 2.3 Hz, 2H), 2.55(m, 2H), 1.68(q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.85(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0743] **중간체 45: 3-(3-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0744] 중간체 44(0.750g, 2.07 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.30g, 20.76 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 80mg)을 첨가하고, 이 용액을 2시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.51g, 수율 87%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.24(dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.14(t, J = 8.1Hz, 2H), 2.53(m, 2H), 1.69(m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0745] **중간체 46: 2-(1-브로모프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0746] 중간체 45(0.48g, 1.70 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.302g, 1.70 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.540g, 수율 88%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.07(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57(q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32(dt, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.17(dt, J = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 4.70(t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.34(m, 1H), 2.20(m, 1H), 0.92(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0747] **중간체 47: 6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0748] 중간체 6(3.0g, 9.70 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(30ml) 및 무수 뷰티르산(4.55g, 30.37 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(2.55g, 수율 71%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.7, 5.6Hz, 2H), 7.15(t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.55(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.77(m, 2H), 0.93(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0749] **중간체 48: 3-(4-플루오로페닐)-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0750] 중간체 47(1.00g, 2.76 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.70g, 27.60 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 80mg)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제

화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.750g, 수율 96%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.23(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 7.15(t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.56(t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78(m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0751] **중간체 49: 2-(1-브로모프로필)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0752] 중간체 48(0.700g, 2.47 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.441g, 2.47 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(7mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.1g). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.23(dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.74(dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.19(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.68(t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.31(m, 2H), 0.97(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0753] **중간체 50: 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-페닐에탄온**

[0754] 페닐아세트산(8.09g, 59.46 mmol)을 다이클로로메탄 15ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(5.2ml, 59.46 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 15ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-플루오로아니솔(5.0g, 39.64 mmol)을 첨가하고 0℃까지 냉각시켰다. 0℃에서, AlCl₃(7.92g, 59.46 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(5.1g, 수율 56%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.43(s, 1H), 7.77(dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.33(t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.26(m, 3H), 7.01(q, J = 4.6 Hz, 1H), 4.42(s, 2H).

[0755] **중간체 51: 6-플루오로-3-페닐-2-프로필-4H-크로멘-4-온**

[0756] 중간체 50(1.6g, 6.94 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(16ml) 및 무수 뷰티르산(3.43g, 21.72 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(1.40g, 수율 71%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.79(dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 7.73(dt, J = 6.4, 3.1Hz, 2H), 7.46(t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42(m, 1H), 7.26(dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 2.52(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70(m, 2H), 0.84(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0757] **중간체 52: 2-(1-브로모프로필)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0758] 중간체 51(1.30g, 4.60 mmol)의 사염화탄소(20ml)의 용액에, N-브로모숙신이미드(0.818g, 4.60 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.40g, 수율 84%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.88(dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.80-7.71(m, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.29(d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.68(t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.34-2.15(m, 2H), 0.91(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0759] **중간체 53: 6-브로모-2-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0760] 중간체 6(3.0g, 9.70 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(30ml) 및 무수 프로피온산(3.94g, 30.37 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.60g, 수율 47%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33(d, J

= 2.4 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 2H), 7.16 (dt, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 2.61(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0761] **중간체 54: 2-에틸-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0762] 중간체 53(1.00g, 2.88 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.70g, 27.60 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 80mg)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.640g, 수율 83%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69(dt, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.48(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24(m, 2H), 7.15(t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.62(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0763] **중간체 55: 2-(1-브로모에틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0764] 중간체 54(0.600g, 2.23 mmol)의 사염화탄소(15ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.398g, 2.23 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 이 반응 혼합물에 80℃에서 아조비스아이스뷰티로나이트릴(10mg)을 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였고(1.10g), 이것은 그대로 취하여 다음 단계에 이용된다.

[0766] ***중간체 56: 2-에틸-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0767] 중간체 50(3.0g, 13.63 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(30ml) 및 무수 프로피온산(5.30g, 40.78 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(2.27g, 수율 65%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.79(dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 7.73(dt, J = 7.7, 3.1Hz, 2H), 7.46(t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40(m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 2.55(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0768] **중간체 57: 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0769] 중간체 56(1.0g, 3.72 mmol)의 사염화탄소(20ml)의 용액에, N-브로모숙신이미드(0.662g, 3.72 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스뷰티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.37g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.89(dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.79(dt, J = 8.3, 3.2 Hz, 2H), 7.73(dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 7.51-7.42(m, 3H), 7.32(d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.97(q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.96(d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0770] **중간체 58: 3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0771] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.522g, 2.0 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 3-메톡시페닐보론산(0.395g, 2.59 mmol) 및 탄산나트륨(1.05g, 10 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스 트라이페닐포스핀(0.455g, 0.39 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 1.5N HCl로 중화시키고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.130g, 수율 27%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.57(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.46(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.81(s, 3H).

[0772] **중간체 59: 1-(2-하이드록시페닐)-2-페닐에탄온**

[0773] 중간체 1(1.00g, 3.43 mmol)의 에탄올(10ml) 용액에, 포름산 암모늄(2.16g, 34.34 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐

(10%, 100mg)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.560g, 수율 77%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 11.80(s, 1H), 8.02(dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54(dt, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.98(m, 2H), 4.43(s, 2H).

[0774] **중간체 60: 6-브로모-2-에틸-3-오-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[0775] 중간체 11(3.0g, 9.83 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(25ml) 및 무수 프로피온산(4.00g, 30.76 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 1N HCl 용액의 첨가에 의해 반응 혼합물을 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.700g, 수율 20%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.73(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34(t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22-7.14(m, 4H), 2.63(q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.94(t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0776] **중간체 61: 2-에틸-3-오-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[0777] 중간체 60(0.950g, 2.76 mmol)의 에탄올(15ml) 용액에, 포름산 암모늄(1.73g, 27.60 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 80mg)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(0.620g, 수율 85%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.3Hz, 1H), 7.83(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.50(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30(d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.26(m, 1H), 7.13(d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46(m, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0778] **중간체 62: 2-(2-플루오로페닐)-1-(2-하이드록시페닐)에탄올**

[0779] 중간체 23(9.0g, 29.13 mmol)의 에탄올(90ml) 용액에, 포름산 암모늄(18.3g, 291.13 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 0.50g)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(3.5g, 수율 52%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 12.08(s, 1H), 7.90(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51(dt, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.23(m, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.01(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36(s, 2H).

[0780] **중간체 63: tert-부틸(3-(2-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)메틸 카바메이트**

[0781] 중간체 62(2g, 8.68 mmol)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이에틸아민(2.6g, 26.06 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(1.8g, 10.27 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(6.6g, 17.37 mmol)를 첨가하고 실온에서 12 시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.72g, 수율 23%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.06(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.87(dt, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.35(m, 3H), 7.30(m, 2H), 4.04(d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.36(s, 9H).

[0782] **중간체 64: 2-(아미노메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0783] 중간체 63(0.700g, 1.89 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 액체로서 수득하였다(0.440g, 86%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.06(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87(dt, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(m, 2H), 7.40(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31(m, 2H), 3.51(s, 2H).

[0784] **중간체 65: 2-(3-플루오로페닐)-1-(2-하이드록시페닐)에탄올**

[0785] 중간체 33(11.0g, 35.58 mmol)의 에탄올(110ml) 용액에, 포름산 암모늄(22.4g, 355.83 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 0.550g)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(5.6g, 수율 70%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11.68(s, 1H), 8.00(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.54(dt, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.38(m, 1H), 7.14-7.04(m, 3H), 6.99(m, 2H), 4.48(s, 2H).

[0786] **중간체 66: 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-(2-플루오로페닐)에탄올**

[0787] 2-플루오로페닐아세트산(2.0g, 13.14 mmol)을 다이클로로메탄 20ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(1.66g, 13.14 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 20ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-플루오로아니솔(1.10g, 8.76 mmol)을 첨가하고 0°C까지 냉각시켰다. 0°C에서, AlCl₃(1.75g, 13.14 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(1.17g, 수율 54%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11.25(s, 1H), 7.73(dd, J = 9.5, 3.2 Hz, 1H), 7.43(dt, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.35(d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.31(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03(dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.50(s, 2H).

[0789] ***중간체 67: 2-에틸-6-플루오로-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0790] 중간체 66(1.1g, 4.43 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(10ml) 및 무수 프로피온산(1.80g, 13.86 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 1N HCl 용액의 첨가에 의해 반응 혼합물을 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.800g, 수율 63%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.82(dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.75(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.37-7.28(m, 3H), 2.56(m, 2H), 1.19(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0791] **중간체 68: 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0792] 중간체 67(0.790g, 2.75 mmol)의 사염화탄소(15ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.491g, 2.75 mmol)를 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80°C에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.824g). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ [7.93(d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.1(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 8.2, 3.1Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.41(m, 3H), [5.00(q, J = 6.9 Hz), 4.93(q, J = 6.9 Hz, 1H), [1.99(d, J = 6.9 Hz), 1.95(d, J = 6.8 Hz), 3H).

[0793] **중간체 69: 1-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-(3,5-다이플루오로페닐)에탄올**

[0794] 3,5-다이플루오로페닐아세트산(5.0g, 29.0 mmol)을 다이클로로메탄 50ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(3.8ml, 43.57 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 50ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-브로모아니솔(5.42g, 29.0 mmol)을 첨가하고 0°C까지 냉각시켰다. 0°C에서, AlCl₃(5.80g, 47.57 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(7.21g, 수율 77%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ

11.44(s, 1H), 7.98(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.13(tt, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.02(m, 3H), 4.50(s, 2H).

[0795] **중간체 70: 2-(3,5-다이플루오로페닐)-1-(2-하이드록시페닐)에탄올**

[0796] 중간체 69(7.20g, 22.01 mmol)의 에탄올(70ml) 용액에, 포름산 암모늄(13.8g, 220.17 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 0.250g)을 첨가하고 이 용액을 1시간 환류시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 아세트산 에틸로 희석 후, 10% 중탄산나트륨 용액(100ml)으로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(4.1g, 수율 76%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11.58(s, 1H), 7.97(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.55(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (tt, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 4H), 4.52(s, 2H).

[0797] **중간체 71: 3-(3,5-다이플루오로페닐)-2-에틸-4H-크로멘-4-온**

[0798] 중간체 70(2.0g, 8.08 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(20ml) 및 무수 프로피온산(3.26g, 25.2 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 반응 혼합물을 1N HCl 용액의 첨가에 의해 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(1.65g, 수율 72%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84(dt, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30(tt, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.07(d, J = 6.1Hz, 2H), 2.58(q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.21(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0799] **중간체 72: 2-(1-브로모에틸)-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0800] 중간체 71(1.60g, 5.58 mmol)의 사염화탄소(20ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.994g, 5.58 mmol)를 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(30mg)을 상기 반응 혼합물에 80°C에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(1.95g, 수율 96%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.90(dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38(tt, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.10(dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 2H), 5.05(q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.97(d, 7= 6.8 Hz, 3H).

[0801] **중간체 73: 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-(3-플루오로페닐)에탄올**

[0802] 3-플루오로페닐아세트산(7.33g, 47.56 mmol)을 다이클로로메탄 25ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 옥살릴클로라이드(7.54g, 59.46 mmol) 및 DMF(3 방울)를 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 용매를 증발시키고 다이클로로메탄 25ml에 용해시켰다. 이 혼합물에, 4-플루오로아니솔(5.00g, 39.64 mmol)을 첨가하고 0°C까지 냉각시켰다. 0°C에서, AlCl₃(7.95g, 59.46 mmol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 2N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고 아세트산 에틸로 추출하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색으로서 수득하였다(4.5g, 수율 45%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11.34(s, 1H), 7.75(dd, J = 9.4, 3.1Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.12(m, 3H), 7.05(dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 4.47(s, 2H).

[0803] **중간체 74: 2-에틸-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0804] 중간체 73(3.00g, 12.08 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 트라이에틸아민(25ml) 및 무수 프로피온산(4.92g, 37.82 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 24시간 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 1N HCl 용액의 첨가에 의해 반응 혼합물을 산성화시키고, 아세트산 에틸로 추출하고, 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 나서, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회색빛-황색(off-yellow) 고체로서 수득하였다(1.80g, 수율 52%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.80(m, 1H), 7.76(m, 2H), 7.51(dd, J = 8.0, 6.4 Hz), 7.22(m, 1H), 7.18(m, 2H), 2.56(q,

J = 7.6 Hz, 2H), 1.20(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0805] **중간체 75: 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0806] 중간체 74(1.80g, 6.28 mmol)의 사염화탄소(20ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(1.11g, 6.28 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(1.25g, 수율 55%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.91(dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.81(dt, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 8.3, 3.1Hz, 1H), 7.57(m, 1H), 7.32(dt, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.19(m, 2H), 5.00(q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.97(d, J= 6.8 Hz, 3H).

[0807] **중간체 76: 3-(3-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온**

[0808] 중간체 65(1.50g, 6.51 mmol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(15ml) 및 아세트산나트륨(3.74g, 45.60 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(1.1g, 수율 68%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.66(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.24-7.13(m, 3H), 2.29(s, 3H).

[0809] **중간체 77: 2-(브로모메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0810] 중간체 76(1.00g, 3.99 mmol)의 사염화탄소(10ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(0.711g, 3.99 mmol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이스부티로나이트릴(10mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.990g, 수율 74%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.07(dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.89(m, 1H), 7.73(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.32(dt, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.23(m, 2H), 4.40(s, 2H).

[0811] **중간체 78: 3-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0812] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.50g, 5.74 mmol)의 DMF(12ml), 에탄올(7ml) 및 물(7ml) 용액에, 3-플루오로페닐 보론산(1.6g, 11.49 mmol) 및 탄산나트륨(3.0g, 28.73 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스 트라이페닐포스핀(1.90g, 1.72 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 1.5N HCl로 중화시키고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.240g, 수율 18%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.66(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.59(m, 1H), 7.50(d, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.31(m, 1H).

[0813] **중간체 79: 3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0814] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.700g, 2.68 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 3-플루오로-5-메톡시페닐 보론산(0.592g, 3.48 mmol) 및 탄산나트륨(1.42g, 13.40 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스 트라이페닐포스핀(0.588g, 0.509 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.260g, 수율 37%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.64(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.03(m, 2H), 6.93(td, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.83(s, 3H).

[0815] **중간체 80: 3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0816] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.500g, 1.91 mmol)의 DMF(8ml), 에탄올(4ml) 및 물(4ml) 용액에, 4-플루오로-3-메톡시페닐 보론산(0.423g, 2.49 mmol) 및 탄산나트륨(1.01g, 9.57 mmol)을 첨가하고 이 계를

30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.436g, 0.377 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.240g, 수율 48%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.64(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.54(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.82(s, 3H).

[0817] **중간체 81: 3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0818] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.00g, 3.83 mmol)의 DMF(12ml), 에탄올(7ml) 및 물(7ml) 용액에, 3-플루오로-4-메톡시페닐 보론산(0.781g, 4.59 mmol) 및 탄산나트륨(2.03g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.872g, 0.754 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체(0.136g, 수율 14%)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.53(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.33(t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H).

[0819] **중간체 82: 3-(3-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0820] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.700g, 2.68 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(6ml) 및 물(6ml) 용액에, 3-클로로-5-메톡시페닐 보론산(0.600g, 3.21 mmol) 및 탄산나트륨(1.40, 13.40 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.610g, 0.528 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.198g, 수율 27%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.66(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.24(t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.11(t, J = 2.1Hz, 1H), 3.83(s, 3H).

[0821] **중간체 83: 3-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0822] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.00g, 3.83 mmol)의 DMF(14ml), 에탄올(7ml) 및 물(7ml) 용액에, 3-트라이플루오로메톡시페닐 보론산(1.025g, 4.97 mmol) 및 탄산나트륨(2.02g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.871g, 0.754 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.465g, 수율 41%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.71(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.46(td, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H).

[0823] **중간체 84: 3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0824] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.00g, 3.83 mmol)의 DMF(14ml), 에탄올(7ml) 및 물(7ml) 용액에, 4-메톡시페닐 보론산(0.873g, 5.746 mmol) 및 탄산나트륨(2.03g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.871g, 0.754 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.250g, 수율 27%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.46(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.59(td, J = 9.5, 2.8 Hz, 2H), 7.11(td, J = 11.6, 2.6, 2H), 3.81(s, 3H).

[0825] **중간체 85: 3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0826] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.00g, 3.83 mmol)의 DMF(14ml), 에탄올(7ml) 및 물(7ml) 용액에, 4-플루오로-2-메톡시페닐 보론산(0.846g, 4.979 mmol) 및 탄산나트륨(2.06g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.754g, 0.652 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.350g, 수율 35%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.46(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.40(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09(dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 6.91(dt, J = 8.4, 2.4 Hz 1H), 3.78(s, 3H).

[0827] **중간체 86: 3-(4-클로로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0828] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.430g, 1.65 mmol)의 DMF(3.6ml), 에탄올(1.8ml) 및 물(1.8ml) 용액에, 4-클로로-3-메톡시페닐 보론산(0.400g, 2.145 mmol) 및 탄산나트륨(0.873g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.374g, 0.313 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다(0.060g, 수율 10%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.62(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.56(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.23(d, J = 8.1Hz, 1H), 3.91(s, 3H).

[0829] **중간체 87: 3-(2-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0830] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0770g, 4.12 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 2-클로로-5-메톡시페닐 보론산(1.00g, 5.364 mmol) 및 탄산나트륨(2.186g, 20.63 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.905g, 0.783 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다(0.090g, 수율 16%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.61(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.51(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.9 Hz 1H), 7.06(d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.78(s, 3H).

[0831] **중간체 88: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0832] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.00g, 3.83 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 3,4-다이메톡시페닐 보론산(1.04g, 5.746 mmol) 및 탄산나트륨(2.03g, 19.15 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.872g, 0.754 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.220g, 수율 21%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.46(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.19(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.1Hz 1H), 3.81(s, 6H).

[0833] **중간체 89: 6-플루오로-2-메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0834] 중간체 50(50g, 0.217 mol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(424ml) 및 아세트산나트륨(124g, 1.51mol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(44g, 수율 80%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87(dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.47-7.35(m, 5H), 7.29(m, 2H), 2.32(s, 3H).

[0835] **중간체 90: 2-(브로모메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0836] 중간체 89(44g, 0.16mol)의 사염화탄소(400ml) 용액에 N-브로모숙신이미드(29.1g, 0.16mol)를 첨가하고 80℃까지

가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(500mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(40.2g, 수율 75%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.87(dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.50-7.37(m, 6H), 4.24(s, 2H).

[0837] **중간체 91: 6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-메틸-4H-크로멘-4-온**

[0838] 중간체 73(24g, 0.096mol)을 RB 플라스크에 넣고, 이것에 무수아세트산(230ml) 및 아세트산나트륨(55.2g, 0.673 mol)을 첨가하고 이 혼합물을 12시간 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물에 빙냉수를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 형성된 고체를 여과시키고 물로 세척하였다. 얻어진 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(26g, 정량 수득). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87(dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.48-7.36(m, 3H), 7.10-6.99(m, 3H), 2.33(s, 3H).

[0839] **중간체 92: 2-(4-브로모메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0840] 중간체 91(39g, 0.143mol)의 사염화탄소(400ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(25.5g, 0.143mol)를 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 아조비스아이소부티로나이트릴(500mg)을 상기 반응 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄으로 희석 후, 물로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제의 표제의 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(27g, 수율 54%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.87(dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.18-7.10(m, 3H), 4.23(s, 2H).

[0841] **중간체 93: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄올**

[0842] 마그네슘(1.7g, 73.88 mmol) 및 요오드화메틸(4.58ml, 73.88 mmol)로부터 제조된 메틸 마그네슘 요오드화물의 다이에틸 에터(50ml) 빙냉 용액에, 다이에틸 에터(10ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드(5g, 24.62 mmol)를 첨가하고, 실온까지 가온시켰다. 12시간 후, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 묽은 HCl로 반응중지시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 적색 액체로서 수득하였다(5g, 수율 94%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 5.17(q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.49(d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0843] **중간체 94: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄올**

[0844] 중간체 93(5.0g, 22.82 mmol)의 DMF(25ml) 용액에, 피리디늄 다이크로메이트(12.8g, 34.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 아세트산 에틸로 희석시키고 나서, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 적색 액체로서 수득하였다(4.1g, 수율 84%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.76(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55(dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 2.55(s, 3H).

[0845] **중간체 95: 6-브로모-3-메틸-1H-인다졸**

[0846] 중간체 94(3.7g, 17.04 mmol)의 1,2-에탄다이올(25ml) 용액에, 하이드라진 수화물(1.65ml, 34.09 mmol)을 실온에서 첨가하고 165℃까지 가열하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 반응 중지시키고 나서, 석출된 고체를 여과하고 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(2.5g, 수율 72%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.74(s, 1H), 7.67(d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.19(dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 2.46(s, 3H).

[0847] **중간체 96: tert-부틸 6-브로모-3-메틸-1H-인다졸-1-카복실레이트**

[0848] 20℃로 냉각된 중간체 95(10.0g, 47.39 mmol)의 아세트나이트릴(100ml) 용액에, Boc-무수물(10.3g, 34.09 mmol)에 이어서 DMAP(0.579g, 4.73 mmol) 및 트라이에틸아민(4.7g, 47.39 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 물로 반응중지시키고 나서, 석출된 고체를 여과하고 진

공하여 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(10.3g, 수율 70%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.19(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 1.62(s, 9H).

[0849] **중간체 97: 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸**

[0850] 중간체 95(1.0g, 4.73 mmol)의 다이옥산(16ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(1.3g, 5.21 mmol) 및 아세트산 칼륨(0.930g, 9.47 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.387g, 0.473 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였고(1.1g, 수율 91%), 이는 다음 단계를 위하여 그대로 이용된다.

[0851] **중간체 98: tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트**

[0852] 중간체 96(2.70g, 8.67 mmol)의 다이옥산(44ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(2.4g, 9.54 mmol) 및 아세트산 칼륨(1.70g, 17.35 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.354g, 0.433 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(2.70g, 수율 87%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.46(s, 1H), 7.82(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.0 Hz, 1H),), 2.51(s, 3H), 1.62(s, 9H).

[0853] **중간체 99: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)프로판-1-올**

[0854] 마그네슘(2.39g, 98.51 mmol) 및 요오드화에틸(7.88ml, 98.51 mmol)로부터 제조된 에틸 마그네슘 요오드화물의 다이에틸 에터(50ml) 빙냉 용액에, 다이에틸 에터(10ml) 중의 4-브로모-2-플루오로벤즈알데하이드(5g, 24.62 mmol)를 첨가하고, 실온까지 가온시켰다. 12시간 후, 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 묽은 HCl로 반응중지시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 적색 액체로서 수득하였고(5.8g, 수율 99%), 이것은 다음 단계를 위하여 그대로 이용된다.

[0855] **중간체 100: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)프로판-1-온**

[0856] 중간체 99(5.8g, 24.89 mmol)의 DMF(30ml) 용액에, 피리디늄 다이크로메이트 (14.04g, 37.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 아세트산 에틸로 희석시키고 나서, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 나서 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 무색 액체로서 수득하였다(4.4g, 수율 76%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.78(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.21(t, J = 7.1Hz, 3H).

[0857] **중간체 101: 6-브로모-3-에틸-1H-인다졸**

[0858] 중간체 100(4.3g, 18.53 mmol)의 DMSO(4.5ml) 용액에, 하이드라진 수화물 17.3ml, 357.7 mmol)을 실온에서 첨가하고, 130°C까지 가열하였다. 22시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 반응 중지시키고 나서, 석출된 고체를 여과하고 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(3.8g, 수율 91%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.73(s, 1H), 7.70(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.1Hz, 1H), 7.18(dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 2.92(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0859] **중간체 102: tert-부틸 6-브로모-3-에틸-1H-인다졸-1-카복실레이트**

[0860] 20°C로 냉각된 중간체 101(3.0g, 13.32 mmol)의 아세트나이트릴(30ml) 용액에, Boc-무수물(5.81g, 26.65 mmol)에 이어서 DMAP(0.162g, 1.33 mmol) 및 트라이에틸아민(1.34g, 13.32 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 물로 반응중지시키고 나서, 석출된 고체를 여과하고 진공하여 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(4.04g, 수율 93%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.31(s, 1H), 7.54(d, J = 8.4 Hz, 1H),), 7.42(dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 2.99(q, J = 7.6 Hz, 2H),

1.71(s, 9H), 1.42(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0861] **중간체 103: tert-부틸 3-에틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트**

[0862] 중간체 102(1.50g, 4.61 mmol)의 다이옥산(24ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(1.40g, 5.53 mmol) 및 아세트산칼륨(0.9050g, 9.22 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.188g, 0.230 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.46g, 수율 85%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.47(s, 1H), 7.86(d, J = 7.9 Hz, 1H),), 7.60(d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.98(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.62(s, 9H), 1.31(s, 12H), 1.30(t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0863] **중간체 104: 6-브로모-3-하이드록시-3-메틸인돌린-2-온**

[0865] *마그네슘(1.7g, 70.78 mmol) 및 요오드화메틸(4.40ml, 70.78 mmol)로부터 제조된 메틸 마그네슘 요오드화물의 디에틸 에터(60ml) 빙냉 용액에, THF(120ml) 중의 6-브로모이사틴(4g, 17.69 mmol)을 첨가하고, 실온까지 가온시켰다. 12시간 후, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 묽은 HCl로 반응중지시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체(4.2g, 수율 93%)로서 수득하였다. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 10.34(s, 1H), 7.23(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14(dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.93(d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 1.33(s, 3H).

[0866] **중간체 105: 6-브로모-3-메틸-1H-인돌**

[0867] 0℃로 냉각된 중간체 104(3.0g, 12.48 mmol)의 THF(120ml) 용액에, 붕소-다이메틸설파이드(THF 중 2M, 62.44 mmol)를 첨가하고 50℃까지 가열하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 메탄올로 반응정지시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.15g, 수율 44%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 10.85(s, 1H), 7.48(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12(t, J = 1.1Hz, 1H), 7.09(dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 2.22(s, 3H).

[0868] **중간체 106: 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌**

[0869] 중간체 105(1.10g, 5.23 mmol)의 다이옥산(33ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(1.60g, 6.28 mmol) 및 아세트산칼륨(1.54g, 15.70 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.128g, 0.157 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.651g, 수율 48%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.81(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.45(d, J = 7.9 Hz, 1H),), 7.28(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 2.23(s, 3H), 1.28(s, 12H).

[0870] **중간체 107: 3-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0871] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.70g, 2.68 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(6ml) 및 물(6ml) 용액에, 2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-보론산(0.527g, 3.21 mmol) 및 탄산나트륨(0.852g, 8.04 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.610g, 0.528 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.198g, 수율 29%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.42(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61(d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.27(d, J = 8.7 Hz, 2H).

[0872] **중간체 108: tert-부틸 6-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트**

[0873] 20℃로 냉각된 6-브로모-2-메틸벤조이미다졸(1.00g, 4.737 mmol)의 다이클로로메탄(20ml)의 용액에, Boc-무수물(1.034g, 4.737 mmol)을 첨가하고 나서 DMAP(0.057g, 0.473 mmol) 및 트라이에틸아민(0.479g, 4.73 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고 물로 반응중지시키고 나서, 석출된 고체를 여과하고 진공하여 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다(1.22g, 수율 83%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 8.00(d, J = 1.9 Hz, 0.53H), 7.80(d, J = 7.5 Hz, 0.47H), 7.78(s, 0.47H), 7.55(d, J = 8.5 Hz, 0.53H), 7.47(m, 1H), 2.69(s, 1.4H), 2.68(s, 1.6H), 1.63(s, 9H).

[0874] **중간체 109: tert-부틸 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트:**

[0875] 중간체 108(0.500g, 1.606 mmol)의 다이옥산(24ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(0.489g, 1.928 mmol) 및 아세트산칼륨(0.946g, 9.64 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.196g, 0.241 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 두 위치이성질체의 혼합물로서 수득하였다(0.324g, 수율 56%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 8.42(s, 0.65H), 8.15(s, 0.35H), 7.92(d, J = 8.3 Hz, 0.35H), 7.78(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.69(d, J = 7.9 Hz, 0.65H), 2.88(s, 3H), 1.72(s, 5.85H), 1.71(s, 3.15H), 1.35(s, 12H).

[0876] **중간체 110: 4-브로모-2,6-다이플루오로페놀:**

[0877] 2,6-다이플루오로페놀(10.0g, 76.86 mmol)의 DMF(60ml) 용액에, N-브로모숙신이미드(13.68g, 76.86 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 20시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 물 및 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 액체로서 수득하였다(15.1g, 수율 93%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 Mhz): δ 10.49(s, 1H), 7.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

[0878] **중간체 111: 5-브로모-1,3-다이플루오로-2-메톡시벤젠;**

[0879] 중간체 110(15.0g, 71.73 mmol)의 아세톤(60ml) 용액에, 0℃에서 탄산칼륨(29.75g, 215.32 mmol)에 이어서 요오드화메틸(22ml, 358.86 mmol)을 첨가하고 실온에서 22시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 물 및 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 액체로서 수득하였다(11g, 수율 68%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 Mhz): δ 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

[0880] **중간체 112: 2-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란;**

[0881] 중간체 111(2.0g, 8.968 mmol)의 다이옥산(40ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(2.73g, 10.76 mmol) 및 아세트산칼륨(2.64g, 26.90 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐·CH₂Cl₂(0.219g, 0.269 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(2.2g, 수율 90%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 7.318 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 1.32(s, 12H).

[0882] **중간체 113: 3-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민**

[0883] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 3.83 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 중간체 112(1.55g, 5.74 mmol) 및 탄산나트륨(1.21g, 11.49 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.221g, 0.19 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.210g, 수율 19%). ¹H-NMR

(δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13.66(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.36(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96(br s, 2H), 3.97(s, 3H).

[0884] **중간체 114: 6-브로모-1,3-다이메틸-1H-인다졸(a) 및 6-브로모-2,3-다이메틸-2H-인다졸(b)**

[0885] 0°C까지 냉각된 중간체 95(2g, 9.47 mmol)의 THF(30ml) 용액에, 수소화나트륨(0.454g, 파라핀 오일 중 60%, 11.37 mmol)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 요오드화메틸(2.0g, 14.21 mmol)을 실온까지 가온시켰다. 12시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 반응 중지시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다. 분획 I(114a, 0.90g), 수율 43%. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.87(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64(d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.44(s, 3H). 분획 II(114b, 0.80g, 수율 38%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.72(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 2.58(s, 3H).

[0886] **중간체 115: 1,3-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸**

[0887] 중간체 114a(0.90g, 4.00 mmol)의 다이옥산(14ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(1.1g, 4.4 mmol) 및 아세트산칼륨(0.785g, 8.0 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐. CH_2Cl_2 (0.163g, 0.200 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.85g, 수율 78%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84(s, 1H), 7.65(d, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.38(s, 12H).

[0888] **중간체 116: 2,3-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸**

[0889] 중간체 114b(0.80g, 3.55 mmol)의 다이옥산(14ml) 용액에, 비스(피나칼로토)다이보론(0.992g, 3.90 mmol) 및 아세트산칼륨(0.697g, 7.10 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 비스(다이페닐포스핀페로센)다이클로로팔라듐. CH_2Cl_2 (0.145g, 0.177 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.80g, 수율 83%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.85(s, 1H), 7.62(dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.29(s, 12H).

[0890] **실시예 1**

[0891] **2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0892] 아데닌(0.685g, 5.07mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.701g, 5.07 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 3(1g, 2.53 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.496g, 수율 43%). MP: 207-209°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- D_6 , 400 MHz): δ 8.11(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09(d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.39(m, 6H), 7.21(s, 2H), 5.33(s, 2H). 질량(Mass): 448.20(M+).

[0893] **실시예 2**

[0894] **6-브로모-2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0895] 중간체 3(0.30g, 0.761 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 몰폴린(0.066g, 0.761mmol)을 실온에서 첨가하고 12시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.40g,

수율 79%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 3H), 7.29(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.50(t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.40(s, 2H), 2.32(br s, 4H).

[0896] **실시예 2a**

[0897] **6-브로모-2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드**

[0898] 실시예 2(0.10g, 0.249 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 다이에틸 에터(2ml) 중의 염산을 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과하고 펜탄으로 수세 후 건조시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.110g, 수율 99%). MP: 229-230℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.13(s, 1H), 8.06(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48(m, 3H), 7.32(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.35(br s, 2H), 3.80(br s, 4H), 3.59(s, 2H), 3.25 (br s, 2H). 질량: 402.04(M⁺+HCl).

[0899] **실시예 3**

[0900] **2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0901] 실시예 1(0.1g, 0.22 mmol)의 메탄올(10ml) 용액에, 탄소 상의 팔라듐(10mg)을 첨가하고, 이 용액을 5kg/cm² 수소압 하에 실온에서 3시간 수소첨가시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 37%). MP: 173-175℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48-7.41(m, 6H), 7.22(s, 2H), 5.34(s, 2H). 질량: 370.05(M⁺).

[0902] **실시예 4**

[0903] **2-(몰폴리노메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0904] 실시예 2(0.1g, 0.249 mmol)의 메탄올(10ml) 용액에, 탄소 상의 팔라듐(20mg)을 첨가하고, 이 용액을 5kg/cm² 수소압 하에 실온에서 4시간 수소첨가시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 87%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49(m, 3H), 7.31(d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72(br s, 4H), 3.42(br s, 6H).

[0905] **실시예 4a**

[0906] **2-(몰폴리노메틸-3-페닐-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드**

[0907] 실시예 4(0.065g, 0.202 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 다이에틸 에터(2ml) 중의 염산을 0℃에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과하고 펜탄으로 수세 후 건조시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.043g, 수율 60%). MP: 208-209℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 11.42(br s, 1H), 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.44(m, 3H), 7.33(d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.24(br s, 2H), 3.81(br s, 5H), 3.08(br s, 3H). 322.10(M⁺+HCl).

[0908] **실시예 5**

[0909] **2-[(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0910] 중간체 3(0.10g, 0.258 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 벤즈이미다졸(0.059g, 0.507mmol)을 실온에서 첨가하고 2시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 40%). MP: 192-197℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.15(s, 1H), 8.10(d, J = 2.3 Hz, 1H),

7.92(dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.54(m, 4H), 7.41(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.18(m, 3H), 5.43(s, 2H). 432.77(M⁺1).

[0911] **실시예 6**

[0912] **6-브로모-2-[(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0913] 중간체 3(0.10g, 0.258 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 4-메틸벤즈이미다졸(0.066g, 0.507mmol)을 실온에서 첨가하고 2시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 35%). MP: 176-179°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(s, 1H), 8.09(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.55(m, 4H), 7.41(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.08(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98(m, 2H), 5.43(s, 2H), 2.49(s, 3H). 질량: 445.13(M⁺).

[0914] **실시예 7**

[0915] **2-[(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0916] 중간체 5(0.10g, 0.317 mmol)의 다이옥신(2ml) 용액에, 벤즈이미다졸(0.074g, 0.634mmol)을 실온에서 첨가하고 12시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 44%). MP: 186-191°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.16(s, 1H), 8.04(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 7H), 7.18(s, 3H), 5.43(s, 2H). 질량: 352.83(M⁺).

[0917] **실시예 8**

[0918] **2-[(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0919] 중간체 5(0.10g, 0.317 mmol)의 다이옥신(2ml) 용액에, 4-메틸벤즈이미다졸(0.083g, 0.634mmol)을 실온에서 첨가하고 12시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.060g, 수율 51%). MP: 204-208°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(s, 1H), 8.04(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55(m, 7H), 7.08(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99(d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.40(s, 2H), 2.48(s, 3H). 질량: 367.25(M⁺ +1).

[0920] **실시예 9**

[0921] **2-[(6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0922] 6-클로로퓨린(0.146g, 0.951mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산칼륨(0.131g, 0.951 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 5(0.150g, 0.475 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색을 띤 황색 고체로서 수득하였다(0.053g, 수율 28%). MP: 187-190°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.71(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.05(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79(dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50(t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43(m, 5H), 5.53(s, 2H). 389.09(M⁺ +1).

[0923] **실시예 10**

[0924] **6-브로모-2-[(6-클로로-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0925] 6-클로로퓨린(0.117g, 0.761mmol)의 DMF(3mℓ) 용액에, 탄산칼륨(0.105g, 0.761 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 3(0.150g, 0.380 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색을 띤 황색 고체로서 수득하였다(0.041g, 수율 22%). MP: 234-236℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.71(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.11(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41(m, 5H), 5.52(s, 2H). 질량: 466.79(M⁺-1).

[0926] **실시예 11**

[0927] **2-((9H-퓨린-6-일티오)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0928] 6-머캅토피린(0.162g, 0.951mmol)의 DMF(3mℓ) 용액에, 탄산칼륨(0.131g, 0.951 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 5(0.150g, 0.475 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.061g, 수율 33%). MP: 208-209℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 13.56(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.05(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50(m 4H), 7.39(d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.62(s, 2H). 질량: 386.78(M⁺).

[0929] **실시예 12**

[0930] **2-[(1H-이미다졸-1-일)메틸]-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0931] 중간체 5(0.10g, 0.317 mmol)의 다이옥산(2mℓ) 용액에, 이미다졸(0.043g, 0.634mmol)을 실온에서 첨가하고 12시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색이 도는 황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 41%). MP: 168-171℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.06(dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.58(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51(m, 4H), 7.36(dd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.10(s, 2H). 질량: 303.29(M⁺ +1).

[0932] **실시예 13**

[0933] **2-[(9H-퓨린-6-일티오)메틸]-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0934] 6-머캅토피린(0.097g, 0.570mmol)의 DMF(5mℓ) 용액에, 탄산칼륨(0.079g, 0.570 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 3(0.150g, 0.380 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 28%). MP: 214-218℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 13.54(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95(dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45(m 3H), 7.34(d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.62(s, 2H). 질량: 465.11 (M⁺).

[0935] **실시예 14**

[0936] **2-((4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0937] 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘(0.102g, 0.761mmol)의 DMF(3mℓ) 용액에, 탄산칼륨(0.105g, 0.761 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 3(0.150g, 0.380 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색을 띤 황색 고체로서 수득하였다(0.031g, 수율 18%). MP: 236-240℃. ¹H-NMR (δ ppm,

DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.89(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.40(m, 6H), 5.41(s, 2H). 질량: 449.78 (M⁺ +1).

[0938] **실시예 15**

[0939] **2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0940] 아데닌(0.0983g, 0.727mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.125g, 0.727 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 8(0.150g, 0.364 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 18%). MP: 238-242°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(s, 2H), 8.06(s, 1H), 7.93(dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45(t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29(t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22(s, 2H), 5.34(s, 2H). 질량: 466.11(M⁺).

[0941] **실시예 16**

[0942] **2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0943] 아데닌(0.121g, 0.899mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.155g, 0.899 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 10(0.150g, 0.450 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 22%). MP: 212-216°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(s, 2H), 8.07(s, 1H), 8.05(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29(m, 4H), 5.34(s, 2H). 질량: 388.21(M⁺).

[0944] **실시예 17**

[0945] **6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온**

[0946] 중간체 8(0.150g, 0.364 mmol)의 THF(5ml) 용액에, 몰폴린(0.0634g, 0.728mmol)을 실온에서 첨가하고 4시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.50g, 수율 32%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35(s, 1H), 7.81(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39(m, 3H), 7.18(t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.80(br st, 6H), 2.64(br s, 4H).

[0947] **실시예 17a**

[0948] **6-브로모-3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드**

[0949] 실시예 17(0.050g, 0.1192 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 다이에틸 에터(2ml) 중의 염산을 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과하고 펜탄으로 수세 후 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 55%). MP: 232-236°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.13(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38(m, 4H), 4.24(br s, 2H), 3.83(br s, 4H), 3.62(br s, 2H), 3.08(br s, 2H). 질량: 419.75(M⁺+HCl).

[0950] **실시예 18**

[0951] **3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온**

[0952] 중간체 10(0.150g, 0.450 mmol)의 다이옥산(5ml) 용액에, 몰폴린(0.0784g, 0.90mmol)을 실온에서 첨가하고 12시간 환류시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 냉각시키고 나서, 중탄산염 수용액으로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.80g, 수율

52%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06(dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.84(dt, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36(dt, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 7.28(t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.50(br s, 4H), 3.39(br s, 2H), 2.49(br s, 4H).

[0953] **실시예 18a**

[0954] **3-(4-플루오로페닐)-2-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온 하이드로클로라이드**

[0955] 실시예 18(0.080g, 0.235 mmol)의 THF(2ml) 용액에, 다이에틸 에터(2ml) 중의 염산을 0°C에서 첨가하고 30분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과하고 펜탄으로 수세 후 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 90%). MP: 225-229°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38(m, 4H), 4.30(br s, 2H), 3.88(br s, 6H), 3.12(br s, 2H). 질량: 340.09(M+1-HCl).

[0956] **실시예 19**

[0957] **2-[(6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸]-6-브로모-3-오-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[0958] 아데닌(0.099g, 0.735mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산칼륨(0.101g, 0.735 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 13(0.150g, 0.367 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.046g, 수율 27%). MP: 252-255°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.94(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.22(m, 6H), 5.22(s, 2H), 2.00(s, 3H). 질량: 463.85(M+1).

[0959] **실시예 20**

[0960] **7-[(6-브로모-4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)메틸]-1,3-다이메틸-1H-퓨린-2,6(3H, 7H)-다이온**

[0961] 테오피린(0.137g, 0.761mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산칼륨(0.105g, 0.761 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 3(0.150g, 0.380 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 21%). MP: 253-255°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.94(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.52(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.31(d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.13(s, 6H).). 질량: 492.69(M+).

[0962] **실시예 21**

[0963] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0964] 아데닌(0.266g, 1.969 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.272g, 1.969 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 15(0.400g, 0.984 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.200g, 수율 44%). MP: 230-231°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.45(s, 1H), 8.08(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47(m, 3H), 7.35(d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.20(s, 2H), 5.69(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7. 2Hz, 3H). 질량: 463.92(M+1).

[0965] **실시예 22**

[0966] **2-(1-(9H-퓨린-6-일티오)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0967] 6-머캅토피린(0.251g, 1.477 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.255g, 1.846 mmol)을 첨가하고 실온에서 10

분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 15(0.300g, 0.738 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.130g, 수율 37%). MP: 234-237°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 13.54(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.10(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39(m, 4H), 7.26(s, 2H), 5.47(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.79(d, J = 7.1Hz, 3H). 질량: 478.83(M⁺).

[0968] **실시예 23**

[0969] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0970] 실시예 21(0.080g, 0.173 mmol)의 메탄올(10ml)의 용액에, 탄소 상의 팔라듐(10% 16mg)을 첨가하고, 이 용액을 5 kg/cm² 수소압 하에 실온에서 24시간 수소첨가시켰다. 이 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.025g, 수율 38%). MP: 254-257°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.46(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50(m, 4H), 7.37(dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 5.67(q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.89(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 384.19(M+1).

[0971] **실시예 24**

[0972] **(S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0973] 중간체 17(0.20g, 0.581 mmol)의 tert-부탄올(6ml)의 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸 아민(0.2ml, 1.162 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.087g, 0.435 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.065g, 수율 24%). MP: 151-154°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.94(s, 1H), 8.09(br s, 3H), 7.94(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42(m, 6H), 5.22(br t, 1H), 1.82(d, J = 6.4Hz, 3H). 질량: 463.99(M+1).

[0974] **실시예 25**

[0975] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0976] 중간체 19(0.20g, 0.605 mmol)의 tert-부탄올(4ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.2ml, 1.211 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.096g, 0.484 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.065g, 수율 24%). MP: 151-154°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.90(s, 1H), 8.20(ms, 4H), 7.91(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.35(m, 6H), 4.64(br s, 2H). 질량: 448.17(M+).

[0977] **실시예 26**

[0978] **2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-브로모-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0979] 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘(0.299g, 2.215 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.382g, 2.769 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 15(0.450g, 1.107 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.80g, 수율 16%). MP: 239-240°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.10(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.97(dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69(br s, 2H), 7.60(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31(br s, 3H), 7.12(br s, 2H), 5.83(q, J = 7.1 Hz, 1H),

1.83(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 461.96(M+).

[0980] **실시예 27**

[0981] **2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-메톡시-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0982] 아데닌(0.234g, 1.738 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.240g, 1.738 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 22(0.300g, 0.869 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.052g, 수율 15%). MP: 197-198°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.47(m, 7H), 7.35(dd, J = 9.0, 3.1Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.32(s, 2H), 3.83(s, 3H). 질량: 400.03(M⁺ +1).

[0983] **실시예 28**

[0984] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0985] 아데닌(0.190g, 1.408 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.194g, 1.408 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 25(0.300g, 0.704 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 두 회 전장애이성질체의 혼합물로 이루어진 담갈색 고체로서 수득하였다(0.082g, 수율 24%). MP: 256-258°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ [8.47(s), 8.38(s), 1H], 8.09(d, J = 2.5 Hz, 1H), [8.05 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 8.00(dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 1H], [8.01(s), 7.91(s), 1H], [7.81 (d, J = 9.0 Hz), 7.69(d, J = 8.9 Hz), 1H], 7.50(m, 2H), 7.34(m, 2H), [7.22(s), 7.16(s), 2H], [5.71(q, J = 7.0 Hz), 5.64(q, J = 7.2 Hz), 1H], 1.96 (d, J = 7.2 Hz), 1.86(d, J = 7.2 Hz), 3H]. 질량: 481.73(M +1).

[0986] **실시예 29**

[0987] **2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-브로모-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[0988] 아데닌(0.131g, 0.970 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산칼륨(0.133g, 0.970 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 27(0.200g, 0.485 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.031g, 수율 14%). MP: 231-233°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.96(dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.30(m, 4H), [5.42(d, J = 16.5 Hz), 5.30(d, J = 16.5 Hz) 2H]. 질량: 466.23(M+).

[0989] **실시예 30**

[0990] **2-(1-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[0991] 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미딘(0.279g, 2.58 mmol)의 DMF(7ml) 용액에, 탄산칼륨(0.357g, 2.58 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 29(0.340g, 1.03 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.80g, 수율 16%). MP: 226-227°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.82(dt, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31(br s, 3H), 5.83(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.84(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 383.40(M+).

- [0993] *실시예 31
- [0994] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [0995] 아데닌(0.190g, 1.408 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.194g, 1.408 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 32(0.300g, 0.704 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.082g, 수율 24%). MP: 223-225°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.54(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.03(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86(dt, J = 7.1, 1.6 Hz), 7.78(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51(m, 4H), 7.33(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.23(s, 2H), 5.52(t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.49(m, 2H), 0.74(t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 398.12(M+1).
- [0996] 실시예 32
- [0997] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [0998] 아데닌(0.233g, 1.728 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.238g, 1.728 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.300g, 0.864 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.200g, 수율 57%). MP: 155-158°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.46(s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.02(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.84(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.27-7.19(m, 5H), 5.70(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 402.25(M+1).
- [0999] 실시예 33
- [1000] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1001] 아데닌(0.227g, 1.68 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.232g, 1.68 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 38(0.280g, 0.840 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.046g, 수율 13%). MP: 202-205°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.05(dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.81(dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.441(m, 4H), 7.30(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26(d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22(s, 2H), [5.43(d, J = 16.4 Hz), 5.30(d, J = 16.4 Hz), 2H]. 질량: 387.83(M+).
- [1002] 실시예 34
- [1003] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1004] 아데닌(0.179g, 1.32 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.183g, 1.68 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 40(0.230g, 0.662 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 30%). MP: 247-250°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ [8.48(s), 8.39(s), 1H], [8.05(s), 7.91(s), 1H], 8.03(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.53(m, 3H), 7.36-7.18(m, 4H), 5.68(q, J = 7.3 Hz, 1H), [1.97(d, J = 7.2 Hz), 1.87(d, J = 7.1Hz), 3H]. 질량: 402.32(M+1).
- [1005] 실시예 35
- [1006] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1007] 아데닌(0.524g, 3.87 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.535g, 3.87 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반

하였다. 이 혼합물에 중간체 43(0.700g, 1.93 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.060g, 수율 7%). MP: 160-163°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ [8.57(s), 8.45(s), 1H], [8.08(s), 7.92(s), 1H], 8.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89(m, 2H), 7.54(m, 3H), 7.35-7.17(m, 4H), [5.48(t, J = 7.9 Hz), 5.46(t, J = 7.0 Hz), 1H], 2.48(m, 2H), [0.82(t, J = 7.4 Hz), 0.75(t, J = 7.3 Hz), 3H]. 질량: 416.04(M+1).

[1008] **실시예 36**

[1009] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1010] 아데닌(0.404g, 2.99 mmol)의 DMF(12ml) 용액에, 탄산칼륨(0.413g, 2.99 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 46(0.540g, 1.49 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색을 띤 황색 고체로서 수득하였다(0.115g, 수율 19%). MP: 102-107°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.54(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(d, J = 10.1Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28(m, 3H), 7.18(d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.51(t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.39(m, 2H), 0.76(t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 415.97(M+).

[1011] **실시예 37**

[1012] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1013] 아데닌(0.389g, 2.87 mmol)의 DMF(12ml) 용액에, 탄산칼륨(0.497g, 2.87 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 49(0.520g, 1.43 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.55g, 수율 9%). MP: 223-227°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.54(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.03(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.1, 1.6Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51(dt, J = 8.0, 1.1Hz, 1H), 7.38(t, J = 8.1Hz, 2H), 7.30(t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23(s, 2H), 5.50(t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.39(m, 2H), 0.76(t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 416.11(M+1).

[1014] **실시예 38**

[1015] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)프로필)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1016] 아데닌(0.374g, 2.76 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.382g, 2.76 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 52(0.500g, 1.38 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.110g, 수율 19%). MP: 266-272°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.54(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.92(dd, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 7.78(dt, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.32(d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.21(s, 2H), 5.53(t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.39(m, 2H), 0.74(t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 416.11(M+1).

[1017] **실시예 39**

[1018] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(4-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1019] 아데닌(0.412g, 3.05 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.527g, 3.81 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 55(0.530g, 1.52 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색

고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 8%). MP: 210-212°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.46(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.02(dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30(t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 5.68(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 402.32(M+1).

[1020] **실시예 40**

[1021] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1022] 아데닌(0.389g, 2.88 mmol)의 DMF(12ml) 용액에, 탄산칼륨(0.398g, 2.88 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 57(0.500g, 1.44 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.210g, 수율 36%). MP: 264-269°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.46(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.80(dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.48(m, 3H), 7.36(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 5.68(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 402.11(M+1).

[1023] **실시예 41**

[1024] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1025] 중간체 58(0.498g, 2.06 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.356g, 2.50 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 29(0.340g, 1.03 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.160g, 수율 32%). MP: 176-178°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63(d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.51(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.33(m, 3H), 7.12(m, 4H), 7.06(dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.98(q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 490.10(M+1).

[1026] **실시예 42**

[1027] **2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐) H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1028] 실시예 41(0.130g, 0.265 mmol)의 다이클로로메탄(26ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 2.6ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.070g, 수율 56%). MP: 212-216°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.78(s, 1H), 8.24(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36-7.02(m, 9H), 6.90(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.03(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 476.17(M+1).

[1029] **실시예 43**

[1030] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1031] 중간체 59(1.50g, 7.06 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, 트라이에틸아민(2.9ml, 21.20 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(1.3g, 7.77 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(5.3g, 14.13 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(1.12g)를 수득하였다. 이 중간체(0.60g)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.38g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.37g, 1.47 mmol)의 tert-뷰탄올(6ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.5ml, 2.94 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.226g,

1.47 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.131g, 수율 24%). MP: 155-158°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.14-8.040(m, 4H), 7.77(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.36(m, 7H), 4.60 (br s, 2H). 질량: 369.91(M⁺).

[1032] **실시예 44**

[1033] **2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-o-톨릴-4H-크로멘-4-온**

[1034] 중간체 61(0.610g, 2.30 mmol)의 아세트산(8ml) 용액에, 브롬(0.23ml, 4.61 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C까지 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 형성된 석출물을 여과하고, 감압 하에 건조시켜, 브로모 중간체(0.700g)를 얻었다. 이 중간체(0.650g, 1.88 mmol)를 아데닌(0.510g, 3.77 mmol) 및 탄산칼륨(0.521g, 3.77 mmol)의 DMF(15ml) 용액에 첨가하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회전장애이성질체로서 담갈색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 4%). MP: 202-205°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.42(d, J = 3.5 Hz, 1H), [8.07(s), 7.95(s), 1H], 8.04(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84(q, J = 7.2 Hz, 1H), [7.70(d, J = 8.2 Hz), 7.68(d, J = 8.1Hz), 1H], 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.20(m, 6H), 5.56(m, 1H), [2.09(s), 1.90(s), 3H], [1.95(d, J = 7.1Hz), 1.84(d, J = 7.3 Hz), 3H]. 질량: 397.77(M⁺).

[1035] **실시예 45**

[1036] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1037] 중간체 64(0.330g, 1.22 mmol)의 tert-부탄올(4ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.42ml, 2.45 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.195g, 0.980 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 8%). MP: 143-147°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.90(s, 1H), 8.20(br s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.79(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.41(m, 4H), 7.28(m,2H), 4.64(br s, 2H). 질량: 387.90(M⁺).

[1038] **실시예 46**

[1039] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1040] 중간체 65(1.50g, 6.51 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, 트라이에틸아민(2.7ml, 19.54 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(1.3g, 7.81 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(4.9g, 13.03 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(0.80g)를 수득하였다. 이 중간체(0.80g)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.5ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.471g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.30g, 1.14 mmol)의 tert-부탄올(6ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.5ml, 2.94 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.177g, 0.891 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.235g, 수율 55%). MP: 211-214°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.97(s, 1H), 8.20(br s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.78(dt J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H),

7.27-7.17(m, 3H), 4.10(q, J = 5.3Hz, 1H), 3.16(d, J = 5.0 Hz, 2H). 질량: 387.90(M⁺).

[1042] *실시예 47

[1043] (S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1044] 중간체 65(2.0g, 8.68 mmol)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이에틸아민(3.6ml, 26.06 mmol)에 이어서 N-Boc-알라닌(1.97g, 10.42 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(6.6g, 17.37 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(1.70g)를 수득하였다. 이 중간체(1.7g)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.641g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.30g, 1.05 mmol)의 tert-부탄올(6ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.36ml, 2.17 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.168g, 0.847 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.041g, 수율 10%). MP: 135-138°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.95(s, 1H), 8.15(t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49(t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25(m, 3H), 5.19(br m, 1H), 1.56(d, J = 6.9 Hz, 3H). 질량: 402.18(M⁺ +1).

[1045] 실시예 48

[1046] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(2-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1047] 아데닌(0.443g, 3.28 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산칼륨(0.453g, 3.28 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 68(0.600g, 1.64 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 두 회전 장애이성질체의 혼합물로 이루어진 담황색 고체로서 수득하였다(0.082g, 수율 24%). MP: 245-248°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ [8.49(s), 8.39(s), 1H], [8.05(s), 7.91(s), 1H], 7.92(m, 1H), 7.81(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.36(m, 4H), [5.69(q, J = 7.2 Hz), 5.64(q, J = 7.2 Hz), 1H], 1.96(d, J = 7.1Hz), 1.86(d, J = 7.2 Hz), 3H]. 질량: 419.82(M⁺).

[1048] 실시예 49

[1049] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-3-(3,5-다이플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1050] 아데닌(0.370g, 2.73 mmol)의 DMF(8ml) 용액에, 탄산칼륨(0.378g, 2.73 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 72(0.500g, 1.36 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.121g, 수율 21%). MP: 267-269°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.02(s, 1H), 8.01(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85(t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30(t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23(s, 2H), 7.11(d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.70(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.1Hz, 3H). 질량: 419.82(M⁺).

[1051] 실시예 50

[1052] 2-(1-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1053] 아데닌(0.370g, 2.73 mmol)의 DMF(8ml) 용액에, 탄산칼륨(0.378g, 2.73 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반

하였다. 이 혼합물에 중간체 75(0.500g, 1.36 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.150g, 수율 26%). MP: 252-255°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82(dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.72(td, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 7.51(q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 5H), 5.70(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.89(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 420.03(M⁺).

[1054] **실시예 51**

[1055] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1056] 중간체 58(0.484g, 2.01 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.345g, 2.50 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.350g, 1.00 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.302g, 수율 59%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.07(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.02(dt, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31(br s, 1H), 7.19(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10(t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07(dt, J = 8.6, 4.0 Hz, 2H), 6.90(br s, 2H), 6.05(q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 1.90(d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1057] **실시예 51a**

[1058] **2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1059] 실시예 51(0.150g, 0.290 mmol)의 다이클로로메탄(25ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.5ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희색 고체로서 수득하였다(0.110g, 수율 75%). MP: 282-285°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.69(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.86(dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.34(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.06-6.84(m, 6H), 6.03(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.89(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 493.95(M⁺).

[1060] **실시예 52**

[1061] **2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1062] 중간체 58(0.765g, 3.17 mmol)의 DMF(7ml) 용액에, 탄산칼륨(0.548g, 3.96 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 5(0.500g, 1.58 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.280g, 수율 37%). MP: 111-115°C. ¹H-NMR (8 ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 58.23(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.77(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49-7.31(m, 8H), 7.20(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 7.04(dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.80(s, 3H). 질량: 475.89(M⁺).

[1063] **실시예 53**

[1064] **2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1065] 실시예 52(0.150g, 0.315 mmol)의 다이클로로메탄(30ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.5ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다.

미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 27%). MP: 154-158°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.69(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.49(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 6H), 7.03(d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 5.49(s, 2H). 질량: 462.03(M⁺1).

[1066] **실시예 54**

[1067] **2-((4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1068] 중간체 58(0.278g, 1.15 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.363g, 2.62 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 77(0.350g, 1.05 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.220g, 수율 40%). MP: 175-178°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.45(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39(m, 1H), 7.18-7.08(m, 5H), 7.04(dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 3.80(s, 3H). 질량: 493.81(M⁺).

[1069] **실시예 55**

[1070] **2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1071] 실시예 54(0.200g, 0.383 mmol)의 다이클로로메탄(30ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 2.0ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.070g, 수율 36%). MP: 280-283°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.69(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.06(dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.17(m, 2H), 7.11(dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.86(dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.53(s, 2H). 질량: 479.88(M⁺).

[1072] **실시예 56**

[1073] **(R)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1074] 중간체 65(1.00g, 4.34 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, 트라이에틸아민(1.8ml, 13.02 mmol)에 이어서 N-Boc-D-알라닌(0.986g, 5.21 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(3.3g, 8.68 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(1.70g)를 수득하였다. 이 중간체(0.8g)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.410g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.41g, 1.52 mmol)의 tert-부탄올(7ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.53ml, 3.04 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.242g, 1.21 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.130g, 수율 21%). MP: 274-276°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.14-8.01(m, 4H), 8.11(s, 1H), 7.81(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.25-7.19(m, 3H), 5.18(br m, 1H), 1.56(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 402.04(M⁺1).

- [1075] **실시예 57**
- [1076] **(S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**
- [1077] 중간체 50(2.50g, 10.85 mmol)의 다이클로로메탄(25ml) 용액에, 트라이에틸아민(4.5ml, 32.57 mmol)에 이어서 N-Boc-1-알라닌(2.46g, 13.03 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(8.25g, 21.71 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(1.45g)를 수득하였다. 이 중간체(1.40g)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.4ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.850g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.450g, 1.52 mmol)의 tert-뷰탄올(7ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.55ml, 3.17 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.194g, 1.27 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.100g, 수율 15%). MP: 196-198°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.95(s, 1H), 8.11-(m, 3H), 7.69(m, 3H), 7.42(m, 5H), 5.20(br m, 1H), 1.54(d, J = 6.7 Hz, 3H). 질량: 402.18(M⁺ +1).
- [1078] **실시예 57a**
- [1079] **2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**
- [1080] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.404g, 5.36 mmol)의 DMF(28ml) 용액에, 탄산칼륨(1.85g, 13.4 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 5(2.11g, 6.70 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(1.10g, 수율 41%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.18(s, 1H), 8.06(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.50(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.41-7.30(m, 6H), 5.44(s, 2H).
- [1081] **실시예 57b**
- [1082] **2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**
- [1083] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(6.0g, 23 mmol)의 DMF(110ml) 용액에, 탄산칼륨(7.94g, 57.2 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 29(9.5g, 28.76 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(2.0g, 수율 17%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.12(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.91(m, 1H), 7.68(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60(dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.36(m, 3H), 7.18(m, 2H), 5.93(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.1 Hz, 3H).
- [1084] **실시예 57c**
- [1085] **2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1086] 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.30g, 5.299 mmol)의 DMF(23ml) 용액에, 탄산칼륨(1.80g, 13.24 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(2.3g, 6.62 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.800g, 수율 24%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.04(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.86(dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.09(dt, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88(m,

1H), 5.93(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.83(d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1087]

실시예 57d

[1088]

2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온

[1090]

*3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.0g, 3.01 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.5ml, 6.02 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 90(1.3g, 5.11 mmol)을 첨가하고 16시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.351g, 수율 23%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.17(s, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.55(dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.39-7.28(m, 5H), 5.44(s, 2H).

[1091]

실시예 57e

[1092]

2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온

[1093]

3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(12.8g, 49.03 mmol)의 DMF(50ml) 용액에, 탄산세슘(18.7g, 57.62 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 57(10g, 28.81 mmol)을 첨가하고 17시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(3.8g, 수율 25%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.02(s, 1H), 7.72(m, 3H), 7.28(m, 3H), 7.09(br s, 2H), 5.86(q, = 7.1 Hz, 1H), 1.82(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1094]

실시예 57f

[1095]

2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1096]

3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(10.9g, 41.90 mmol)의 DMF(45ml) 용액에, 탄산세슘(16.0g, 49.30 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 75(9.0g, 24.65 mmol)를 첨가하고 17시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(3.2g, 수율 24%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.01(s, 1H), 7.81-7.69(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.08(dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.88(br s, 2H), 5.93(q, J = 7.0 Hz, 1H) 1.83(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1097]

실시예 57g

[1098]

2-(1-(4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1099]

3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.44g, 5.52 mmol)의 DMF(20ml) 용액에, 탄산칼륨(0.763g, 5.52 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 46(1.0g, 2.76 mmol)을 첨가하고 17시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.440g, 수율 29%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.87(m, 1H) 7.68 (d, = 8.5 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.09(dt, = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 5.72(, J = 7.5 Hz, 1H), 2.42(퀸테트, J = 7.4 Hz, 2H), 0.75(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1100]

실시예 58

[1101]

2-((4-아미노-3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온

[1102] 실시예 57a(0.250g, 0.50 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 3-피리디닐보론산(0.080g, 0.65 mmol) 및 탄산나트륨(0.264g, 2.5 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐 포스핀 팔라듐(0.109g, 0.095 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 13%). MP: 253-255°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.78(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.65(dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.00(td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.43(m, 3H), 7.37-7.30(m, 5H), 7.12(br s, 2H), 5.54(s, 2H). 질량: 447.19(M⁺ +1).

[1103] **실시예 59**

[1104] **2-((4-아미노-3-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1105] 실시예 57a(0.180g, 0.363 mmol)의 THF(5ml) 용액에, 프로파길 알코올(0.051g, 0.436 mmol), 다이아이소프로필아민(0.31ml, 1.81mmol), 요오드화구리(I)(7mg, 0.036 mmol) 및 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.042g, 0.0363 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시키고, 4시간 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 아세트산 에틸로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.118g, 수율 77%). MP: 171-173°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.50(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.40-7.33(m, 6H), 5.43(s, 2H), 4.33(d, J = 6.1Hz, 2H). 질량: 423.88(M⁺).

[1106] **실시예 60**

[1107] **2-((4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1109] *실시예 57a(0.500g, 1.00 mmol)의 DMF(7ml), 에탄올(4ml) 및 물(4ml) 용액에, N-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(0.445g, 1.51 mmol) 및 탄산나트륨(0.534g, 5.04 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.229g, 0.198 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.131g, 수율 29%). MP: 235-237°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.20(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.76(m, 1H), 7.49(dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 6H), 5.45(s, 2H). 질량: 436.20(M⁺ +1).

[1111] ***실시예 61**

[1112] **2-((4-아미노-3-(3-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1113] 실시예 57a(0.250g, 0.50 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 3-하이드록시메틸페닐보론산(0.115g, 0.757 mmol) 및 탄산나트륨(0.267g, 2.53 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.115g, 0.099 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.116g, 수율 44%). MP: 219-223°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.23(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(m, 3H), 7.44(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.31(m, 6H), 5.52(s, 2H), 5.27(t, J = 5.8 Hz, 1H),

4.57(d, J = 5.7 Hz, 2H). 질량: 476.31(M⁺).

[1114] **실시예 62**

[1115] **2-((4-아미노-3-(1H-인다졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1116] 실시예 57a(0.500g, 1.00 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 4-인다졸보론산 피나콜 에스터(0.491g, 2.00 mmol) 및 탄산나트륨(0.533g, 5.02 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.229g, 0.197 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 8%). MP: 248-252℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.24(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.63(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.32(m, 10H), 7.14(br s, 1H), 5.56(s, 1H). 질량: 486.04(M⁺).

[1117] **실시예 63**

[1118] **2-((4-아미노-3-(3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1119] 중간체 78(0.150g, 0.654 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.180g, 1.30 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 5(0.413g, 1.30 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.130g, 수율 43%). MP: 244-247℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.23(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.49-7.17(m, 10H), 5.52(s, 2H). 질량: 463.92(M⁺).

[1120] **실시예 64**

[1121] **2-((4-아미노-3-(3-하이드록시프로필)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1122] 실시예 59(0.170g, 0.401 mmol)의 메탄올(4ml) 용액에, 차콜 1 상의 팔라듐(10%, 0.050g)을 첨가하고 5kg/cm²에서 48시간 수소첨가시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 메탄올로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.072g, 수율 42%). MP: 182-184℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.11(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76(m, 1H), 7.49(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39-7.20(m, 8H), 4.62(t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.45(q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78(m, 2H). 질량: 427.87(M⁺).

[1123] **실시예 65**

[1124] **N-(3-(4-아미노-1-((4-옥소-3-페닐-4H-크로멘-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐)아세트아마이드**

[1125] 실시예 57a(0.250g, 0.50 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 3-아세트아마이드도페닐 보론산(0.116g, 0.65 mmol) 및 탄산나트륨(0.264g, 2.50 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.109g, 0.095 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 23%). MP: 122-123℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.13(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.77(m, 1H), 7.57-7.47(m, 3H), 7.48(m, 3H), 7.37-7.29(m, 6H), 5.52(s, 2H), 2.05(s, 3H). 질량: 503.05(M⁺).

- [1126] **실시예 66**
- [1127] : 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [1128] 중간체 79(0.150g, 0.58 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.160g, 1.16 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 5(0.366g, 1.16 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.120g, 수율 42%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.23(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77(m, 1H), 7.49(dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 5H), 6.98(m, 2H), 6.96(dt, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.81(s, 3H).
- [1129] **실시예 66a**
- [1130] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [1131] 실시예 66(0.100g, 0.202 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.0ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.035g, 수율 36%). MP: 260-262°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.16(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 7.50(dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 5H), 6.86(t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82(dt, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65(td, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 5.50(s, 2H). 질량: 480.02(M⁺).
- [1132] **실시예 67**
- [1133] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1135] *중간체 79(0.150g, 0.58 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.160g, 1.16 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 77(0.366g, 1.16 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.120g, 수율 42%). MP: 115-117°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.06(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.39(q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18(m, 3H), 6.97(m, 3H), 5.54(s, 2H), 3.82(s, 3H). 질량: 511.80(M⁺).
- [1136] **실시예 68**
- [1137] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1138] 실시예 67(0.080g, 0.156 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 0.8ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.035g, 수율 45%). MP: 235-237°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.17(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.06(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.38(q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.07(m, 3H), 6.84(t, J = 1.7Hz, 1H), 6.81(td, J = 79.3, 2.1 Hz, 1H), 6.66(td, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.53(s, 2H). 질량: 497.87(M⁺).

[1139] **실시예 69**

[1140] **2-(1-(4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1141] 실시예 57b(0.400g, 0.78 mmol)의 DMF(8ml), 에탄올(4ml) 및 물(4ml) 용액에, N-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(0.344g, 1.17 mmol) 및 탄산나트륨(0.413g, 3.9 mmol)을 첨가하고, 이 계를 30분간 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.171g, 0.148 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.070g, 수율 19%). MP: 214-217℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.20(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.03(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.82(m, 2H), 7.61(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), (m, 3H), 7.31-6.87(m, 5H), 5.92(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.87(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 449.852(M⁺).

[1142] **실시예 70**

[1143] **2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1144] 실시예 57b(0.500g, 0.98 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(4ml) 및 물(4ml) 용액에, 6-인다졸보론산 피나콜 에스터(0.478g, 1.96 mmol) 및 탄산나트륨(0.519g, 4.90 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.214g, 0.185 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 10%). MP: 176-178℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.18(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(dt, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.16(m, 5H), 6.01(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.92(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 500.04(M⁺).

[1145] **실시예 71**

[1146] **2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1147] 실시예 57b(0.500g, 0.981 mmol)의 THF(14ml) 용액에, 2-메틸-3-뷰틴-2-올(0.1ml, 1.178 mmol), 다이아이소프로필아민(0.70ml, 4.90 mmol), 요오드화구리(I)(18.6mg, 0.098 mmol) 및 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.113g, 0.098 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시키고, 4시간 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고 아세트산 에틸로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.311g, 수율 68%). MP: 109-113℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05(m, 3H), 7.83(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.11(m, 4H), 5.84(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.74(s, 1H), 1.82(d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46(s, 6H). 질량: 466.09(M⁺).

[1148] **실시예 72**

[1149] **2-(1-(4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1150] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(5.3ml), 에탄올(2.7ml) 및 물(2.7ml) 용액에, N-Boc-피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(0.334g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.401g, 3.79 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.172g, 0.149 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼

크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 11%). MP: 223-226°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.22(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.85(m, 2H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.07-6.93(m, 3H), 5.92(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.87(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 467.84(M⁺).

[1151] **실시예 73**

[1152] **(S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1153] 중간체 59(2.0g, 9.42 mmol)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이에틸아민(3.9ml, 28.26 mmol)에 이어서 N-Boc-알라닌(1.90g, 10.42 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(6.6g, 17.37 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(1.70g)를 수득하였다. 이 중간체(1.7g)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.641g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.30g, 1.05 mmol)의 tert-부탄올(6ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.36ml, 2.17 mmol) 및 6-브로모퓨린(0.168g, 0.847 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.041g, 수율 10%). MP: 135-138°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.95(s, 1H), 8.15(t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25(m, 3H), 5.19(br m, 1H), 1.56(d, J = 6.9 Hz, 3H). 질량: 384.12(M⁺+1).

[1154] **실시예 74**

[1155] **(S)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1156] 중간체 73(2.0g, 8.05 mmol)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이에틸아민(3.3ml, 24.17 mmol)에 이어서 N-Boc-1-알라닌(1.82g, 9.66 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(6.12g, 16.11 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(2.15g)를 수득하였다. 이 중간체(2.1g)의 다이클로로메탄(20ml) 용액에, 트라이플루오로아세트산(4ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(0.700g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.450g, 1.49 mmol)의 tert-부탄올(7ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.52ml, 2.98 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.184g, 1.194 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.060g, 수율 12%). MP: 203-206°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.15(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.70(m, 3H), 7.49(q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24(m, 3H), 5.18(br m, 1H), 1.55(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 420.17(M⁺+1).

[1157] **실시예 75**

[1158] **2-((4-아미노-3-(1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1159] 실시예 57a(0.700g, 1.40 mmol)의 DMF(7ml), 에탄올(3.2ml) 및 물(3.2ml) 용액에, 6-인다졸보로산 피나콜 에스터(0.687g, 2.81 mmol) 및 탄산나트륨(0.745g, 7.03 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.320g, 0.277 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나

트럼 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.020g, 수율 3%). MP: 140-143°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.18(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.06(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.78(m, 2H), 7.49-7.30(m, 7H), 6.89(q, J = 7.7 Hz, 1H), 5.53(s, 2H). 질량: 485.76(M⁺1).

[1160] **실시예 76**

[1161] : 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1162] 중간체 79(0.160g, 0.617 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.171g, 1.16 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.429g, 1.23 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.160g, 수율 49%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53(dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.31(br s, 1H), 7.07(dt, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97(m, 5H), 6.03(q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1163] **실시예 76a**

[1164] 2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1165] 실시예 76(0.160g, 0.304 mmol)의 다이클로로메탄(25ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.6ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 51%). MP: 271-273°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.17(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86(dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.05(dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.91(br s, 2H), 6.86(s, 1H), 6.79(d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66(td, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.05(q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 511.80(M⁺).

[1166] **실시예 77**

[1167] 2-(1-(4-아미노-3-(1H-인다졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1168] 실시예 57c(0.350g, 1.00 mmol)의 DMF(8ml), 에탄올(4ml) 및 물(4ml) 용액에, 4-인다졸보론산 피나콜 에스터(0.322g, 1.32 mmol) 및 탄산나트륨(0.349g, 3.3 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.150g, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.045g, 수율 13%). MP: 231-233°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.25(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.06(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.66(t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54(m, 2H), 7.33(t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.11-7.06(m, 3H), 6.07(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.94(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 517.96(M⁺).

[1169] **실시예 78**

[1170] 2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

- [1171] 실시예 57c(0.350g, 0.661 mmol)의 DMF(6ml), 에탄올(3ml) 및 물(3ml) 용액에, 3,5-다이메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(0.191g, 0.859 mmol) 및 탄산나트륨(0.350g, 3.30 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.150g, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.025g, 수율 7%). MP: 240-243℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.44(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(dt, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.33(br m, 1H), 7.12-6.95(m, 3H), 5.97(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.09(s, 6H), 1.86(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 495.84(M⁺).
- [1172] **실시예 79**
- [1173] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1174] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 3-메틸인다졸-6-보론산 피나콜 에스터 97(0.391g, 1.517 mmol) 및 탄산나트륨(0.401g, 3.79 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.172g, 0.149 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.095g, 수율 23%). MP: 214-217℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86(m, 2H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31(br s, 1H), 7.07(dt, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.93(m, 2H), 6.07(q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 532.03(M⁺+1).
- [1175] **실시예 80**
- [1176] **2-(1-(4-아미노-3-H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1177] 실시예 57c(0.500g, 0.758 mmol)의 DMF(4.5ml), 에탄올(2.3ml) 및 물(2.3ml) 용액에, 인다졸-6-보론산 피나콜 에스터(0.462g, 1.89 mmol) 및 탄산나트륨(0.502g, 4.74 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.215g, 0.186 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 16%). MP: 206-208℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39(dd, J = 8.2, 1.1Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.07(dt, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.92(br m, 2H), 6.06(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 517.96(M⁺).
- [1178] **실시예 81**
- [1179] **2-(1-(4-아미노-3-(2-(하이드록시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1180] 실시예 57c(0.300g, 0.568 mmol)의 DMF(3ml), 에탄올(1.5ml) 및 물(1.5ml) 용액에, 2-하이드록시메틸페닐보론산 (0.173g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.301 g, 2.844 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.129g, 0.112 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.090g, 수율 31%). MP: 185-189℃.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.66-7.35(m, 10H), 7.17(dt, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.01(q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.13(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.54(m, 2H), 1.87(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 508.16(M⁺).

[1181] **실시예 82**

[1182] **2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1183] 중간체 80(0.120g, 0.617 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.128g, 0.925 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.323g, 1.23 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.075g, 수율 31%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.07(s, 1H), 8.04(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.53(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.36(m, 2H), 7.16(m, 1H), 7.07(t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.03(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1184] **실시예 82a**

[1185] **2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1186] 실시예 82(0.075g, 0.142 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HaI 용액에 의해 반응중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담록색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 55%). MP: 241-244°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.20(dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05(m, 4H), 6.04(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 511.94(M⁺).

[1187] **실시예 83**

[1188] **2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시프로프-1-인일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1189] 실시예 57c(0.400g, 0.755 mmol)의 THF(10ml) 용액에, 프로파길 알코올(0.051g, 0.906 mmol), 다이아이소프로필 아민(0.53ml, 3.77 mmol), 요오드화구리(I)(14mg, 0.075 mmol) 및 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.087g, 0.075 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시키고, 4시간 가열 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 세라이트 패드를 통해서 여과시키고 아세트산 에틸로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.106g, 수율 23%). MP: 171-173°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 11.36(s, 1H), 8.19(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.70(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 7.07(t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99(m, 2H), 6.00(q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 1.97(d, J = 7.1 Hz, 1H). 질량: 456.08(M⁺).

[1190] **실시예 84**

[1191] **2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1192] 중간체 81(0.130g, 0.50 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산칼륨(0.139g, 1.00 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.350g, 1.00 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을

물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.163g, 수율 60%). MP: 222-224°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.06(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.28(m, 4H), 7.07(dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.05(q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 1.89(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 525.94(M⁺).

[1193] **실시예 85**

[1194] **2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1195] 실시예 84(0.100g, 0.190 mmol)의 다이클로로메탄(4ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담록색 고체로서 수득하였다(0.061g, 수율 63%). MP: 244-247°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.19(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.24(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09-6.91(m, 4H), 6.00(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 1H). 질량: 511.94(M⁺).

[1197] ***실시예 86**

[1198] **2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1199] 중간체 82(0.100g, 0.362 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산칼륨(0.100g, 0.725 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.252g, 0.725 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.132g, 수율 67%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.67(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.05-6.94(m, 4H), 6.03(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1200] **실시예 86a**

[1201] **2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1202] 실시예 86(0.100g, 0.184 mmol)의 다이클로로메탄(4ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 2.6ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담록색 고체로서 수득하였다(0.032g, 수율 33%). MP: 122-124°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.19(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.67(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.06-6.87(m, 6H), 6.03(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.1 Hz, 1H). 질량: 528.11(M⁺+1).

[1203] **실시예 87**

[1204] **2-(1-(4-아미노-3-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)**

-4H-크로멘-4-온

[1205] 중간체 83(0.200g, 0.677 mmol)의 DMF(8ml) 용액에, 탄산칼륨(0.187g, 1.354 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.472g, 1.354 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.058g, 수율 15%). MP: 155-157°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.04(dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.68-7.45(m, 8H), 7.28(br s, 1H), 7.03-6.91(m, 3H), 6.06(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 562.13(M⁺1).

[1206] **실시예 88**

[1207] **2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1208] 중간체 84(0.200g, 0.829 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산칼륨(0.229g, 1.658 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.576g, 1.658 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.180g, 수율 43%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.05 (m, 2H), 7.85(m, 1H), 7.68(dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.54(m, 3H), 7.28(br s, 1H), 7.09-6.90(m, 5H), 6.01(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 1.89(d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1209] **실시예 88a**

[1210] **2-(1-(4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1211] 실시예 88(0.150g, 0.295 mmol)의 다이클로로메탄(4ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 2.6ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.048g, 수율 33%). MP: 244-247°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.79(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28(br s, 1H), 7.06(t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91(d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91(br s, 2H), 6.00(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 492.69(M⁺-1).

[1212] **실시예 89**

[1213] **2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1214] 아데닌(0.243g, 1.80 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.248g, 1.80 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 77(0.300g, 0.900 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 23%). MP: 224-227°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.12(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.79(m, 1H), 7.55(m, 3H), 7.28-7.21(m, 5H), 5.36(s, 2H). 질량: 388.04(M⁺1).

[1215] **실시예 90**

[1216] **2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1217] 중간체 85(0.120g, 0.462 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.127g, 0.924 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간

교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.321g, 0.924 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 33%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.04 (d, J = 6.6Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66-7.49(m, 4H), 7.38(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.08-6.85(m, 5H), 5.99(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 1.87(d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1218] **실시예 90a**

[1219] **2-(1-(4-아미노-3-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1220] 실시예 90(0.080g, 0.152 mmol)의 다이클로로메탄(4ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 0.8ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.027g, 수율 35%). MP: 235-237°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.66(s, 1H), 8.04(d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.84(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.10(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96(br s, 2H), 6.79(m, 2H), 5.98(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 512.22(M⁺1).

[1221] **실시예 91**

[1222] **2-((4-아미노-3-(3-아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1223] 실시예 57a(0.400g, 0.804 mmol)의 DMF(10ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 용액에, 3-아세트아마이드페닐 보론산(0.187g, 1.045 mmol) 및 탄산나트륨(0.426g, 4.02 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스 트라이페닐포스핀(0.183g, 0.158 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 진한 에탄올(5ml)에 진한 HCl(0.5ml)을 첨가하고 2시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.140g, 수율 38%). MP: 157-159°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.06(dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.77(dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.49(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 5H), 7.17(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.71(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65(d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 5.34(s, 2H). 질량: 460.84(M⁺).

[1224] **실시예 92**

[1225] **2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-yl)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1226] 실시예 57a(0.462g, 0.930 mmol)의 DMF(6ml), 에탄올(3ml) 및 물(3ml) 용액에, N-Boc-3-메틸인다졸-6-보론산 피나콜 에스터 98(0.500g, 1.39 mmol) 및 탄산나트륨(0.295g, 2.79 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.057g, 0.046 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.120g, 수율 26%). MP: 2924-295°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.74(s, 1H), 8.24(s, 2H), 8.06(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.49(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 6H), 5.53(s, 2H), 2.51(s, 3H). 질량: 499.90(M⁺).

[1227] **실시예 93**

- [1228] **2-(1-(4-아미노-3-(2-아미노피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1229] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 2-아미노피리미딘-5-보론산(0.184g, 1.327 mmol) 및 탄산나트륨(0.351g, 3.318 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.151g, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.045g, 수율 14%). MP: 264-268℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.38(s, 2H), 8.05(s, 1H), 8.03(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.07-6.93(m, 5H), 5.99(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 494.86(M⁺).
- [1230] **실시예 94**
- [1231] **2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1232] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 6-인돌보론산 피나콜 에스터(0.213g, 1.327 mmol) 및 탄산나트륨(0.351g, 3.318 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.151g, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 15%). MP: 222-225℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.27(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.69(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.62(s, 1H), 7.53(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.06-6.89(m, 3H), 6.50(s, 1H), 6.04(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 516.84(M⁺).
- [1233] **실시예 95**
- [1234] **2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1235] 중간체 86(0.90g, 0.3262 mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산칼륨(0.090g, 0.653 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.227g, 0.653 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다(0.055g, 수율 31%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 7.29(br s, 1H), 7.25(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.08(dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.92(br s, 2H), 6.02(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 1.90(d, J = 7.1 Hz, 3H).
- [1236] **실시예 95a**
- [1237] **2-(1-(4-아미노-3-(4-클로로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1238] 실시예 95(0.055g, 0.1012 mmol)의 다이클로로메탄(4ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 0.5ml)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담록색 고체로서 수득하였다(0.025g, 수율 86%). MP: 134-136℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.50(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54(t, J

= 7.6 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29(br s, 1H), 7.21(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07-6.93(m, 4H), 6.07(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 527.76(M⁺).

[1239] **실시예 96**

[1240] **2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1241] 중간체 87(0.060g, 0.217 mmol)의 DMF(2ml) 용액에, 탄산칼륨(0.060g, 0.435 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.151g, 0.435 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 30%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆) 400 MHz): δ 8.05(s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.63(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55(m, 2H), 7.32(br s, 1H), 7.18(m, 2H), 7.00(d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.99(br s, 1H), 6.02(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 1.90(d, J = 7.1Hz, 3H).

[1242] **실시예 96a**

[1243] **2-(1-(4-아미노-3-(2-클로로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일) 에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1244] 실시예 96(0.030g, 0.055 mmol)의 다이클로로메탄(3ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 0.27ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 담록색 고체로서 수득하였다(0.018g, 수율 62%). MP: 192-195°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.95(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.65-7.49(m, 4H), 7.39(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.11(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97(dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 6.86(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.07(q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 527.90(M⁺).

[1245] **실시예 97**

[1246] **2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1247] 중간체 88(0.220g, 0.808 mmol)의 DMF(8ml) 용액에, 탄산칼륨(0.223g, 1.61 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.562g, 1.61 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.163g, 수율 60%). MP: 232-235°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.05(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.13-6.93(m, 6H), 6.01(q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80(s, 6H), 1.90(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 538.05(M⁺1).

[1248] **실시예 98**

[1249] **2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1250] 실시예 97(0.180g, 0.0335 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.8ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 회백색 연한 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 24%). MP: 193-195°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.27(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(br s, 1H), 7.05-6.86(m, 5H), 6.02(q, J =

7.0 Hz, 1H), 1.87(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 509.84(M⁺).

[1251] **실시예 99**

[1252] **2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1253] 실시예 57c(0.477g, 0.930 mmol)의 DMF(5.3ml), 에탄올(2.6ml) 및 물(2.6ml) 용액에, N-Boc-3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 98(0.500g, 1.395 mmol) 및 탄산나트륨(0.295g, 3.318 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.053g, 0.046 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.100g, 수율 20%). MP: 246-248℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.06(dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.18(m, 2H), 7.12(dt, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 2.51(s, 3H). 질량: 517.51(M⁺).

[1254] **실시예 100**

[1255] **2-(1-(4-아미노-3-(1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1256] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 5-인돌보론산 피나콜 에스터 (0.213g, 1.327 mmol) 및 탄산나트륨(0.351g, 3.318 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.151g, 0.130 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체(0.044g, 수율 13%)로서 수득하였다. MP: 197-199℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.30(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 7.44(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.09-6.94(m, 3H), 6.54(m, 1H), 6.05(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 516.91(M⁺).

[1257] **실시예 101**

[1258] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1259] 실시예 57c(0.400g, 0.757 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 3-메틸-5-인돌보론산 피나콜 에스터(0.292g, 1.136 mmol) 및 탄산나트륨(0.240g, 2.272 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 13%). MP: 171-173℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.96(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.08(dt, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.04(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 1.92(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 530.98 (M⁺).

[1260] **실시예 102**

[1261] **tert-부틸(5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)티오펜-2-일)메틸카바메이트**

[1262] 실시예 57c(0.300g, 0.566 mmol)의 다이옥산(4ml) 용액에, 2-N-Boc-아미노메틸티오펜-5-보론산(0.186g, 0.725 mmol) 및 아세트산칼륨(0.168g, 1.887 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포

스핀 팔라듐(0.052g, 0.045 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.070g, 수율 20%). ¹H-NMR (8 ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.65(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55(m, 3H), 7.32-7.22(m, 3H), 7.12(m, 2H), 6.98(d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.92(br s, 1H), 5.99(q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.29(d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.87(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1263] **실시예 102a**

[1264] **2-(1-(4-아미노-3-(5-(아미노메틸)티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1265] 실시예 102(0.070g, 0.114 mmol)의 다이클로로메탄(3ml) 용액에, TFA(0.1ml)를 질소 분위기 하에 첨가하고 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고 나서 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.030g, 수율 51%). MP: 275-278℃. ¹H-NMR (8 ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.66(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.09(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.05(dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.92(br s, 2H), 6.02(q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 1.87(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 513.27(M⁺).

[1266] **실시예 103**

[1267] **2-((4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1268] 실시예 57d(0.300g, 0.584 mmol)의 DMF(3ml), 에탄올(1.5ml) 및 물(1.5ml) 용액에, N-Boc-3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 98(0.314g, 0.877 mmol) 및 탄산나트륨(0.185g, 1.754 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.033g, 0.029 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.012g, 수율 4%). MP: 277-279℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.84(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74(dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.59(dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 6H), 6.54(s, 2H), 2.51(s, 3H). 질량: 518.17(M⁺).

[1269] **실시예 104**

[1270] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1271] 실시예 57b(0.350g, 0.684 mmol)의 DMF(3.5ml), 에탄올(1.7ml) 및 물(1.7ml) 용액에, 3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 97(0.353g, 1.369 mmol) 및 탄산나트륨(0.217g, 2.05 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.040g, 0.034 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.073g, 수율 21%). MP: 249-252℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.05(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36(dd, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.29(m, 3H), 7.15(br s, 2H), 6.01(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 1.92(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 514.18(M⁺).

[1272] **실시예 105**

- [1273] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**
- [1274] 실시예 57e(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 97(0.391g, 1.517 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.044g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.065g, 수율 15%). MP: 253-255℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.85(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.35(dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28(m, 3H), 7.14(br s, 2H), 6.00(q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 1.91(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 532.03(M⁺1).
- [1275] **실시예 106**
- [1276] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1277] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, N-Boc-3-메틸-5-인다졸보론산 피나콜 에스터(0.356g, 0.994 mmol) 및 탄산나트륨(0.210g, 0.98 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.038g, 0.033 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.050g, 수율 14%). MP: 254-256℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.79(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.69(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60-7.49(m, 3H), 7.29(br s, 1H), 7.07(dt, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.05(q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 532.03(M⁺1).
- [1278] **실시예 107**
- [1279] **N-(4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페닐) 아세트아마이드**
- [1280] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(3.5ml), 에탄올(1.75ml) 및 물(1.75ml) 용액에, 4-아세트아마이드페닐 보론산(0.237g, 1.32 mmol) 및 탄산나트륨(0.211g, 1.99 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스 트라이페닐포스핀(0.038g, 0.033 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 24%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.12(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.74(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58(m, 3H), 7.32(m, 1H), 7.06(dt, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.82(m, 2H), 6.02(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.06(s, 3H), 1.89(d, J = 7.1 Hz, 3H).
- [1281] **실시예 107a**
- [1282] **2-(1-(4-아미노-3-(4-아미노페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1283] 실시예 107(0.080g, 0.149 mmol)의 에탄올(5ml) 용액에, 진한 HCl(0.5ml)을 첨가하고 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.020g, 수율 27%). MP: 91-94℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.04(dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.67(d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.53(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29(m, 3H), 7.06(dt, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.91(br s, 1H), 6.68(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.00(q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 1.87(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 492.83(M⁺).

[1284] **실시예 108**

[1285] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1286] 실시예 57f(0.400g, 0.733 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, N-Boc-3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 98(0.393g, 1.099 mmol) 및 탄산나트륨(0.233g, 2.19 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.045g, 수율 11%). MP: 234-236℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 12.75(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.86-7.70(m, 4H), 7.61(s, 1H), 7.33(m, 2H), 7.06(dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.87(m, 2H), 6.07(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.91(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 549.95(M⁺).

[1287] **실시예 109**

[1288] **2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1289] 중간체 107(0.100g, 0.394 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산칼륨(0.109g, 0.789 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.217g, 0.789 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.085g, 수율 41%). MP: 238-241℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 Mhz): δ 8.04(s, 1H), 8.02(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.68(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.31(m, 3H), 7.05(t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90(m, 2H), 6.01(q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.60(t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.27(t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 질량: 520.00(M⁺).

[1290] **실시예 110**

[1291] **2-(1-(4-아미노-3-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1292] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, N-Boc-3-에틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 103(0.423g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.060g, 수율 15%). MP: 270-273℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 Mhz): δ 12.75(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.88(m, 2H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.53(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.07(dt, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.95(br s, 2H), 6.07(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.98(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.92(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34(t, J = 7.6 Hz, 3H), 질량: 546.04(M⁺).

[1293] **실시예 111**

[1294] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1295] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 3-메틸-6-인돌보론산 피나콜 에

스터 106(0.390g, 1.517 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 10%). MP: 269-272℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.91(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.05(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.53(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.06(dt, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.98(br s, 2H), 6.04(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 530.99(M⁺).

[1296] **실시예 112**

[1297] **2-(1-(4-아미노-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1298] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 2-메톡시피리미딘-5-보론산(0.233g, 1.517 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.200g, 수율 51%). MP: 224-227℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.72(s, 2H), 8.09(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.69(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.12-6.95(m, 5H), 6.03(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 509.99(M⁺).

[1299] **실시예 113**

[1300] **4-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)티오펜-2-카브알데하이드**

[1301] 실시예 57c(0.350g, 0.663 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 2-포르밀-4-티오펜보론산(0.155g, 0.995 mmol) 및 탄산나트륨(0.210g, 1.98 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.038g, 0.033 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.065g, 수율 19%). MP: 192-195℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.01(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.69(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.06(t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.04(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.89(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 511.95(M⁺).

[1302] **실시예 114**

[1303] **2-(1-(4-아미노-3-(5-(하이드록시메틸)티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1304] 실시예 57c(0.300g, 0.568 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 2-하이드록시메틸-4-티오펜보론산(0.133g, 0.853 mmol) 및 탄산나트륨(0.180g, 1.70 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.033g, 0.028 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.042g, 수율 14%). MP: 154-156℃.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.67(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.53(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.06(dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.98(br s, 2H), 6.02(q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.54(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68(d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 514.19(M⁺).

[1305] **실시예 115**

[1306] **2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1307] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, 중간체 109(0.407g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.274 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.025g, 수율 6%). MP: 154-156°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.34(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62(m, 2H), 7.53(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 3H), 7.05(dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.93(br s, 1H), 6.05(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 531.97(M⁺).

[1308] **실시예 116**

[1309] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)프로필)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1310] 실시예 57g(0.400g, 0.738 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, N-Boc-3-메틸-6-인다졸보론산 피나콜 에스터 98(0.397g, 1.108 mmol) 및 탄산나트륨(0.157g, 1.47 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.023g, 수율 6%). MP: 268-270°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86(m, 2H), 7.69(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.53(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.33(br s, 1H), 7.09(dt, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.90(br s, 2H), 5.85(t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 2.50(m, 2H), 0.82(t, J = 7.3 Hz, 3H). 질량: 545.96 (M⁺).

[1311] **실시예 117**

[1312] **2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인돌-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1313] 실시예 57b(0.290g, 0.583 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 3-메틸-6-인돌보론산 피나콜 에스터 106(0.299g, 1.163 mmol) 및 탄산나트륨(0.185g, 1.749 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.033g, 0.029 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.014g, 수율 5%). MP: 262-265°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.92(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 7.64(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.10(m, 7H), 5.97(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 1.91(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 512.99(M⁺).

[1314] **실시예 118**

- [1315] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온
- [1316] 아데닌(0.162g, 1.20 mmol)의 DMF(3.5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.165g, 1.20 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 90(0.200g, 0.600 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 17%). MP: 207-209°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.09(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.66(dt, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.45-7.40(m, 5H), 7.22(s, 2H), 5.34(s, 2H). 질량: 388.18(M⁺).
- [1317] 실시예 119
- [1318] 2-((6-아미노-9H-퓨린-9-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1319] 아데닌(0.153g, 1.13 mmol)의 DMF(3.5ml) 용액에, 탄산칼륨(0.156g, 1.13 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 92(0.200g, 0.567 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 녹색 고체로서 수득하였다(0.020g, 수율 9%). MP: 180-183°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.73-7.65(m, 2H), 7.62(dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.50(q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26(m, 5H), 5.36(s, 2H). 질량: 406.10(M⁺).
- [1320] 실시예 120
- [1321] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1322] 중간체 79(0.110g, 0.424 mmol)의 DMF(3ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.109g, 0.848 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 92(0.298g, 0.848 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.075g, 수율 33%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.20(s, 1H), 7.73-7.61(m, 3H), 7.38(q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17(m, 3H), 6.95(m, 3H), 5.55(s, 2H), 3.82(s, 3H). 질량: 515.93 (M⁺).
- [1323] 실시예 120a
- [1324] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1325] 실시예 120(0.075g, 0.140 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.0ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.023g, 수율 31%). MP: 127-129°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.18(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.74-7.61(m, 3H), 7.38(q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15(m, 3H), 6.84(s, 1H), 6.81(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65(d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.54(s, 2H). 질량: 515.54(M⁺).
- [1326] 실시예 121
- [1327] 2-(1-(4-아미노-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1328] 중간체 58(0.254g, 1.054 mmol)의 DMF(6ml) 용액에, 탄산칼륨(0.331g, 2.39 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간

교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 75(0.350g, 0.958 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.210g, 수율 42%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.07(s, 1H), 7.82(dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.18(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10(t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.92(m, 2H), 6.04(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 1.89(d, J = 7.1 Hz, 3H).

[1329] **실시예 121a**

[1330] **2-(1-(4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일) 에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1331] 실시예 121(0.180g, 0.324 mmol)의 다이클로로메탄(15ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.6ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희색 고체로서 수득하였다(0.045g, 수율 27%). MP: 193-196°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.74(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.83-7.70(m, 4H), 7.63(m, 1H), 7.35(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.12(m, 4H), 6.99(m, 2H), 6.08(q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.90(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 511.87(M⁺).

[1332] **실시예 122**

[1333] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1334] 중간체 73(3.0g, 12.03 mmol)의 다이클로로메탄(30ml), 트라이에틸아민(5.0ml, 36.11 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(2.53g, 14.44 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(9.15g, 24.07 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(4g)를 수득하였다. 이 중간체(4.0g)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(4ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(2.5g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.500g, 1.74 mmol)의 tert-부탄올(8ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.6ml, 2.94 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.268g, 1.74 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.090g, 수율 13%). MP: 229-232°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.97(s, 1H), 8.15(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 7.46(q, J = 6.4 Hz), 7.26-7.20(m, 3H), 4.60 (br s, 2H). 질량: 406.17 (M⁺+1).

[1335] **실시예 123**

[1336] **2-((9H-퓨린-6-일아미노)메틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1337] 중간체 50(3.0g, 13.03 mmol)의 다이클로로메탄(30ml) 용액에, 트라이에틸아민(5.4ml, 39.09 mmol)을 첨가하고 나서 N-Boc-글라이신(2.73g, 15.63 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(9.90g, 26.08 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본 중간체(2.5g)를 수득하였다. 이 중간체(2.5g)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(3ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(1.7g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(0.500g, 1.85 mmol)의 tert-부탄올(8ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.64ml, 3.71 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.286g, 1.85 mmol)을 첨가하고

24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.070g, 수율 10%). MP: 183-186°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.16(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.67(m, 2H), 7.45-7.35(m, 5H), 4.59 (br s, 2H). 질량: 388.25 (M⁺).

[1338] **실시예 124**

[1340] ***(R)-2-(1-(9H-퓨린-6-일아미노)에틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1341] 중간체 73(3.0g, 12.03 mmol)의 다이클로로메탄(30ml) 용액에, 트라이에틸아민(5.0ml, 36.11 mmol)에 이어서 N-Boc-D-알라닌(2.70g, 14.44 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 HATU(9.15g, 24.07 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 교반시켰다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 아이소플라본중간체(1.8g)를 수득하였다. 이 중간체(1.8g)의 용액에, 트라이플루오로아세트산(1.8ml)을 첨가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 아민 중간체(1.1g)를 수득하였다. 이 아민 중간체(1.0g, 3.31 mmol)의 tert-부탄올(20ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.15ml, 6.63 mmol) 및 6-클로로퓨린(0.384g, 2.48 mmol)을 첨가하고 24시간 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시켜, 물로 희석시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:아세트산 에틸을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 담갈색 고체로서 수득하였다(0.100g, 수율 7%). MP: 194-197°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 12.96(s, 1H), 8.14(m, 3H), 7.70(m, 3H), 7.49(q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25(m, 3H), 5.20(br s, 1H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 질량: 419.96 (M⁺).

[1342] **실시예 125**

[1343] **2-((4-아미노-3-(1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-6-플루오로-3-페닐-4H-크로멘-4-온**

[1344] 중간체 57d(0.400g, 0.77 mmol)의 DMF(5ml), 에탄올(2.5ml) 및 물(2.5ml) 용액에, N-Boc-피라졸-4-보론산 피라졸 에스터(0.344g, 1.16 mmol) 및 탄산나트륨(0.165g, 1.16 mmol)을 첨가하고, 이 계를 30분간 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.027g, 0.023 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.120g, 수율 34%). MP: 211-214°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.19(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73(dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.71(dt, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 7.40-7.20(m, 5H), 6.92(br s, 2H), 5.46(s, 2H). 질량: 454.26(M⁺).

[1345] **실시예 126**

[1346] **2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1347] 중간체 113(0.110g, 0.396 mmol)의 DMF(10ml) 용액에, 탄산세슘(0.258g, 0.792 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 36(0.275g, 0.792 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(0.122g, 수율 56%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.07(s, 1H), 8.04(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.68(dd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.56(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.30(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07(dt, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.04(q, J = 6.9 Hz, 1H),

3.97(s, 3H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1348] **실시예 126a**

[1349] **2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1350] 실시예 126(0.122g, 0.224 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 1.2ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.086g, 수율 72%). MP: 253-257°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 9.64(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.04(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.20(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06(dt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.98(br s, 2H), 6.00(q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 5530.14(M⁺+1).

[1351] **실시예 127**

[1352] **2-((4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1353] 중간체 113(0.080g, 0.288 mmol)의 DMF(3ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.074g, 0.577 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에, 중간체 92(0.203g, 0.577 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.109g, 수율 68%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.20(s, 1H), 7.73-7.52(m, 4H), 7.38(m, 1H), 7.30(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.07(m, 4H), 5.53(s, 2H), 3.96(s, 3H).

[1354] **실시예 127a**

[1355] **2-((4-아미노-3-(3,5-다이플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1356] 실시예 127(0.099g, 0.180 mmol)의 다이클로로메탄(10ml) 용액에, BBr₃(다이클로로메탄 중 1M, 0.00ml)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나서, 12시간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 반응 중지시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.022g, 수율 23%). MP: 274-278°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 10.20(s, 1H), δ 8.18(s, 1H), 7.72-7.60(m, 4H), 7.38(m, 1H), 7.20(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17-7.10(m, 4H), 5.51(s, 2H). 질량: 534.06(M⁺+1).

[1357] **실시예 128**

[1358] **(+)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1360] **실시예 129**

[1361] **(-)-2-(1-(4-아미노-3-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1362] 두 거울상 이성질체적으로 순수한 이성질체가 다이클로로메탄:아세트나이트릴:메탄올(90:08:02, v/v/v)을 이동상으로 이용하여 CHIRALPAK IA 칼럼(250×20mm; 5μ) 상에서 실시예 79로부터의 분취 카이럴 hp1c 분리기에 의해 얻어졌다.

[1363] (+)-이성질체: 회백색 고체, e.e. 99.68%. Rt: 5.55 min(CHIRALPAK IA, 전술한 바와 같은 조건). MP: 158-161

℃. $[\alpha]_D^{25}$ 196.56 (c = 0.40, CH₂Cl₂). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.07(dt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93(br s, 2H), 6.07(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 1.92(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 532.39(M⁺1).

[1364] (-)-이성질체: 회백색 고체, e.e.98.33%. Rt: 7.39 min(CHIRALPAK IA, 전술한 바와 같은 조건). MP: 157-160℃. $[\alpha]_D^{25}$ -191.54 (c=0.40, CH₂Cl₂). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.75(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.05(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.85(m, 2H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.07(dt, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.94(br s, 2H), 6.07(q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.51(s, 3H), 1.92(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 532.39(M⁺1).

[1365] **실시예 130**

[1367] *2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1368] 실시예 57c(100 mg, 0.190 mmol)의 DME(1ml) 및 물(0.5ml) 용액에, 3,5-다이메톡시페닐 보론산(0.209 mmol) 및 탄산나트륨(40 mg, 0.380 mmol)을 첨가하고, 이 계를 5분간 탈기시켰다. 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(27.8mg, 0.038 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고, 마이크로파 반응기에서 90℃에서 15분간 가열하였다. LC-MS 분석은 실시예 57c의 총 소비를 나타내었고, 이어서 아세트산 에틸(2ml) 및 물(0.5ml)을 첨가하였다. 두 상을 분리하고, 수상을 아세트산 에틸(1ml)에 의해 추출하였다. 유기층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후 증발시켜 건조시켰다. 잔사를, 용리액으로 2:1 비의 아세트산 에틸:석유에터의 혼합물을 이용하는 분취 TLC에 의해 정제시켜, 목적으로 하는 화합물을 수득하였다. 갈색 고체(23.4mg, 23%). MP: 224-227℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.04(m, 3H), 6.79(d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.56(t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.11(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 3.85(s, 6H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 537.8(M⁺).

[1369] **실시예 131**

[1370] 2-(1-(4-아미노-3-(4-메톡시-3,5-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1371] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3,5-다이메틸-4-메톡시페닐 보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(20mg, 20%). MP: 234-236℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30(s, 2H), 7.29(m, 1H), 7.02-6.95(m, 3H), 6.10(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 535.9(M⁺).

[1372] **실시예 132**

[1373] 2-(1-(4-아미노-3-(2-플루오로-5-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1374] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 2-플루오로-5-아이소프로폭시페닐 보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(50.6mg, 48%). MP: 198-201℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.21(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.47(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.34(m, 1H), 7.18(t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.07-6.96(m, 5H), 6.13(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.53(quintet, J = 6.0 Hz, 1H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35(d, J = 6.0 Hz, 6H). 질량: 553.8(M⁺).

- [1375] **실시예 133**
- [1376] **2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1377] 3,5-다이메톡시페닐 보론산(또는 보론산 피나콜 에스터)을 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(22mg, 22%). MP: 225-226°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.19(dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.19(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15(dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 4H), 6.09(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 4.31(s, 4H), 2.00(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 535.8(M+).
- [1378] **실시예 134**
- [1379] **2-(1-(4-아미노-3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1380] 3,5-다이메톡시페닐 보론산(또는 보론산 피나콜 에스터)을 1-벤질피라졸-4-보론산 피나콜 에스터(0.209 mmol)로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(35mg, 33%). MP: 140-142°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.67(m, 1H), 7.47(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.32(m, 7H), 6.98(m, 3H), 6.05(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 5.38(s, 2H), 1.98(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 557.8(M+).
- [1381] **실시예 135**
- [1382] **2-(1-(4-아미노-3-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1383] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 2-메틸피리딘-4-보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(30mg, 32%). MP: 266-268°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.68(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.49-7.32(m, 5H), 7.04-6.92(m, 3H), 6.13(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 2.67(s, 3H), 2.02(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 492.8(M+).
- [1384] **실시예 136**
- [1385] **2-(1-(4-아미노-3-(3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1386] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3,4-다이하이드로-2H-벤조[b][1,4]다이옥세핀-7-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(15mg, 14%). MP: 234-237°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.19(dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43(dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.30(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28(m, 2H), 7.23(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20(m, 3H), 6.10(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62(s, 2H), 4.31(d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.27(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.01(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 549.5(M+).
- [1387] **실시예 137**
- [1388] **2-(1-(4-아미노-3-(6-몰폴리노피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1389] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 6-몰폴리노피리딘-3-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(36mg, 34%). MP: 269-271°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.49(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.02-6.91(m, 3H), 6.77(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.86(t, J = 4.6 Hz, 4H),

3.61(t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 563.8(M+).

[1390]

실시예 138

[1391]

2-(1-(4-아미노-3-(다이벤조[b,d]퓨란-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1392]

3,5-다이메톡시페닐 보론산을 다이벤조[b,d]퓨란-4-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(52.6mg, 49%). MP: 238-240°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28(s, 1H), 8.23(d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.10(d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.03(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71(m, 2H), 7.54-7.49(m, 4H), 7.46(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34(m, 1H), 7.11(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06(m, 2H), 6.20(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 2.07(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 567.8(M+).

[1393]

실시예 139

[1394]

2-(1-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1395]

3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-페녹시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(61.9mg, 57%). MP: 218-220°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69(m, 3H), 7.42(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.32(m, 1H), 7.19-7.13(m, 3H), 7.08-6.92(m, 5H), 6.11(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 2.02(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 569.8(M+).

[1397]

***실시예 140**

[1398]

2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1399]

3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-(벤질옥시)-3-클로로페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(58mg, 49%). MP: 214-216°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.49-7.31(m, 9H), 7.12(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03(m, 2H), 6.94(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.10(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 5.24(s, 2H), 2.00(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 618.8(M+).

[1400]

실시예 141

[1401]

2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1402]

3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-클로로-4-아이소프로폭시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(52.8mg, 49%). MP: 198-200°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.42(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03-6.91(m, 3H), 6.12(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.67(quintet, J = 6.2 Hz, 1H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.44(d, J = 6.0 Hz, 6H). 질량: 570.8(M+).

[1403]

실시예 142

[1404]

2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온

[1405]

3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-(다이메틸아미노)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(60mg, 60%). MP: 218-220°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.23(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.48(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.05(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 4H), 6.83(dd, J = 8.7, 2.1 Hz,

1H), 6.11(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.52(s, 2H), 3.01(s, 6H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 520.8(M+).

- [1406] **실시예 143**
- [1407] **2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시-3-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1408] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-에톡시-3-플루오로페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(47.5mg, 46%). MP: 216-218°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.49-7.35(m, 5H), 7.13(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07(m, 3H), 6.10(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 4.19(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52(t, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 539.8(M+). MS 데이터
- [1409] **실시예 144**
- [1410] **2-(1-(4-아미노-3-(4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1411] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-아이소프로폭시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(23.2mg, 23%). MP: 224-226°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.58(dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.04-6.98(m, 5H), 6.12(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.65 (quintet, J = 6.1 Hz, 1H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.38(d, J = 6.0 Hz, 6H). 질량: 535.8(M+).
- [1412] **실시예 145**
- [1413] **2-(1-(4-아미노-3-(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1414] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-(트라이플루오로메톡시)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(46.6mg, 48%). MP: 224-226°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70(m, 1H), 7.48(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.40(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33(m, 1H), 7.04(m, 2H), 6.93(d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.12(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 2.02(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 561.8(M+).
- [1415] **실시예 146**
- [1416] **2-(1-(3-(4-아세틸페닐)-4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1417] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-아세틸페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(20mg, 20%). MP: 218-221°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70(m, 1H), 7.48(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04-6.92(m, 3H), 6.13(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 2.67(s, 3H), 2.03(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 519.8(M+).
- [1418] **실시예 147**
- [1419] **2-(1-(4-아미노-3-(4-(벤질옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1420] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-(벤질옥시)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(68.2mg, 61%). MP: 176-178°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.22(dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48-7.23(m, 11H),

7.12-6.92(m, 4H), 6.12(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 5.16(s, 2H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 583.9(M+).

[1421] **실시예 148**

[1422] **2-(1-(4-아미노-3-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1423] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(12.6mg, 13%). MP: 214-217°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.21(dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.54-7.48(m, 3H), 7.41(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.02-6.95(m, 3H), 6.84(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.02(s, 6H), 2.01(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 520.89(M+).

[1424] **실시예 149**

[1425] **2-(1-(4-아미노-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1426] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-(메틸설포닐)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(48.9mg, 46%). MP: 259-262°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.27(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.14(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69(m, 1H), 7.47(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43(dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.03-6.90(m, 3H), 6.16(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 3.12(s, 3H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 555.8(M+).

[1427] **실시예 150**

[1428] **2-(1-(4-아미노-3-(3-에톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1429] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-에톡시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(42.6mg, 43%). MP: 162-165°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.15(m, 2H), 7.38(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18(m, 3H), 7.11(m, 3H), 6.95(m, 4H), 6.04(q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.63(s, 2H), 4.03(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95(d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.39(t, J = 7.2 Hz, 3H). 질량 521.8(M+).

[1430] **실시예 151**

[1431] **2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1432] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 벤조[b]티오펜-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(25mg, 24%). MP: 242-245°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.30-8.20(m, 2H), 7.91(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.50-7.25(m, 5H), 7.07(m, 3H), 6.12(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 2.04(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 533.8(M+).

[1433] **실시예 152**

[1434] **2-(1-(4-아미노-3-(5-클로로티오펜-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1435] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 5-클로로티오펜-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(14.5mg, 15%). MP: 226-229°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25(s, 1H), 8.21(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.48(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.34(m, 1H), 7.16(dt, J = 3.8 Hz, 1H), 7.04(m, 3H), 6.96(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.08(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.62(s, 2H), 2.00(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 517.88(M+)

- [1436] **실시예 153**
- [1437] **2-(1-(4-아미노-3-(3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1438] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3,5-다이메틸아이소옥사졸-4-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(23.1mg, 24%). MP: 218-222°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.27(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.42(m, 3H), 7.11-6.99(m, 3H), 6.12(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.99(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 496.9(M+).
- [1439] **실시예 154**
- [1440] **2-(1-(4-아미노-3-(3-프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1441] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-프로폭시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(65.4mg, 64%). MP: 178-182°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48-7.38(m, 3H), 7.31(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.04-6.93(m, 4H), 6.13(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 4.00(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.86(m, 2H), 1.07(t, J = 7.4 Hz, 3H). 질량: 535.8(M+).
- [1442] **실시예 155**
- [1443] **2-(1-(4-아미노-3-(퓨란-2-일)-1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1444] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 퓨란-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(24.6mg, 28%). MP: 234-236°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.19(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.59(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 6.99-6.96(m, 4H), 6.61(q, J = 1.7 Hz, 1H), 6.07(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.99(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 467.9(M+).
- [1445] **실시예 156**
- [1446] **2-(1-(4-아미노-3-(4-에톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1447] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 4-에톡시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(53.4mg, 54%). MP: 229-232°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.22(s, 1H), 8.22(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.59(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 7.06(m, 5H), 6.11(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62(s, 2H), 4.11(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02(d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48(t, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 521.9(M+).
- [1448] **실시예 157**
- [1449] **2-(1-(4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1450] 3,5-다이메톡시페닐 보론산(또는 보론산 피나콜 에스터)을 3-클로로-4-메톡시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(30mg, 29%). MP: 246-249°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.55(dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.09(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04(m, 2H), 6.93(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12(q, J = 7.3 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 3.98(s, 3H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 541.8(M+).
- [1451] **실시예 158**
- [1452] **2-(1-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로**

페닐)-4H-크로멘-4-온

- [1453] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(23mg, 22%). MP: 218-221°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.49(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.30(m, 4H), 7.14(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.91(m, 3H), 6.12(q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 4.66(quintet, J = 6.2 Hz, 1H), 2.00(d, J = 7.1 Hz, 3H) 1.42(d, J = 6.1 Hz, 6H). 질량: 553.8(M+).
- [1454] **실시예 159**
- [1455] **2-(1-(4-아미노-3-(6-플루오로피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1456] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 6-플루오로피리딘-3-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(56.6mg, 60%). MP: 203-206°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.57(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.16(dt, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.47(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34(m, 1H), 7.15(dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.04(m, 2H), 6.93(d, = 7.8 Hz, 1H), 6.13(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H). -질량: 496.9(M+).
- [1457] **실시예 160**
- [1458] **2-(1-(4-아미노-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1459] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 피리미딘-5-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(34mg, 37%). MP: 207-211°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 9.35(s, 1H), 9.11(s, 2H), 8.32(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.06(m, 2H), 6.95(d, = 9.9 Hz, 1H), 6.15(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 2.03(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 479.9(M+).
- [1460] **실시예 161**
- [1461] **2-(1-(4-아미노-3-(3-(메톡시메틸)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1462] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-(메톡시메틸)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(60.5mg, 61%). MP: 167-170°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.27(m, 2H), 7.69-7.23(m, 8H), 7.04-6.94(m, 3H), 6.12(q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.48(s, 3H), 2.02(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 521.9(M+).
- [1463] **실시예 162**
- [1464] **2-(1-(4-아미노-3-(6-하이드록시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**
- [1465] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 6-하이드록시나프탈렌-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(32mg, 31%). MP: 281-285°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.22(dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.81(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.05(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.16(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 2.05(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 543.8(M+).
- [1466] **실시예 163**

- [1467] 2-(1-(4-아미노-3-(3-아이소프로폭시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1468] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-아이소프로폭시페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 회백색 고체(65mg, 64%). MP: 153-157°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.04-6.93(m, 4H), 6.11(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.63(quintet, J = 6.1 Hz, 1H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37(d, J = 6.1 Hz, 6H). 질량: 535.9(M⁺).
- [1469] 실시예 164
- [1470] 2-(1-(4-아미노-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1471] 3,5-다이메톡시페닐 보론산(혹은 보론산 피나콜 에스터)을 1-메틸-1H-피라졸-4-일보론산 피나콜 에스터(0.209 mmol)로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 황색 반고체(30mg, 33%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.21(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.00-6.93(m, 3H), 6.06(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.54(d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 2.01(d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 481.9(M⁺).
- [1472] 실시예 165
- [1473] 6-플루오로-3-(3-플루오로페닐)-2-(1-(4-메톡시페닐아미노)에틸)-4H-크로멘-4-온
- [1474] 4-메톡시아닐린(0.201g, 1.637 mmol)의 DMF(5ml) 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.158g, 1.22 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 75(0.300g, 0.818 mmol)를 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 아세트산 에틸 1:석유에터를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.105g, 수율 31%). MP: 152-156°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): δ 7.73-7.66(m, 3H), 7.58(q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.34(d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.72(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.22(q, J = 6.9Hz, 1H), 3.56(s, 3H), 1.55(d, J = 6.8 Hz, 3H). 질량: 408.27(M⁺1).
- [1475] 실시예 166
- [1476] 2-(1-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1477] 6-클로로-7-데아자퓨린(0.100g, 0.651 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산세슘(0.424g, 1.302 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.452g, 1.302 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.105g, 수율 38%). MP: 71-75°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53(s, 1H), 8.21(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.61(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.17-7.06(m, 3H), 6.69(d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.14(q, J = 7.2Hz, 1H), 1.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 420.10 (M⁺).
- [1478] 실시예 167
- [1479] 2-(1-(4-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온
- [1480] 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(0.100g, 0.711 mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산세슘(0.463g, 1.422 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.495g, 1.422 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해

정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 27%). MP: 173-176°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃ 400 MHz): δ 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.68(m, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.32(m, 2H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 3H), 6.20(q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H). 질량: 419.96(M⁺1).

[1481] **실시예 168**

[1482] **2-(1-(4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1483] 4-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(0.100g, 0.745 mmol)의 DMF(3ml) 용액에, 탄산세슘(0.485g, 1.49 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.517g, 1.49 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다(0.040g, 수율 13%). MP: 197-201°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 8.19(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.66(m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.327m, 1H), 7.03(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.05(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 419.87(M⁺1).

[1484] **실시예 169**

[1485] **2-(1-(4-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-5일)에틸)-3-(플루오로페닐)-4H-크로멘**

[1486] 4-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘(0.100g, 0.653 mmol)의 DMF(4ml) 용액에, 탄산세슘(0.425g, 1.30 mmol)을 첨가하고 실온에서 10분간 교반하였다. 이 혼합물에 중간체 36(0.455g, 1.30 mmol)을 첨가하고 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 희석하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(0.080g, 수율 29%). MP: 166-168°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66(s, 1H), 8.24(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30(m, 2H), 7.09 (dt, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 6.50(q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 419.89(M⁺).

[1487] **실시예 170**

[1488] **2-(1-(4-아미노-3-(1,3-다이메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1489] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 중간체 115(0.309g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔라듐(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(0.071g, 수율 17%). MP: 270-272°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.69(d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.53(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03-6.95(m, 3H), 6.06(q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.92(d, J = 7.0 Hz, 3H). 질량: 546.24(M⁺1).

[1490] **실시예 171**

[1491] **2-(1-(4-아미노-3-(2,3-다이메틸-2H-인다졸-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1492] 실시예 57c(0.400g, 0.758 mmol)의 DMF(4ml), 에탄올(2ml) 및 물(2ml) 용액에, 중간체 116(0.309g, 1.137 mmol) 및 탄산나트륨(0.241g, 2.27 mmol)을 첨가하고 이 계를 30분 동안 탈기시켰다. 테트라키스 트라이페닐포스핀 팔

라뎀(0.043g, 0.037 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 여과시키고, 농축시키고 나서, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을, 메탄올:다이클로로메탄을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.100g, 수율 24%). MP: 269-274℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.08(s, 1H), 8.04(d, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.86(m, 2H), 7.68(d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.53(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.07-6.84(m, 3H), 6.06(q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.92(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 546.03(M⁺ + 1).

[1493] **실시예 172**

[1494] **2-(1-(4-아미노-3-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-yl)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1495] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 6-메톡시나프탈렌-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(44.2mg, 42%). MP: 285-287℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.91(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76(dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.50(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.06-6.95(m, 3H), 6.16(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.96(s, 3H), 2.05(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 558.3(M⁺ + 1).

[1496] **실시예 173**

[1497] **2-(1-(4-아미노-3-(벤조[b]티오펜-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-yl)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1498] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 벤조[b]티오펜-3-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(22.4mg, 22%). MP: 226-229℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28(s, 1H), 8.23(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.01(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.70(m, 1H), 7.48-7.37(m, 6H), 7.11-6.99(m, 2H), 6.19(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 2.05(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 534.3(M⁺ + 1).

[1499] **실시예 174**

[1500] **2-(1-(4-아미노-3-(2,4-다이메톡시피리미딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-yl)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1501] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 2,4-다이메톡시피리미딘-5-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(28.2mg, 26%). MP: 286-290℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.50(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.05-6.75(m, 4H), 6.14(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.21(q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52(t, J = 6.9 Hz, 3H). 질량: 572.3(M⁺ + 1).

[1502] **실시예 175**

[1503] **2-(1-(4-아미노-3-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-yl)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1504] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 6-메톡시나프탈렌-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(28.2mg, 26%). MP: 286-290℃. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.50(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42(dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.05-6.75(m, 4H), 6.14(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.21(q, J = 6.9 Hz,

2H), 2.04(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52(t, J = 6.9 Hz, 3H). 질량: 572.3(M⁺+1).

[1505] **실시예 176**

[1506] **3-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-사이클로프로필벤즈아마이드**

[1507] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-(사이클로프로필카바모일)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 적갈색 고체(47mg, 44%). MP: 127-132°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.21(dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.47(m, 4H), 7.42(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.03-6.93(m, 3H), 6.32(s, 1H), 6.13(q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 2.95(m, 1H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89(m, 2H), 0.66(m, 2H). 질량: 561.3(M⁺+1).

[1508] **실시예 177**

[1509] **2-(1-(4-아미노-3-(3-(몰폴린-4-카보닐)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1510] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-(몰폴린-4-카보닐)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(30mg, 26%). MP: 104-106°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25(s, 1H), 8.22(dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.32(m, 9H), 7.01(m, 2H), 6.12(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.78-3.55(m, 8H), 2.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 591.3(M⁺+1).

[1511] **실시예 178**

[1512] **2-(1-(4-아미노-3-(3-(다이플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에틸)-3-(3-플루오로페닐)-4H-크로멘-4-온**

[1513] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 3-(다이플루오로메톡시)페닐보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 갈색 고체(56mg, 54%). MP: 176-179°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 8.26(s, 1H), 8.22(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.55-7.32(m, 7H), 7.05-6.93(m, 3H), 6.12(q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 2.02(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 544.3(M⁺+1).

[1514] **실시예 179**

[1515] **5-(4-아미노-1-(1-(3-(3-플루오로페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-일)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)퓨란-2-카브알데하이드**

[1516] 3,5-다이메톡시페닐 보론산을 5-포르밀퓨란-2-일보론산(0.209 mmol)으로 교체한 이외에는 실시예 130에 대해서 위에서 제공된 절차에 따라서 화합물을 제조하였다. 황색 고체(25mg, 27%). MP: 215-217°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 300 MHz): δ 9.65(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.21(dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.45(m, 3H), 7.32(m, 1H), 7.17(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.04(m, 3H), 6.10(q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.99(d, J = 7.1 Hz, 3H). 질량: 496.3(M⁺+1).

[1517] **생물학적 검정**

[1518] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 많은 약리학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염에 대해 수행될 수 있었던 약리학적 검정을 이하에 예시한다.

[1519] 검정 1: PI3키나제 키나제 효소 활성의 형광 측정

[1520] 포스포이노시타이드 3 키나제(PI3K)는 수개의 주된 세포 과정의 조절에서 중요한 역할을 하는 지질 키나제의 한 부류에 속한다. PI3K는 포스포이노시톨의 3-하이드록시 위치를 인산화할 수 있는 능력이 있으므로 하류 신호화 이벤트에 연루된 제2메신저를 생성한다. 균질 시간 분해 형광(homogenous time resolved fluorescence: HTRF) 검정은 α, β, γ 혹은 δ 등과 같은 PI3K 동중체에 의한 포스포티다이노시톨 4,5-바이포스페이트(PIP2)의 인

산화의 결과로서 형성된 3,4,5-트라이포스페이트(PIP3)의 검출을 허용한다.

- [1521] α , β , γ 혹은 δ 에 대한 PI3K 동종체 활성은 변형에 의한 PI3K 인간 HTRF(상표명) 검정 키트(밀리포어, 미국 매사추세츠주의 빌레리카시에 소재)를 이용해서 측정하였다. 모든 인큐베이션은 실온에서 수행하였다. 요약하면, 0.5 μ l의 40X 억제제(100% DMSO 중) 혹은 100% DMSO를, 효소와 혼합되거나 혼합되지 않은 14.5 μ l의 1X 반응 버퍼 /PIP2(10mM MgCl₂, 5mM DTT, 1.38 μ M PIP2)를 수용하는 384-웰 흑색판(그리너 바이오-원(Greiner Bio-one), 노스캐롤라이나의 먼로시에 소재)의 각 웰에 첨가하고, 10분간 인큐베이션하였다. 초기 인큐베이션 후, 5 μ l/웰의 400 μ M ATP를 첨가하고, 추가로 30분 동안 인큐베이션하였다. 5 μ l/웰 정지액(stop solution)(밀리포어, 미국 매사추세츠주의 빌레리카시에 소재)을 가함으로써 반응을 종결시켰다. 이어서 5 μ l의 검출 믹스(밀리포어, 미국 매사추세츠주의 빌레리카시에 소재)를 각 웰에 첨가하고 어두운 곳에서 6 내지 18시간 인큐베이션하였다. 400 μ sec의 적분 시간에 여기 파장 337nm, 발광 파장 665nm 및 620nm에서 마이크로플레이트 판독기(microplate reader)(BMG Labtech., 독일) 상에서 HTRF 비를 측정하였다. 데이터는 IC₅₀ 결정을 위하여 그라프패드 프리즘(Graphpad Prism)(그라프패드 소프트웨어(Graphpad software): 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 분석하였다. 블랭크 및 효소 대조군에 대한 값에 의거해서 억제 퍼센트를 산출하였다. 그 결과는 이하에 표 2 및 3에 제공되어 있다.
- [1522] 검정 2: 동종체 특이 세포-기반 검정에 있어서의 PI3K δ 의 선택성
- [1523] PI3K δ 를 향한 테스트 화합물의 특이성은 이하에 개략 설명된 바와 같은 동종체-특이 세포 기반 검정을 이용해서 확인될 수 있다:
- [1524] **PI3K α** : NIH-3T3 세포를 6-웰 조직 배양판 내에 0.5 $\times 10^6$ 세포/웰의 농도로 파종하고 하룻밤 인큐베이션하였다. 완전 배지를 그 다음날 혈청-무첨가 배지로 교체하고, 목적으로 하는 농도의 화합물을 첨가하였다. 15분 후, 20 ng/ml PDGF를 첨가하고, 추가로 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 용혈시키고 웨스턴 블로팅에 의해 AKT 인산화를 측정하였다. pAKT 밴드의 강도는 액틴에 의거해서 정규화하고, 데이터는 그라프패드 프리즘(그라프패드 소프트웨어: 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 분석하였으며, 따라서 대조군과 비교되는 테스트 화합물에 기인한 억제%를 산출하였다.
- [1525] **PI3K β** : NIH-3T3 세포를 6-웰 조직 배양판 내에 0.5 $\times 10^6$ 세포/웰의 농도로 파종하고 하룻밤 인큐베이션하였다. 완전 배지를 그 다음날 혈청-무첨가 배지로 교체하고, 목적으로 하는 농도의 화합물을 첨가하였다. 15분 후, 5 μ M LPA를 첨가하고, 추가로 5분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 용혈시키고 웨스턴 블로팅에 의해 AKT 인산화를 측정하였다. pAKT 밴드의 강도는 액틴에 의거해서 정규화하고, 데이터는 그라프패드 프리즘(그라프패드 소프트웨어: 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 분석하였으며, 따라서 대조군과 비교되는 테스트 화합물에 기인한 억제%를 산출하였다.
- [1526] **PI3K γ** : RAW 세포를 6-웰 조직 배양판 내에 1 $\times 10^6$ 세포/웰의 농도로 파종하고 하룻밤 인큐베이션하였다. 완전 배지를 그 다음날 혈청-무첨가 배지로 교체하고, 목적으로 하는 농도의 화합물을 첨가하였다. 15분 후, 50 ng/ml c5a를 첨가하고, 추가로 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 용혈시키고 웨스턴 블로팅에 의해 AKT 인산화를 측정하였다. pAKT 밴드의 강도는 액틴에 의거해서 정규화하고, 데이터는 그라프패드 프리즘(그라프패드 소프트웨어: 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 분석하였으며, 따라서 대조군과 비교되는 테스트 화합물에 기인한 억제%를 산출하였다.
- [1527] **PI3K δ** : PI3K δ 를 향한 화합물 특이성은 IgM-유래 B 세포 증식 검정에서 결정하였다. 요약하면, T-세포는 양의 RBC를 이용해서 인간 전혈로부터 리세팅하였고 B-세포는 피콜-하이팩트 구배(Ficoll-Hypaque gradient) 상에서 분리하였다. 정제된 B-세포는 96-웰 조직 배양판 내에 0.1 $\times 10^6$ 세포/웰의 농도로 파종하였고, 30분 동안 테스트 화합물의 목적으로 하는 농도로 인큐베이션하였다. 세포는 5 μ g/ml 정제된 염소의 항인간 IgM로 자극시켰다. 성장은 3-[4,5-다이메틸티아졸-2-일]-2,5-다이페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 염료 환원 시험을 이용해서 0시간(테스트 화합물의 첨가 전) 및 테스트 화합물의 첨가 후 48시간째에 검정하였다. 흡광도는 450nm의 파장에서 플루오스타 옵티마(Fluostar Optima)(BMG Labtech, 독일) 상에서 판독하였다. 데이터는 그라프패드 프리즘(그라프패드 소프트웨어: 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 분석하였고, 따라서 대조군과 비교한 테스트 화합물로 인한 억제%가 산출되었다.
- [1528] 1 μ M에서 테스트된 경우 본 발명의 화합물은 Pi3k α 동종체의 어떠한 유의한 억제도 보이지 않았다.

[1529] [표 2]

P110 δ / Pi3K δ					
화합물	억제 % (1 μM)	IC 50 nM	화합물	억제 % (1 μM)	IC 50 nM
실시예 1	+	A	실시예 40	++	-
실시예 2a	-	-	실시예 41	++	-
실시예 3	+	-	실시예 42	++	A
실시예 4a	+	-	실시예 43	+	-
실시예 5	-	-	실시예 44	++	-
실시예 6	+	-	실시예 45	+	-
실시예 7	+	-	실시예 46	+	-
실시예 8	-	-	실시예 47	++	A
실시예 9	+	-	실시예 48	+	-
실시예 10	-	-	실시예 49	+	-
실시예 11	+	-	실시예 50	++	-
실시예 12	+	-	실시예 51a	++	A
실시예 13	+	-	실시예 52	+	
실시예 14	+	-	실시예 53	++	A
실시예 15	+	-	실시예 54	+	-
실시예 16	+	-	실시예 55	++	A

[1530]

P110 δ / PI3K δ					
화합물	억제 % (1 μM)	IC 50 nM	화합물	억제 % (1 μM)	IC 50 nM
실시예 17a	-	-	실시예 56	+	-
실시예 18a	+	-	실시예 57	++	A
실시예 19	-	-	실시예 58	+	-
실시예 20	+	-	실시예 59	++	B
실시예 21	+	-	실시예 60	++	A
실시예 22	+	-	실시예 61	+	-
실시예 23	++	A	실시예 62	+	-
실시예 24	+	-	실시예 63	+	-
실시예 25	+	-	실시예 64	+	-
실시예 26	+	-	실시예 65	+	-
실시예 27	+	-	실시예 66a	++	A
실시예 28	+	-	실시예 67	+	-
실시예 29	+	-	실시예 68	++	A
실시예 30	+	-	실시예 69	++	-
실시예 31	++	B	실시예 70	++	-
실시예 32	++	A	실시예 71	+	-
실시예 33	+	-	실시예 72	++	A
실시예 34	++	-	실시예 73	++	-
실시예 35	+	-	실시예 74	++	A
실시예 36	+	-	실시예 75	++	-
실시예 37	+	-	실시예 76a	++	-
실시예 38	+	-	실시예 77	++	-
실시예 39	+	-			

+는 1 μM에서 50 억제% 미만이고; ++는 1 μM에서 100 억제% 미만 50 억제% 초과이며;
 A는 250nM 미만의 IC 50값을 나타내고; B는 250 내지 500nM의 IC 50값을 나타내며;
 C는 500nM 초과 IC 50값을 나타냄.

[1531]

[1532] [표 2 계속]

P110 δ / PI3K δ					
화합물	억제 % *	IC 50 nM	화합물	억제 % *	IC 50 nM
실시예 78	+	-	실시예 131	+	
실시예 79	++	A	실시예 132	+	
실시예 80	+	-	실시예 133	+	
실시예 81	+	-	실시예 134	+	
실시예 82	++	-	실시예 135	+	
실시예 83	++	-	실시예 136	+	
실시예 84	++	A	실시예 137	+	
실시예 85	++	-	실시예 138	-	
실시예 86a	++	-	실시예 139	+	
실시예 87	++		실시예 140	+	
실시예 88a	++	A	실시예 141	++	A
실시예 89	+		실시예 142	+	
실시예 90	+		실시예 143	+	
실시예 91	+		실시예 144	++	A
실시예 92	++		실시예 145	+	
실시예 93	++		실시예 146	++	
실시예 94	++		실시예 147	+	
실시예 95a	++	A	실시예 148	++	
실시예 96a	++		실시예 149	+	
실시예 97	++		실시예 150	+	

[1533]

P110 δ / Pi3K δ					
화합물	억제 % *	IC 50 nM	화합물	억제 % *	IC 50 nM
실시예 98	++	A	실시예 151	++	A
실시예 99	++	A	실시예 152	+	
실시예 100	++		실시예 153	+	
실시예 101	+		실시예 154	+	
실시예 102a	+		실시예 155	++	
실시예 103	++	A	실시예 156	+	
실시예 104	++	A	실시예 157	+	
실시예 105	++	A	실시예 158	++	A
실시예 106	+		실시예 159	+	
실시예 107a	+		실시예 160	+	
실시예 108	++	A	실시예 161	+	
실시예 109	++		실시예 162	++	
실시예 110	++		실시예 163	+	
실시예 111	++		실시예 164	+	
실시예 112	+		실시예 165	+	
실시예 113	++		실시예 166	+	
실시예 114	++		실시예 167	+	
실시예 115	++	A	실시예 168	+	
실시예 116	++	-	실시예 169	+	
실시예 117	++		실시예 170	++	
실시예 118	+		실시예 171	+	
실시예 119	+		실시예 172	+	
실시예 120a	++		실시예 173	++	
실시예 121a	++		실시예 174	-	

[1534]

P110 δ / PI3K δ					
화합물	억제 % *	IC 50 nM	화합물	억제 % *	IC 50 nM
실시예 122	+		실시예 175	-	
실시예 123	+		실시예 176	+	
실시예 124	+		실시예 177	+	
실시예 125	+		실시예 178	++	
실시예 126a	+		실시예 179	++	
실시예 127a	+				
실시예 128	-	A			
실시예 129	-	C			
실시예 130	+				

+는 1 μM에서 50 억제% 미만이고; ++는 1 μM에서 100 억제% 미만 50 억제% 초과이며; A는 250nM 미만의 IC 50값을 나타내고; B는 250 내지 500nM의 IC 50값을 나타내며; C는 500nM 초과 IC 50값을 나타내고; * @ 0.3 μM.

[1535]

[1536]

[표 3]

화합물	억제 % (1 μM)			화합물	억제 % (1 μM)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
실시예 1	+	+	-	실시예 46	-	-	-
실시예 2	-	-	-	실시예 47	+	++	++
실시예 3	-	-	-	실시예 48	-	-	-
실시예 4	-	-	-	실시예 49	-	-	-
실시예 5	-	-	-	실시예 50	-	-	-
실시예 6	-	-	-	실시예 51	+	+++	+
실시예 7	-	-	-	실시예 52	-	-	-
실시예 8	-	-	-	실시예 53	+	+++	+
실시예 9	-	-	-	실시예 54	-	-	-
실시예 10	+	+	-	실시예 55	+	+	+++

[1537]

화합물	억제 % (1 μM)			화합물	억제 % (1 μM)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
실시예 11	-	-	-	실시예 56	-	-	-
실시예 12	-	-	-	실시예 57	+	++	-
실시예 13	-	-	-	실시예 58	-	-	-
실시예 14	-	-	-	실시예 59	-	-	-
실시예 15	-	-	-	실시예 60	-	-	-
실시예 16	-	-	-	실시예 61	-	-	-
실시예 17	-	+	-	실시예 62	-	-	-
실시예 18	-	-	-	실시예 63	-	-	-
실시예 19	-	-	-	실시예 64	-	-	-
실시예 20	-	-	-	실시예 65	-	-	-
실시예 21	-	-	-	실시예 66	-	-	-
실시예 22	-	-	-	실시예 67	-	-	-
실시예 23	+	+	-	실시예 68	+	++	+
실시예 24	-	-	-	실시예 69	-	-	-
실시예 25	-	-	-	실시예 70	-	-	-
실시예 26	-	-	-	실시예 71	-	-	-
실시예 27	-	-	-	실시예 72	-	-	-
실시예 28	-	-	-	실시예 73	-	-	-
실시예 29	-	-	-	실시예 74	-	++	++
실시예 30	-	-	-	실시예 75	-	-	-
실시예 31	-	-	-	실시예 76	-	-	-
실시예 32	+	+	+	실시예 77	-	-	-
실시예 33	-	-	-	실시예 78	-	-	-
실시예 34	-	-	-	실시예 79	+	++	++

[1538]

화합물	억제 % (1 μM)			화합물	억제 % (1 μM)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
실시예 35	-	-	-	실시예 80	-	-	-
실시예 36	-	-	-	실시예 81	-	-	-
실시예 37	-	-	-	실시예 82	-	-	-
실시예 38	-	-	-	실시예 83	-	-	-
실시예 39	-	-	-	실시예 84	+	+	-
실시예 40	-	-	-	실시예 85	++	++	-
실시예 41	-	-	-	실시예 86			
실시예 42	+	++	+	실시예 87			
실시예 43	-	-	-	실시예 88			
실시예 44	-	-	-	실시예 89			
실시예 45	-	-	-	실시예 90			
실시예 91				실시예 128	+	±	++
실시예 92				실시예 129	-	++	-
실시예 93				실시예 130	+	+	-
실시예 94				실시예 131	++	+	-
실시예 95				실시예 132			
실시예 96				실시예 133	+	+++	-
실시예 97				실시예 134	-	++	-
실시예 98				실시예 135	-	++	-
실시예 99				실시예 136	-	++	-
실시예 100				실시예 137	-	++	-
실시예 101				실시예 138	-	++	-
실시예 102				실시예 139	-	++	++

[1539]

화합물	억제 % (1 μM)			화합물	억제 % (1 μM)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
실시예 103				실시예 140	-	++	++
실시예 104				실시예 141	-	++	+++
실시예 105	-	+++	+++	실시예 142	-	++	+
실시예 106	-	+	++	실시예 143	-	++	+
실시예 107				실시예 144	-	+++	-
실시예 108	-	++	+++	실시예 145	-	++	-
실시예 109	+	+	++	실시예 146		+	-
실시예 110	-	+	+++	실시예 147		++	-
실시예 111	+	+	+++	실시예 148		+++	-
실시예 112	+	+	-	실시예 149		++	-
실시예 113	-	+	-	실시예 150		++	
실시예 114	-	+	-	실시예 151		++	
실시예 115	+	+	-	실시예 152		+	
실시예 116	+	+	-	실시예 153		+	
실시예 117	-	+	-	실시예 154		+	
실시예 118	+	++	-	실시예 155		+	
실시예 119	+	+	-	실시예 156		++	
실시예 120	+	+	-	실시예 157		-	
실시예 121				실시예 158			
실시예 122	-	+++	-	실시예 159			
실시예 123	-	+	-	실시예 160			
실시예 124	+	+	-	실시예 161			
실시예 125	+	+	-	실시예 162			
실시예 126	-	+	-	실시예 163			

[1540]

화합물	억제 % (1 μM)			화합물	억제 % (1 μM)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
실시예 127	-	+++	-	실시예 164			
실시예 165				실시예 166			
실시예 167				실시예 168			
실시예 169				실시예 170			
실시예 171				실시예 172			
실시예 173				실시예 174			
실시예 175				실시예 176			
실시예 177				실시예 178			
실시예 179							
+는 1 μM에서 25 억제% 미만이고; ++는 1 μM에서 50 억제% 미만 25 억제% 초과이며; +++는 1 μM에서 100 억제% 미만 50 억제% 초과이다							

[1541]

[1542] **검정 3: 백혈병 세포주에서의 시험관내 세포 증식 검정**

[1543] 성장 억제 검정은 10% FBS 보충 배지를 이용해서 수행하였다. 세포를 96-웰 플레이트 내에 5000 내지 20,000 세포/웰의 농도로 파종하였다. 0.01 내지 1000nM 범위의 농도에서의 테스트 화합물을 24시간 후에 첨가하였다. 성장은 3-[4,5-다이메틸티아졸-2-일]-2,5-다이페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 염료 환원 시험을 이용해서 0시간(테스트 화합물의 첨가 전) 및 테스트 화합물의 첨가 후 48시간째에 검정하였다. 흡광도는 450 nm의 파장에서 플루오스타 옵티마(BMG Labtech, 독일) 상에서 판독하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘을 이용해서 분석하였고, 대조군과 비교한 테스트 화합물로 인한 억제%가 산출되었다. 본 발명의 예시적인 화합물은, THP-1; DLBCL; HL-60; MDA-MB-468; RPMI8226 및 TOLEDO 세포주 내에서 1 μM에서 테스트된 경우, 20 내지 80 억제%를 나타내었다.

[1544] **검정 4: 백혈병 세포주에서의 세포독성의 측정**

[1545] 테스트 화합물의 세포독성은 몇몇 최소 변형으로 제작사의 지시에 따라 락테이트 데하이드로게나제 검정 키트 (Cayman Chemicals, 미시건주 소재)를 이용해서 측정하였다. 요약하면, 완전 RPMI-1640 배지에서의 20,000 세포/웰을 96-웰 조직 배양관에 파종하고, 37°C, 5% CO₂에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 억제제를 이 웰에 목적으로 하는 농도로 세차례 첨가하였다. 독소루비신 및/또는 1% Triton-X를 양성 대조군으로서 이용하였다. 48시간 후, 배지를 제거하고 비색분석법으로 락테이트 데하이드로게나제에 대해서 검정(즉, 분석)하였다. 광학 밀도는 490 nm에서 마이크로플레이트 판독기(BMG Labtech., 독일) 상에서 측정하였다. 데이터는 그래프패드 프리즘 (그래프패드 소프트웨어: 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)를 이용해서 분석하였다.

[1546] 결과: 본 발명의 예시적인 화합물은 10 μM에서 테스트된 경우 비독성인 것으로 판정되었다.

[1547] **검정 5: 인간 전혈로부터의 호염기구 내의 PI3Kδ 신호화의 억제**

[1548] 항FcεR1 유래 CD63 발현의 변경에 의해 명백해진 호염기구 내의 PI3Kδ 신호화는 Flow2CAST(등록상표) 키트 (Buhlmann Laboratories, 스위스)를 이용해서 결정된 유용한 약역학적 마커이다. 요약하면, 다음과 같은 단계들을 포함한다:

- [1549] ■ 정맥천자관(venipuncture tube)을 수회 역전시킴으로써 항응고 혈액 샘플을 혼합한다.
- [1550] ■ 유세포분석(Flow Cytometry) 측정에 적합한 신선하고도 발연원이 없는 3.5ml 폴리프로필렌 혹은 폴리스타이렌 튜브를 준비한다.
- [1551] ■ 각 튜브에 환자의 전혈 49μl를 가한다.
- [1552] ■ 할당된 튜브에 10% DMSO(백그라운드) 혹은 화합물(10% DMSO) 1μl를 첨가하고 부드럽게 혼합한다. 실온에서 15분간 인큐베이션한다.

- [1553] ■ 각 튜브에 자극 버퍼(Stimulation buffer)(백그라운드) 혹은 항FcεRI Ab 50μl를 피펫으로 가한다.
- [1554] ■ 각 튜브에 자극 버퍼 100μl를 가한다.
- [1555] ■ 부드럽게 혼합한다. 각 튜브에 20μl 염색 시약(FITC-CD63와 PE-CCR3의 1:1 믹스)을 가한다.
- [1557] *■ 부드럽게 혼합하고, 튜브를 덮고, 수조 내 37°C에서 15분간 인큐베이션한다(인큐베이터를 이용해서 덜 효율적인 열 전달로 인해 보다 긴 인큐베이션 시간인 약 10분이 소요될 것이다).
- [1558] ■ 각 튜브에 예열(18 내지 28°C)된 세포용해 시약(Lysing Reagent) 2ml를 첨가하고, 부드럽게 혼합한다.
- [1559] ■ 18 내지 28°C에서 5 내지 10분간 인큐베이션한다.
- [1560] ■ 500×g에서 5분간 각 튜브를 원심분리시킨다.
- [1561] ■ 압지(blotting paper)를 이용해서 상청액을 따라버린다.
- [1562] ■ 세정 버퍼 300 내지 800μl를 이용해서 세포 펠릿을 재현탁시킨다.
- [1563] ■ 부드럽게 와류교반하고, 동일한 날 안에 유세포 분석기 상의 데이터를 획득한다.
- [1564] ■ 통과된 호염기구 모집단(gated basophil population) 내의 CD63 양성 세포 퍼센트는 상이한 치료군에서 측정되어야 하고, 이들은 비히클 대조군으로 정규화되어야 한다.
- [1565] **검정 6: 백혈병 세포주에서의 세포사멸의 억제**
- [1566] 백혈구 세포에서의 세포사멸은 다음에 요약된 바와 같이 인시투 카스파제 3 키트(in-situ Caspase 3 kit)(밀리포어, 미국)를 이용해서 측정하였다:
- [1567] ■ 6 웰 플레이트에 1×10^6 세포/웰의 밀도로 백혈구 세포를 파종한다.
- [1568] ■ 목적으로 하는 농도에서 테스트 화합물/DMSO를 가한다.
- [1569] ■ 5% CO₂ 인큐베이터 내에서 37°C에서 24시간 상기 판을 인큐베이션한다.
- [1570] ■ 2ml 원심튜브에 세포를 화수한다
- [1571] ■ 새로이 준비된 5X FLICA 시약 1.6μl를 첨가하고 튜브를 약간 흔들어(flicking) 세포를 혼합한다.
- [1572] ■ 5% CO₂ 하에 37°C에서 1시간 동안 튜브를 인큐베이션한다.
- [1573] ■ 각 튜브에 1X 세척 버퍼 2ml를 첨가하고 혼합한다.
- [1575] *■ 실온에서 5분간 $400 \times g$에서 세포를 원심분리한다.
- [1576] ■ 상청액을 주의해서 제거하고 따라버리고, 세포 펠릿을 부드럽게 와류교반하여 세포-대-세포 응집물(cell-to-cell clumping)을 모두 파괴시킨다.
- [1577] ■ 세포 펠릿을 1X 세척 버퍼 300ul에 재현탁시킨다.
- [1578] ■ 흑색 마이크로적정관의 두 웰의 각각 내에 각 세포 현탁액 100μl를 넣는다. 기포 생성을 피한다.
- [1579] ■ 여기 파장 490nm, 발광 파장 520 nm를 이용해서 각 파이크로웰의 흡광도를 판독한다.
- [1580] ■ 대조 블랭크와 비교한 형광 증가에 의해 나타난 카스파제-3 활성의 증가 퍼센트를 산출한다.
- [1581] 본 명세서에서는 특정 실시형태들을 참조하여 본 발명을 설명하였지만, 이들 실시형태는 본 발명의 원리와 응용을 단지 예시하는 것임을 이해할 필요가 있다. 따라서, 이러한 예시적인 실시형태들에 많은 변형이 실시될 수 있고, 전술한 바와 같은 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어나는 일없이 기타 구성도 고안될 수 있음을 이해할 필요가 있다. 또, 첨부된 특허청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고, 따라서 이들 특허청구범위 내의 방법과 구조들 및 그들의 등가물도 커버되도록 의도되어 있다.

[1582] 본 출원에 인용된 모든 간행물 및 특허 및/또는 특허출원은, 각 개별적인 공보 혹은 특허 출원이 구체적으로 또한 개별적으로 참조로 본 명세서에 포함되도록 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 참조로 본 명세서에 포함된다.