



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월26일
(11) 등록번호 10-1311757
(24) 등록일자 2013년09월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 211/86 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7010134
(22) 출원일자(국제) 2006년09월28일
심사청구일자 2011년08월12일
(85) 번역문제출일자 2008년04월28일
(65) 공개번호 10-2008-0057318
(43) 공개일자 2008년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/038181
(87) 국제공개번호 WO 2007/041362
국제공개일자 2007년04월12일
(30) 우선권주장
60/722,796 2005년09월30일 미국(US)
60/836,886 2006년08월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP0278742 A2
EP0192783 A1
전체 청구항 수 : 총 23 항

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
마차쥬스키, 티모시, 디.
미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박
스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스
인코포레이티드 내
샤퍼, 신시아, 엠.
미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박
스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스
인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
송봉식, 정삼영

심사관 : 정명주

(54) 발명의 명칭 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-D] 피리미딘-5-온

(57) 요약

2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물들, 그것들의 입체이성질체, 호변체, 이것의 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그가 개시되고; 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 단독 또는 적어도 하나의 추가의 치료제와의 조합을 포함한다. 또한, 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 단독 또는 적어도 하나의 추가의 치료제와의 조합을 세포 증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계 질환의 예방 또는 치료에서 사용하는 방법이 개시된다.

(72) 발명자

맥브라이드, 크리스토퍼

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

안토니오스-맥크레아, 윌리엄

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

더간, 브랜든, 엠.

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

레빈, 배리, 에이치.

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

시아, 이

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

맥켄나, 마우린

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

왕, 엑스. 마이클

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

멘덴홀, 크리스

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

주, 야신

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

공, 바오칭

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

구, 단

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

둘란, 존

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

투린스키, 존

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

브린너, 크리스틴

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

가오, 젠하이

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

푼, 다니엘

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

바르산티, 폴, 에이.

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

린, 샤오둥

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

코스테일스, 아브란

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

리코, 엘리스

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

브래미어, 나탄

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

픽, 테레사

미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

웬호웨, 폴, 에이.

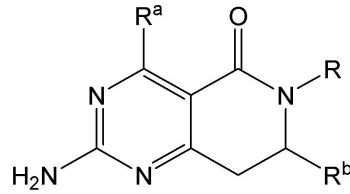
미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피. 오. 박스 8097노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

(화학식 I)



상기식에서, R^a는 수소, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

상기식에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택되고;

상기식에서, R^b는 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 피리딜, 치환된 또는 비치환된 피리미디닐, 치환된 또는 비치환된 피라지닐, 치환된 또는 비치환된 인돌릴, 치환된 또는 비치환된 티아졸릴, 및 치환된 또는 비치환된 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 치환된 페닐, 치환된 피리딜, 치환된 피리미디닐, 치환된 피라지닐, 치환된 인돌릴, 치환된 티아졸릴, 및 치환된 티에닐은 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 1 내지 4개의 N, S 또는 O 원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴로 치환된 것이며, 여기서 치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴은 할로겐, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, 시아노 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 것이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 할로젠은 플루오린인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

삭제

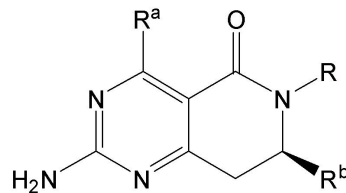
청구항 12

삭제

청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:

(화학식 Ia)

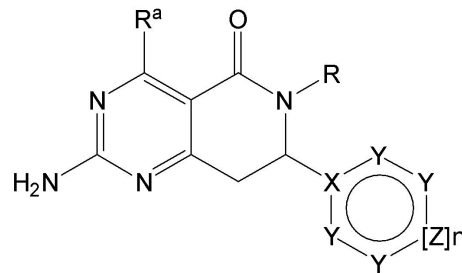


상기식에서, R, R^a, 및 R^b는 청구항 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

(화학식 II)



상기식에서, n은 0 또는 1이고,

상기식에서, R^a는 수소, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

상기식에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택되고;

상기식에서, n이 1일 때, X는 C이고, Y는 각 위치에서 CQ¹ 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, Z는 CR² 및 N으로부터 선택되고, 단, 적어도 3개의 Y 및 Z 기는 N이고,

상기식에서, n이 0일 때, X는 C 또는 N이고, Y는 각 위치에서 CQ¹, N, NQ², O, 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 단, 적어도 4개의 X 및 Y기는 N 및 NQ²이고 적어도 1개의 Y기는 S 또는 O이고;

상기식에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐,

2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에틸-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택되고;

상기식에서, R²는 수소, 할로젠, 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 할로젠으로 치환된 C₁-C₃ 알킬, -OR³, -SR³ 및 -NHR³로 구성된 군에서 선택되고;

상기식에서, R³은 각 위치에서 수소, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

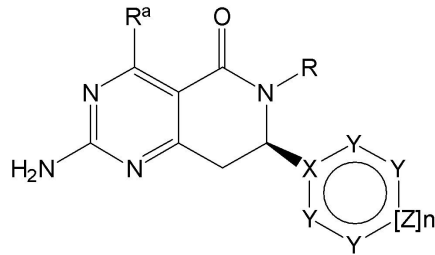
삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

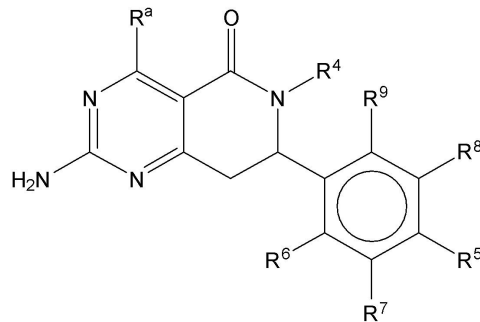
제14항에 있어서, 하기 화학식 IIa를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:
(화학식 IIa)



상기식에서, R^a, R, X, Y, Z, 및 n은 청구항 제14항의 화학식 II에서 정의한 바와 같다.

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 또는 약학적으로 허용가능한 염:
(화학식 III)



상기식에서, R^a는 수소, 비치환된 C₁-C₆ 알킬 및 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R⁴는 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소 또는 플루오로이고;

각각의 R⁷, R⁸, 및 R⁹는 수소이고;

R⁶는 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 1 내지 4개의 N, S 또는 O 원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴이고, 여기서 치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴은 할로겐, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, 시아노 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 것이다.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

제22항에 있어서, 상기 아릴은 페닐이고, 헤테로아릴은 푸라닐, 피롤릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

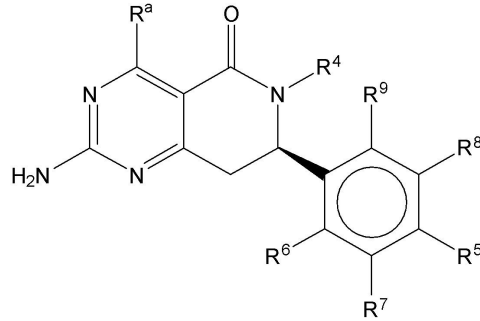
제31항에 있어서, R⁶은 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에티닐-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설포아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리

딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제22항에 있어서, 화학식 IIIa를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

(화학식 IIIa)

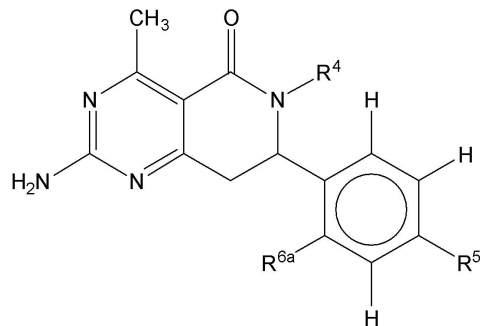


상기식에서 R^a, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹은 청구항 제22항의 화학식 III에서 정의한 바와 같다.

청구항 34

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염:

(화학식 IV)



상기식에서,

R⁴는 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소 또는 플루오로이고,

R^{6a}는 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴 및 1 내지 4개의 N, S 또는 O 원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴은 할로젠, C₁-C₆알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, 시아노 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 것이다.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 아릴은 페닐이고, 헤테로아릴은 푸라닐, 피롤릴, 피리딘, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

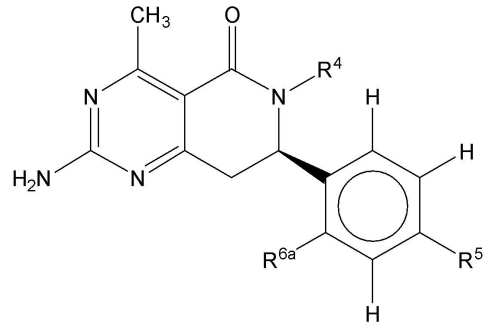
청구항 39

제38항에 있어서, R^{6a}는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에티닐-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40

제34항에 있어서, 하기 화학식 (IVa)를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염:

(화학식 IVa)

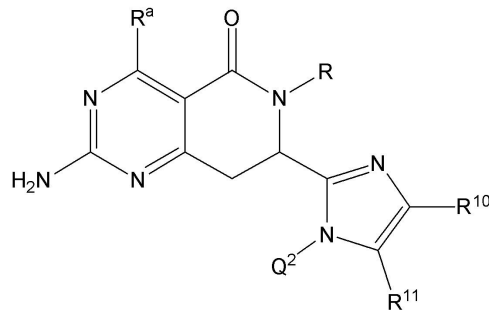


상기식에서 R⁴, R⁵, 및 R^{6a}는 청구항 제34항의 화학식 IV에서 정의한 바와 같다.

청구항 41

제14항에 있어서, 하기 화학식 (V)를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:

(화학식 V)

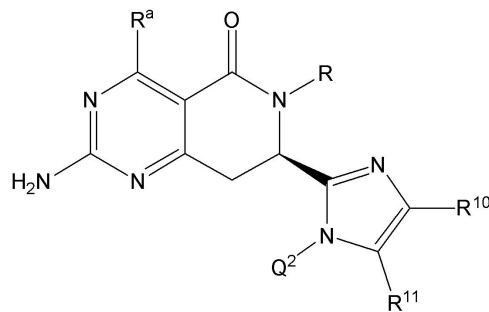


상기식에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 Q¹이고, R^a, R, Q¹ 및 Q²는 청구항 제14항의 화학식 II에서 정의한 바와 같다.

청구항 42

제41항에 있어서, 하기 화학식 Va를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:

(화학식 Va)



상기식에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 Q¹이고, R^a, R, Q¹ 및 Q²는 청구항 제41항의 화학식 V에서 정의한 바와 같다.

청구항 43

제1항에 있어서,

(R)-2-아미노-7-[2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(S)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-

d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-[(S)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5-플루오로-2'-트리플루오로메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[2-(2-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(4-플루오로-2-이소퀴놀린-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5,3'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[2-(4-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

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

5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-4-메틸-7-(5,2',3'-트리플루오로-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(3'-디메틸아미노-5-플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-(4-플루오로-2-푸란-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-((R)-2-아미노-4-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로-벤조니트릴;

(R)-2-아미노-7-[2-(4,5-디메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(5,5'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3',4'-디메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-티오펜-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2',3'-디메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-7-(5-플루오로-2'-트리플루오로메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-4-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-7-(5,3'-디플루오로-4'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-4-메틸-7-페닐-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-6-(2-아미노-에틸)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (S)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-메틸-7-페닐-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-6-알릴-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-

d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-에틸-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-에틸-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-6-에틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[2-(5-클로로-4-히드록시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-6-(2-히드록시-에틸)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-(2,4-디메톡시-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2,4-디메톡시-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2,4-디메톡시-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(2-플루오로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(2-클로로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-벤질)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-벤질)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-

피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-(2-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(테트라히드로-pyran-4-일메틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(테트라히드로-pyran-4-일메틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-4-메틸-7-(5,2',3'-트리플루오로-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,3'-디플루오로-4'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,2'-디플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,2'-디플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-(4-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-(4-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(4-플루오로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-3-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 3-[(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-프로필-카르복산 tert-부틸 에스테르;
- (R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 3-[(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-프로필-카르복산 tert-부틸 에스테르;
- (R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (3-(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르;
- (R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-브로모-티아졸-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5,5'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3',4'-디메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(4,5-디메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-티오펜-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2',3'-디메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- 2-((R)-2-아미노-4-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로-벤조니트릴;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-옥소-4,5-디히드로-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-5-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2-에톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2-에톡시-티아졸-4-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에틸-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-메톡시-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(2-에톡시-티아졸-4-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- (R)-2-아미노-7-[2-(5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(5-브로모-2-메톡시-피리딘-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(6,6'-디메톡시-[2,3']비피리디닐-4'-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-2-(6-메톡시피라진-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-2-(2-메톡시티아졸-4-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도

[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)-4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-플루오로-5-메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-4-플루오로-5-메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-5-메톡시-2-((S)-6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-5-메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-이소프로폭시-5-메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-4-이소프로폭시-5-메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(4-이소프로폭시-5-메톡시-2-((S)-6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((R)-4-이소프로폭시-5-메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-4,5-디메톡시-2-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-4,5-디메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((R)-4,5-디메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((S)-4-플루오로-2-(6-히드록시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-2-(6-히드록시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;

(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온; 및

(R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-2-(2-히드록시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이것의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 44

약학적으로 허용가능한 담체 및 제1항, 제10항, 제13항, 제14항, 제21항, 제22항, 제31항 내지 제34항 및 제38항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 이마티닙, 트라스투주맙, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁산, 테자시타빈, 시클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 게피티닙, 바탈라닙, 서니티닙, 소라페닙, 엘로티닙, 텍스라주산, 안트라시클린, 및 리투시맙으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가의 약제를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

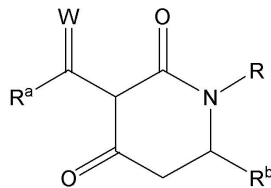
청구항 50

제1항에 있어서, 암의 치료에서 사용을 위한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51

다음의 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 이것의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위한 방법:

- (a) 화학식 I의 화합물을 산과 반응시켜 산 부가 염을 형성하는 단계; 또는
- (b) 화학식 I의 산 부가 염을 반응시켜 화학식 I의 유리 염기 화합물을 형성하는 단계; 또는
- (c) 화학식 VI의 중간체 화합물을 구아니딘 또는 구아니딘 유도체와 반응시키는 단계
(화학식 VI)



상기식에서, R^a, R, 및 R^b는 청구항 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같고, W는 O 또는 NR'R''이고, R' 및 R''는 독립적으로 H 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 할로젠으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

청구항 52

화학식 VI을 갖는 제51항의 중간체 화합물.

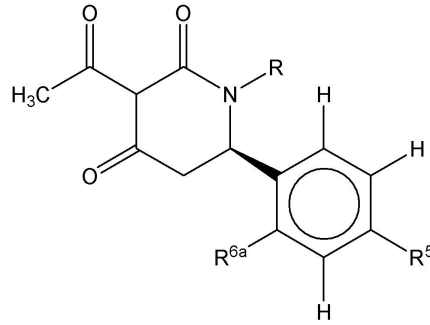
청구항 53

제52항에 있어서, R^a는 메틸인 것을 특징으로 하는 중간체 화합물.

청구항 54

제52항에 있어서, 하기 화학식 VII을 갖는 것을 특징으로 하는 중간체 화합물:

(화학식 VII)



상기식에서, R은 청구항 제51항의 화학식 VI에 대해 정의한 바와 같고;

R⁵는 수소 또는 할로젠이고; R^{6a}는 할로젠, 치환된 또는 비치환된 C₆-C₁₄ 아릴 및 1 내지 4개의 N, S 또는 O 원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 치환된 C₆-C₁₄ 아릴 또는 치환된 C₅-C₁₅ 헤테로아릴은 할로젠, C₁-C₆ 알콕시, 아미노, C₁-C₆ 알킬, 시아노 및 히드록시로 구성된 군에서 선택되는 치환기로 치환된 것이다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물, 그 입체이성질체, 이것의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 및 프로드러그; 약학적으로 허용가능한 담체와의 신규 화합물의 단독 또는, 적어도 하나의 추가 치료제와 조합한 조성물; 및 세포 증식, 바이러스성, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계질환의 예방 또는 치료에서 신규 화합물 및 조성물 단독 사용 또는 적어도 하나의 추가 치료제와의 조합의 사용에 관한 것이다

[0002] **관련출원과의 상호참조**

[0003] 본 출원은 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되는 2005년 9월 30일에 출원된 미국 가출원 일련번호 60/722,796호 및 2006년 8월 9일에 출원된 미국 가출원 일련번호 60/836,886호의 35 U.S.C. 119(e)에 의거하여 우선권을 주장한다.

배경 기술

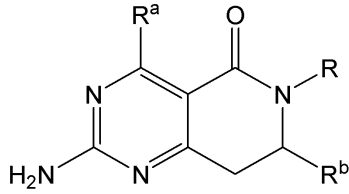
[0004] 열충격 또는 스트레스는 열-충격 단백질(HSP)로서 일반적으로 알려진 매우 보존성인 몇몇 부류의 샤페론(chaperone) 단백질의 세포 생산을 극적으로 증가시킨다. HSP60, HSP70, 및 HSP90 패밀리에 속한 구성원들을 비롯한 이들 샤페론은 적절한 클라이언트 단백질(예를 들어, 활성 및 안정성을 위해 샤페론과의 상호작용이 필요한 단백질) 접힘(folding)을 촉진/보장하고, 비-특이적 응집을 방지하고, 활성 단백질 입체형태를 유지하는 ATP-의존성 분자들이다.

[0005] HSP90 α 및 β, Grp94 및 TRAP-1로 구성된 HSP90 패밀리가 가장 풍부한 세포 단백질 중 하나로서 정상 조건하에서 포유동물 세포의 전체 단백질의 1-2%를 차지한다. HSP90은 일반적인 공동-번역 단백질 접힘이 필요하지 않은 대신, 독특한 세트의 세포 단백질에 바쳐지고, 이것의 다수는 세포 성장, 분화, 및 세포자살(apoptosis)에 중요하게 연루된다는 점에서 세포 샤페론들 중에서도 독특하다. 지금까지 100개 이상의 단백질이 HSP90과 관련된 것으로 제공되었고, 클라이언트 단백질의 이 리스트는 급속히 확장되고 있다.

[0006] 결정학적 연구는 4개의 HSP90 패밀리 구성원들 중에서도 잘 보존되는 ATP의 N-말단 도메인에 있는 종래와는 다른 저 친화성 ATP 결합 클레프트(cleft)의 존재를 밝혔다. ATP 결합 및 가수분해는 샤페론 기능의 조절에서 필수적인 역할을 한다. 구조적으로 관련되지 않은 진균 대사산물 라디시콜 뿐 아니라 안사마이신계 항생제들인 겔다나마이신(GM)과 허브마이신 A(HA)에 의한 ATP결합 자리의 점유는 HSP90의 고유한 ATPase 활성을 억제하고, HSP90과 클라이언트 단백질 사이의 ATP/ADP-조절 회합-해리 사이클을 차단한다. 결과적으로, ATP-경쟁 HSP90 억제제는 클라이언트 단백질의 불안정화 및 궁극적인 유비퀴틴-의존성 변성을 유도한다.

- [0007] HSP90은 신규 항암 표적으로서 다음의 실현에 굉장한 관심을 초래하였고, 그것의 클라이언트의 다수는 암세포에서 자주 과발현되거나 돌연변이되고 또는 본질적으로 활성인 진짜(bona fide) 종양단백질이다. 이들은 수용체 티로신 키나아제(HER-2/neu, 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor EGFR), Met 및 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 IGF-IR), 준안정성의 세린/트레오닌 키나아제(Akt 및 Raf-1), 돌연변이된 신호 단백질(Flt3, v-Src), 키메릭 종양단백질(Bcr-Abl, NPM-ALK), 세포-주기 조절자(CDK4 및 CDK6), 전사인자(에스트로겐 및 안드로겐 수용체 ER 및 AR, 저산소증 유도 인자(hypoxia-inducible factor) HIF-1 α) 및 세포자살 조절자(Survivin 및 Apaf-1)와 같은 잘 알려지고 확립된 암 약물 표적을 포함한다. HSP90 클라이언트 단백질이 모든 6개의 "암의 특징"에 기능적으로 기여하며, 1) 성장 신호에서 자족성(ErbB2, Raf-1), 2) 성장 억제 신호에서 무감각(P1k, Myt1), 3) 세포자살의 회피(Akt, RIP), 4) 무제한 증식 퍼텐셜의 획득(hTERT), 5) 지속적인 혈관형성(HIF-1 α , FAK) 및 6) 침윤 및 전이(Met)를 포함한다. HSP90과의 연관은 종양의 조절되지 않는 성장 및 악성 표현형을 유지하는데 필수적인 다수의 신호 경로에서 적절하게 이들 다른 불안정 종양단백질 기능을 보장한다.
- [0008] ATP-경쟁 억제제에 의한 HSP90의 불활성화는 다수의 종양단백질의 자발적인 소모를 유도하고 다양한 신호 경로의 동시발생의 억제를 야기할 것이다. 따라서, 단일 분자 존재의 기능을 방해함으로써 HSP90, HSP90 억제제는 다단계 종양 형성에서 결합 공격을 독특하게 제공하고 암의 모든 6개의 특징을 차단할 수도 있다. 세포 상황에 의존하여, HSP90 억제제는 시험관 내와 생체 내에서 암 세포의 성장저지, 분화, 또는 세포자살을 효과적으로 초래한다. 게다가, HSP90 자체는 종양형성 변형(예를 들어, 돌연변이 단백질의 축적) 및 세포 스트레스(예를 들어, 낮은 pH 및 영양소의 결핍)의 결과로서 다수의 종양 형태에서 과발현된다(약 2-20 배). Hsp90의 과발현은 유방암에서 부족한 예후와 관련됨을 보여주었다.
- [0009] 암 세포는 적대적인 미세환경에 잘 적응하며, 약물 내성을 취득할 수 있는데, 이것은 부분적으로는 타고난 유전적 불안정성 및 유연성에 기인한다. 더욱이, 대부분의 암 형태는 다유전자성이며, 다수의 신호화 이상을 숨기고 있다. HSP90은 특정 암 세포가 세포사멸사를 벗어나고 특정 약물 치료에 대한 저항을 효율적으로 발현하기 위한 다른 또는 중첩되는 신호를 불러내도록 하는 매우 유효한 수단의 열쇠 성분이 될 수도 있다. 따라서, 광범위한 종양 유전 경로들을 동시에 파괴함으로써 Hsp90의 억제는 다양한 치료가 어려운 종양에 대항할 수 있는 매우 효과적인 접근이 됨을 증명할 수 있다.²⁰⁻²³ 암은, 예를 들어, 유방암¹, 난소암², 전립선암³, 만성 골수성 백혈병(CML)⁴, 흑색종⁵, 위장관 기질적 종양(GIST)⁶, 마스터세포 백혈병(master cell leukemia)⁷, 고환종양⁷, 급성골수성 백혈병^{8,9}, 위 종양¹⁰, 폐¹¹, 머리 및 목¹², 신경교아세포종¹³, 결장¹⁴, 티로이드¹⁵, 위, 간, 다발성골수종¹⁶, 신장¹⁷, 및 림프종^{18,19}을 포함한다.
- [0010] 게다가 HSP90의 증가된 발현 및 사용을 보여주는 병에 걸린 세포에서 암, Hsp90 억제제는 또한 비-종양학적 징후를 치료하기 위한 퍼텐셜을 가질수도 있다. 이들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 지속적인 림프구 활성화에 의해 매개되는 것을 포함하는 자가면역 질병뿐 아니라 B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV) 및 1형 단순포진바이러스(HSV-1)에 의해 매개되는 바이러스성 질병을 포함한다. 모든 이들 경우에서, 높은 Hsp90 활성화는 바이러스 집단 및 복제를 촉진하거나 또는 부적절하게 활성화된 림프구에서 비정상적 신호 변환이 요구된다. 게다가, HSP90 억제제는 또한 다른 열충격 단백질(예를 들어, HSP70)의 상향조절을 유도하는 것으로 알려져 있고, 이는 단백질 집단에 의해 야기되는 손상뿐 아니라 허혈성 손상에 대한 신경보호 및 심장보호를 제공할 수도 있다. 따라서, HSP90 억제제는 중추신경계(CNS) 장애 및 심장혈관 질병의 치료에서 치료적 가능성을 제공한다.
- [0011] **발명의 개요**
- [0012] 본 발명의 일면에서, 신규 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물, 이것의 호변체, 및 입체이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그가 제공된다. 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 및 프로드러그는 HSP90 억제제이며 세포증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계 질병을 치료하는데 유용하다.
- [0013] 한 구체예에서, 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 화학식 I 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 갖는다:

화학식 I

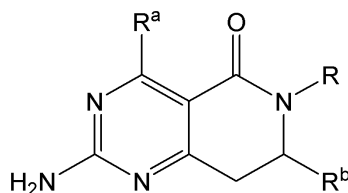


- [0014]
- [0015] 상기식에서
- [0016] R^a는 다음 (1) 내지 (11)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0017] (1) 수소,
- [0018] (2) 할로젠,
- [0019] (3) 히드록실,
- [0020] (4) C₁-C₆ 알콕시,
- [0021] (5) 티올,
- [0022] (6) C₁-C₆ 알킬티올,
- [0023] (7) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0024] (8) 아미노 또는 치환된 아미노,
- [0025] (9) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0026] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0027] (11) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0028] R은 다음 (1) 내지 (9)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0029] (1) 수소,
- [0030] (2) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0031] (3) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐,
- [0032] (4) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐,
- [0033] (5) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0034] (6) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,
- [0035] (7) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0036] (8) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0037] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0038] R^b는 다음 (1) 내지 (5)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0039] (1) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0040] (2) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,
- [0041] (3) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0042] (4) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및

- [0043] (5) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0044] 단, R^a가 아미노일 때, R^b는 페닐, 4-알킬-페닐, 4-알콕시-페닐, 또는 4-할로-페닐이 아니다.
- [0045] 다른 면에서, 본 발명은 환자의 세포 증식을 감소 또는 예방하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 환자에서 세포 증식성 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0046] 다른 면에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제와 조합하여 환자의 세포 증식을 줄이거나 예방하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상에서 세포 증식성 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0047] 다른 면에서, 본 발명은 암치료에서 흔히 사용되는 암의 치료를 위한 하나 이상의 추가 약제와 조합하여 적어도 하나의 화학식 I의 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다.
- [0048] 한 구체예에서, 화합물, 조성물, 및 HSP 90 활성을 조절함으로써 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 관점에서 질환은 세포 증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 또는 중추신경계 질병이다.
- [0049] 한 구체예에서, 화합물, 조성물 및 예를 들어, 폐 및 기관지암; 전립선암; 고환종양; 유방암; 췌장암; 결장 및 직장암; 갑상선암; 위암; 간 및 간내담관암; 신장 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구성 백혈병; 림프종; 골수성 백혈병; 마스터 세포 백혈병, 뇌암; 구강 및 인두암; 후두암; 머리암; 목 암; 신경교아세포종; 소장암; 위장관기질적종양 (GIST); 위 종양; 비-호치킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장선종과 같은 암의 치료를 위한 방법을 제공한다.
- [0050] 한 구체예에서, 화합물, 조성물 및 바이러스성 질병을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 질병은, 예를 들어, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 또는 1형 단순포진바이러스(HSV-1)에 의해 매개되는 바이러스성 질병을 포함한다.
- [0051] 한 구체예에서, 화합물, 조성물, 및 자가면역 질병을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 관점에서, 자가면역 질환은 지속 림프구 활성화에 의해 매개된다.
- [0052] 한 구체예에서, 화합물, 조성물 및 심장혈관 또는 중추신경계 질병을 치료하기 위한 방법이 제공된다.
- [0053] 또한 본 발명은 본 발명의 상세한 설명에서 설명되는 바와 같은 조성물, 키트, 사용방법, 및 제조방법 및 관련된 합성 중간체를 제공한다.

발명의 상세한 설명

- [0054] 본 발명의 한 관점에서, 신규 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물, 이것의 입체이성질체, 호변체 및 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그가 제공된다. 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온, 이것의 입체이성질체, 및 호변체 및 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그는 HSP90 억제제이고, 세포증식, 바이러스, 자가면역, 심장질환 및 중추신경계 질병을 치료하는데 유용하다.
- [0055] 한 구체예에서, 본 발명의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 화학식 I 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 갖고:
- [0056] (화학식 I)



- [0057] 상기식에서
- [0058] R^a는 다음 (1) 내지 (11)로 구성되는 군으로부터 선택된다
- [0060] (1) 수소,

- [0061] (2) 할로젠,
- [0062] (3) 히드록실,
- [0063] (4) C₁-C₆ 알콕시,
- [0064] (5) 티올,
- [0065] (6) C₁-C₆ 알킬티올,
- [0066] (7) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0067] (8) 아미노 또는 치환된 아미노,
- [0068] (9) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0069] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0070] (11) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0071] R은 다음 (1) 내지 (9)로 구성되는 군으로부터 선택되고

- [0072] (1) 수소,
- [0073] (2) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0074] (3) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐,
- [0075] (4) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐,
- [0076] (5) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0077] (6) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,
- [0078] (7) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0079] (8) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0080] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;

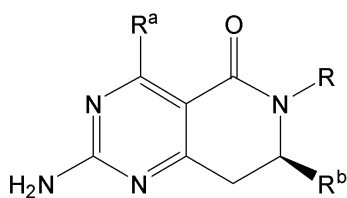
[0081] R^b는 다음 (1) 내지 (5)로 구성되는 군으로부터 선택되고

- [0082] (1) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0083] (2) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,
- [0084] (3) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0085] (4) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0086] (5) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;

[0087] 단, R^a가 아미노일 때, R^b는 페닐, 4-알킬-페닐, 4-알콕시-페닐, 또는 4-할로-페닐이 아니다.

[0088] 다른 구체에는 화학식 Ia를 갖는 화합물,

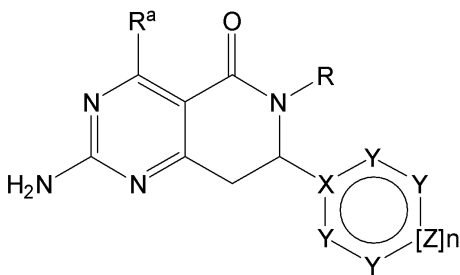
화학식 Ia



[0089]

- [0090] 또는 이것의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 제공하며, 상기식에서 R, R^a 및 R^b는 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같고, 단, R^a가 아미노일 때, R^b는 페닐, 4-알킬-페닐, 4-알콕시-페닐, 또는 4-할로-페닐이 아니다.
- [0091] 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 일부 구체예에서, R^a는 수소이다.
- [0092] 다른 구체예에서, R^a는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0093] 일부 구체예에서, R^a는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 이러한 구체예에서, R^a는 메틸이다.
- [0094] 일부 구체예에서, R^b는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 이러한 구체예에서, R^b는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 각각은 치환 또는 비치환될 수 있다. 일부 관점에서, 본 발명은 앞서 언급한 R^b 기가 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환되는 화합물을 제공한다. 다른 면에서, R^b기는 할로로 치환된다. 또 다른 관점에서 R^b기는 플루오로로 치환된다. 또 다른 관점에서, R^b기는 알킬, 할로알킬, 알콕시, 및 할로알콕시로 치환된다. 일부 관점에서, R^b기는 메틸로 치환된다. 다른 관점에서, R^b 기는 메톡시로 치환된다.
- [0095] 다른 구체예에서, R^b는 치환된 아릴, 치환된 헤테로시클릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 및 치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 C₅-C₇ 시클로알케닐은 피롤릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 모르폴리노, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티에닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 및 시클로펜테닐로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.
- [0096] 일부 구체예에서, R^b은 수소, 비치환된 알킬, 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R은 수소이다.
- [0097] 다른 구체예에서, 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 화학식 II 또는 이것의 입체 이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 갖고:

화학식 II



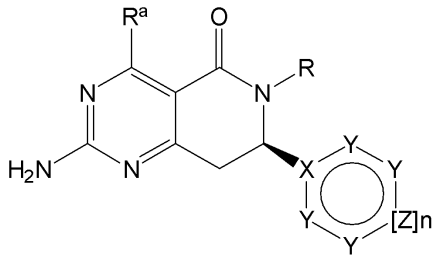
- [0098]
- [0099] 상기식에서
- [0100] n은 0 또는 1이고,
- [0101] 상기식에서 R^a는 다음 (1) 내지 (11)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0102] (1) 수소,

- [0103] (2) 할로젠,
- [0104] (3) 히드록실,
- [0105] (4) C₁-C₆ 알콕시,
- [0106] (5) 티올,
- [0107] (6) C₁-C₆ 알킬티올,
- [0108] (7) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0109] (8) 아미노 또는 치환된 아미노,
- [0110] (9) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0111] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0112] (11) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0113] 상기식에서 R은 다음 (1) 내지 (9)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0114] (1) 수소,
- [0115] (2) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0116] (3) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐,
- [0117] (4) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐,
- [0118] (5) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0119] (6) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,
- [0120] (7) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0121] (8) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0122] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴,
- [0123] 상기식에서,
- [0124] n이 1일 때, X는 C이고, Y는 각 위치에서 CQ¹ 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, Z는 CR² 및 N으로부터 선택되고, 단, 단지 3개의 Y 및 Z 기는 N이고,
- [0125] 상기식에서 n은 0이고, X는 C 또는 N이고, Y는 각 위치에서 CQ¹, N, NQ², O, 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 단, 단지 4개의 X 및 Y기는 N 및 NQ²이고 단지 1개의 Y기는 S 또는 O이고;
- [0126] 상기식에서 Q¹은 각 위치에서 다음 (1) 내지 (16)으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고
- [0127] (1) 수소,
- [0128] (2) 할로젠,
- [0129] (3) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0130] (4) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알케닐,
- [0131] (5) 치환된 또는 비치환된 C₂-C₆ 알키닐,
- [0132] (6) 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬,
- [0133] (7) 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐,

- [0134] (8) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0135] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴,
- [0136] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴,
- [0137] (11) 치환된 또는 비치환된 아미노,
- [0138] (12) $-OR^3$ 또는 $-SR^3$,
- [0139] (13) $-C(O)R^3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)N(R^3)_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 또는 $-SO_2N(R^3)_2$,
- [0140] (14) $-OC(O)R^3$, $-N(R^3)C(O)R^3$, 또는 $-N(R^3)SO_2R^3$,
- [0141] (15) $-CN$, 및
- [0142] (16) $-NO_2$;
- [0143] 상기식에서 Q^2 는 각 위치에서 다음 (1) 내지 (10)으로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0144] (1) 수소
- [0145] (3) 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0146] (4) 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐,
- [0147] (5) 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐,
- [0148] (6) 치환된 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬,
- [0149] (7) 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알케닐,
- [0150] (8) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0151] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0152] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0153] 상기식에서 R^2 는 다음 (1) 내지 (4)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0154] (1) 수소,
- [0155] (2) 할로젠,
- [0156] (3) 치환된 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 및
- [0157] (4) $-OR^3$, $-SR^3$, 또는 $-NHR^3$;
- [0158] 상기식에서 R^3 는 각 위치에서 다음 (1) 내지 (9)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고
- [0159] (1) 수소,
- [0160] (2) 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0161] (3) 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐,
- [0162] (4) 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐,
- [0163] (5) 치환된 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬,
- [0164] (6) 치환된 또는 비치환된 C_5-C_7 시클로알케닐,

- [0165] (7) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0166] (8) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0167] (9) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴,
- [0168] 단, R^a가 아미노일 때, X, Y, Z 및 n은 함께 페닐, 4-알킬-페닐, 4-알콕시-페닐, 또는 4-할로-페닐 기를 형성하지 않는다.
- [0169] 다른 구체예에서, 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 화학식 IIa

화학식 IIa



- [0170]
- [0171] 또는 이것의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 갖고, 상기식에서, R^a, R, X, Y, Z, 및 n은 화학식 II에 대해 앞서 정의되었고, 단, R^a가 아미노일 때, X, Y, Z, 및 n은 함께 페닐, 4-알킬-페닐, 4-알콕시-페닐, 또는 4-할로-페닐 기를 형성하지 않는다.
- [0172] 일부 구체예에서, n은 0이고, X는 C이고, X에 인접한 Y는 O가 아니다.
- [0173] 화학식 II 또는 (IIa)의 화합물의 일부 구체예에서, R^a는 수소이다.
- [0174] 다른 구체예에서, R^a는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0175] 일부 구체예에서, R^a는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 이러한 구체예에서, R^a는 메틸이다.
- [0176] 화학식 I, Ia, II, 또는 IIa의 화합물에 대해, 대표적인 치환된 알킬기는 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 및 술폰아미도알킬기를 포함한다.
- [0177] 대표적인 아릴 기는 페닐기를 포함한다.
- [0178] 대표적인 헤테로아릴 기는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐 기를 포함한다.
- [0179] 한 구체예에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 치환된 및 비치환된 페닐, 치환된 및 비치환된 피리딜, 치환된 및 비치환된 피리미디닐, 치환된 및 비치환된 피라지닐, 치환된 및 비치환된 인돌릴, 치환된 및 비치환된 티아졸릴, 및 치환된 및 비치환된 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0180] 한 구체예에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 및 벤질 아미노로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0181] 한 구체예에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 시클로헥실 및 시클로펜틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0182] 한 구체예에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 시클로헥세닐 및 시클로펜테닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0183] 한 구체예에서, Q¹ 또는 Q² 중의 하나는 치환된 아릴, 치환된 헤테로시클릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 및 치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 C₅-C₇ 시클로알케닐은 피롤릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사

졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 모르폴리노, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티에닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 및 시클로펜테닐로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.

[0184] 한 구체예에서, Q^1 또는 Q^2 중의 하나는 치환된 및 비치환된 피리딜, 치환된 및 비치환된 피라지닐, 치환된 및 비치환된 페닐, 치환된 및 비치환된 이소퀴놀리닐, 치환된 및 비치환된 피리미디닐, 치환된 및 비치환된 피라졸릴, 및 치환된 및 비치환된 푸라닐로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.

[0185] 다른 구체예에서, Q^1 또는 Q^2 중의 하나는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에티닐-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세트-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세트-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0186] 한 구체예에서 Q^1 은 할로이다.

[0187] 한 구체예에서 Q^1 은 알킬이다. 일부 관점에서, Q^1 은 메틸이다.

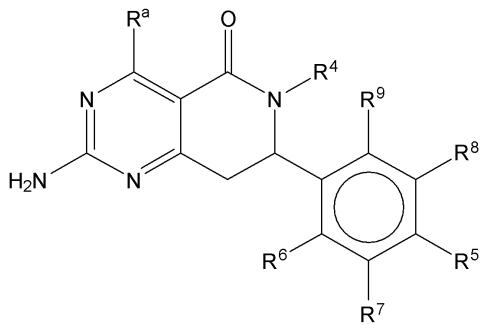
[0188] 한 구체예에서, R^2 는 수소 및 플루오로로부터 선택된다. 일부 관점에서, R^2 는 플루오로이다.

[0189] 한 구체예에서, R^2 는 알킬로부터 선택된다. 일부 관점에서, R^2 는 메틸이다.

[0190] 한 구체예에서, R^2 는 알콕시로부터 선택된다. 일부 관점에서, R^2 는 메톡시이다.

- [0191] 한 구체예에서, Q¹은 OR³이다.
- [0192] 한 구체예에서, R³은 메틸, 에틸, 이소프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0193] 한 구체예에서, R³은 치환된 및 비치환된 페닐, 치환된 및 비치환된 티아졸릴, 치환된 및 비치환된 피리딜, 치환된 및 비치환된 피라지닐, 및 치환된 및 비치환된 피리미디닐로부터 선택된다.
- [0194] 한 구체예에서, R³은 2-아미노에틸, 2-피페리디닐에틸, 2-피페라지닐에틸, 2-모르폴리닐에틸, 및 2-(N-메틸피페라지닐)에틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0195] 일부 구체예에서, R은 수소, 비치환된 알킬, 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0196] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 III의 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 제공되며:

화학식 III



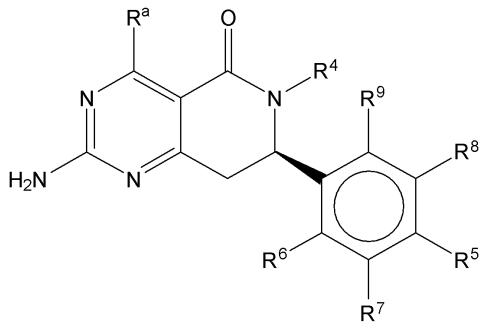
- [0197]
- [0198] 상기식에서
- [0199] R^a는 다음 (1) 내지 (11)로 구성되는 군으로부터 선택되고
- [0200] (1) 수소,
- [0201] (2) 할로젠,
- [0202] (3) 히드록실,
- [0203] (4) C₁-C₆ 알콕시,
- [0204] (5) 티올,
- [0205] (6) C₁-C₆ 알킬티올,
- [0206] (7) 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬,
- [0207] (8) 아미노 또는 치환된 아미노,
- [0208] (9) 치환된 또는 비치환된 아릴,
- [0209] (10) 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및
- [0210] (11) 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴;
- [0211] R⁴는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0212] R⁵는 수소, 알킬, 알콕시, 또는 할로이고;

[0213] 각각의 R⁶, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 수소, 알킬, 알콕시, 할로, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0214] 단, R^a가 아미노이고, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 수소일 때, R⁵는 수소, 알킬, 알콕시, 또는 할로가 아니다.

[0215] 일부 구체예에서, 화학식 IIIa의 화합물:

화학식 IIIa



[0216] 또는 이것의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 제공되며, 상기식에서 R^a, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 화학식 III에 대해 앞서 정의된 바와 같고, 단, R^a가 아미노일 때, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 수소이고, R⁵는 수소, 알킬, 알콕시, 또는 할로가 아니다.

[0218] 일부 구체예에서, R^a는 수소이다.

[0219] 일부 구체예에서, R^a는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0220] 일부 구체예에서, R^a는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 이러한 구체예에서, R^a는 메틸이다.

[0221] 본 발명의 일부 구체예에서, R⁴는 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0222] 일부 구체예에서, R⁵는 수소 또는 플루오로이다. 일부 관점에서, R⁵는 플루오로이다.

[0223] 일부 구체예에서, R⁵는 메틸 또는 메톡시이다.

[0224] 일부 구체예에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 각각 수소이다.

[0225] 일부 구체예에서, R⁶는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

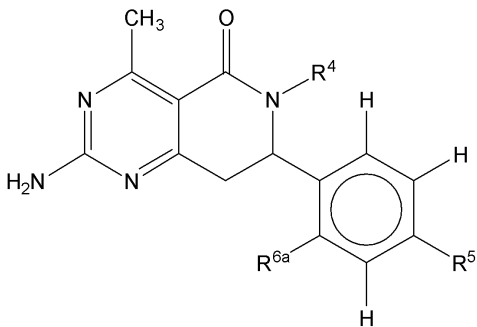
[0226] 일부 구체예에서 R⁶는 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 푸라닐, 피롤릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.

[0227] 다른 구체예에서 R⁶는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일,

2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에틸-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택된다.

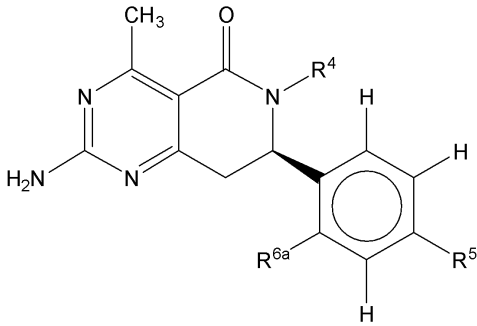
[0228] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 제공되고;

화학식 IV



- [0229]
- [0230] 상기식에서,
- [0231] R⁴는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬이고,
- [0232] R⁵는 수소 또는 할로이고,
- [0233] R^{6a}는 할로, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0234] 일부 구체예에서, 화학식 (IVa)의 화합물:

화학식 IVa



[0235]

[0236] 또는 이것의 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 제공되며, 상기식에서 R⁴, R⁵, 및 R^{6a}는 화학식 IV에 대해 앞서 정의한 바와 같다.

[0237] 화학식 IV 또는 IVa의 화합물의 일부 구체예에서, R⁴는 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0238] 일부 구체예에서, R⁵는 수소 또는 플루오로이다. 일부 관점에서 R⁵는 플루오로이다.

[0239] 일부 관점에서, R^{6a}는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

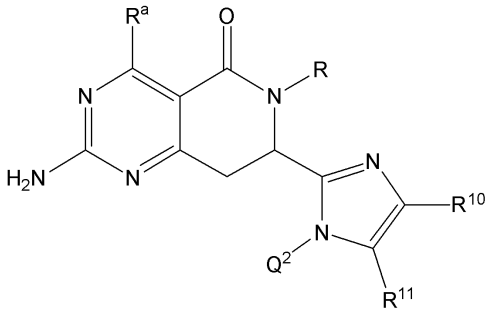
[0240] 일부 구체예에서 R^{6a}는 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 푸라닐, 피롤릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.

[0241] 일부 구체예에서, R^{6a}는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에티닐-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-

6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0242] 다른 구체예에서, 화학식 (V)를 갖는 화합물이 제공되고,

화학식 V

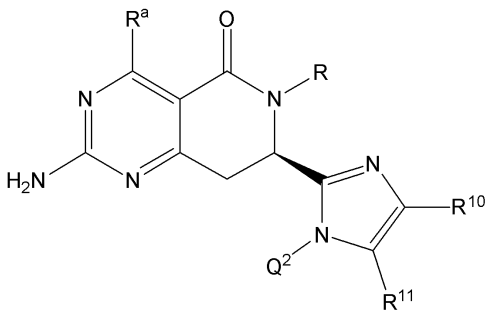


[0243]

[0244] 상기식에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 Q¹, 및 R^a, R이고, Q¹, 및 Q²는 화학식 II에 대해 앞서 정의한 바와 같다.

[0245] 다른 구체예에서, 2-아미노-퀴나졸린-5-온 화합물은 화학식 (Va)를 갖고

화학식 Va



[0246]

[0247] 상기식에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 Q¹, 및 R^a, R이고, Q¹, 및 Q²는 화학식 (V)에 대해 앞서 정의한 바와 같다.

[0248] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 일부 관점에서, R^a는 메틸이다.

[0249] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 다른 관점에서, R^a는 수소이다.

[0250] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 일부 관점에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 관점에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0251] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 일부 관점에서, Q²는 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C₅-C₇ 시클로알케닐로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 관점에서 상기 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 C₅-C₇ 시클로알케닐은 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 모르폴리노, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티에닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 및 시클로펜테

날로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 관점에서, 앞서 언급한 기는 할로, 알콕시, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 할로알킬, 및 할로알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 내지 두 개의 치환기로 치환된다.

[0252] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 다른 관점에서, Q^2 는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에티닐-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0253] 화학식 (V) 및 (Va)의 화합물의 한 구체예에서, R^9 및 R^{10} 은 수소이다. 다른 관점에서, R^9 또는 R^{10} 중의 하나는 수소이고 나머지는 할로 또는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 관점에서, R^9 또는 R^{10} 중의 하나는 플루오로이다. 다른 관점에서 R^9 또는 R^{10} 중의 하나는 메톡시이다.

[0254] 한 구체예에서, 본 발명은 실시예 9, 표 1-5의 화합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 제공한다.

[0255] 다른 구체예에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 약학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 제공한다

[0256] (R)-2-아미노-7-[2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

[0257] (S)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

[0258] (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

[0259] (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-[(S)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도

[4,3-d]피리미딘-5-온;

- [0260] (R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0261] (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0262] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0263] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0264] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온;
- [0265] 2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0266] (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0267] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0268] 2-아미노-7-[2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0269] 2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0270] 2-아미노-7-(5-플루오로-2'-트리플루오로메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0271] 2-아미노-7-[2-(2-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0272] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0273] 2-아미노-7-(4-플루오로-2-이소퀴놀린-4-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0274] 2-아미노-7-(5,3'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0275] 2-아미노-7-[2-(4-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0276] 2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0277] 2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0278] 2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0279] 2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0280] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0281] 2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0282] (R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0283] 2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0284] 2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0285] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;

- [0286] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0287] 2-아미노-4-메틸-7-(5,2',3'-트리플루오로-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0288] 2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0289] 2-아미노-7-(3'-디메틸아미노-5-플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0290] 2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0291] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도 [4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0292] 2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0293] 2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0294] 2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온;
- [0295] (R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온; 및
- [0296] 2-아미노-7-(4-플루오로-2-푸란-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온.
- [0297] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 나선형 비대칭을 나타낸다. 더 구체적으로, 본 발명의 화합물은 회전장애 이성질체(atropisomer)일 수 있으며, 이것은 별개의 화학종으로서 분리될 수 있는 형태이성질체의 하위부류로서, 단일결합에 대한 제한된 회전으로부터 생긴다.
- [0298] 다른 관점에서, 본 발명은 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 대표적인 화합물을 제조하는 방법은 실시예 1-8에서 설명된다. 더 나아가, 화학식 I의 화합물에 더하여, 중간체들 및 그것들의 상응하는 합성법들이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 고려된다.
- [0299] 다른 관점에서, 본 발명은 본원에 설명된 HSP90 억제제를 포함하는 조성물, 및 본원에 설명된 HSP90 억제제를 이용하는 방법을 제공한다.
- [0300] 한 관점에서, 본 발명은 단독으로 또는 다른 항암제와 함께, 인간 또는 다른 동물 환자에 투여하기에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 적어도 하나의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물 (예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 또는 Va의 화합물) 또는 이것의 입체이성질체, 호변체, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0301] 조합 치료제로서 사용될 수 있는 많은 적합한 항암제들이 본 발명의 조성물 및 방법에서의 사용을 위해 고려된다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 항암제는 세포자살 유도제; 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 리보자임); 폴리펩티드(예를 들어, 효소); 약물; 생물학적 모방제; 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생제; 항대사산물제; 호르몬; 백금 화합물; 항암제, 독소, 및/또는 방사선택종과 결합된 단일클론 항체; 생물학적 반응 변형제(예를 들어, 인터페론[예를 들어, IFN- α] 및 인터류킨[예를 들어, IL-2]); 입양 면역요법제; 조혈성장 인자; 종양세포 분화 유도제(예를 들어, 올-트랜스(all-trans)-레티노산); 유전자요법제; 안티센스 요법제 및 뉴클레오티드; 종양백신; 혈관형성 억제제 등을 포함한다. 본 발명의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물과 병용-투여하기에 적합한 화학치료 화합물 및 항암요법제들의 많은 다른 예들이 당업자에게 알려져 있다.
- [0302] 어떤 구체예에서, 본 발명의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항암제는 세포자살을 유도하거나 자극하는 제제를 포함한다. 세포자살 유도체는, 제한하는 것은 아니지만 방사선; 키나제 억제제(예를 들어, 상피성장인자 수용체[EGFR] 키나제 억제제, 혈관내피성장인자 수용체[VEGFR] 키나제 억제제, 섬유아세포 성장인자 수용체[FGFR] 키나제 억제제, 혈소판-유래 성장인자 수용체[PGFR] I 키나제 억제제, 및 STI-571[글리벡(Gleevec) 또는 글리벡(Glivec)] 같은 Bcr-Abl 키나제 억제제); 안티센스

분자; 항체[예를 들어, 허셉틴 및 리툭산]; 항에스트로겐[예를 들어, 탈록시펜 및 타목시펜]; 항안드로겐[예를 들어, 플루타미드, 비칼루타미드, 피나스테리드, 아미노-글루테타미드, 케토코나졸 및 코르티코스테로이드]; 시클로옥시게나제 2(COX-2) 억제제[예를 들어, 셀레코시브, 멜록시캄, NS-398 및 비-스테로이드계 항염제(NSAID)]; 및 암 화학치료제[예를 들어, 이리노테칸(Camptosar), CPT-11, 플루다라빈(Fludara), 다카르바진(DTIC), 텍사메타손, 미톡산트론, 마일로타그, VP-16, 시스플라틴, 5-FU, 독스루비신, 탁소텔 또는 탁솔]; 세포 신호화 분자; 세라미드 및 사이토카인; 및 스타우로스파린; 등을 포함한다.

[0303] 다른 관점에서, 본 발명은 본원에 설명된 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본원에 설명된 화합물 및 조성물은 암치료에 사용될 수 있다. 본원에 설명된 화합물 및 조성물은 또한 암치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0304] 한 구체예에서, 본 발명은 암과 같은 세포증식 질환을 앓는 사람 또는 동물 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물 또는 조성물(예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 또는 Va의 화합물, 또는 조성물)의 치료학적 유효량을 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료가 필요한 인간 또는 동물 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0305] 다른 구체예에서, 본 발명은 환자에서 세포 증식 또는 종양 성장을 감소시키거나 또는 예방하기에 유효한 양으로 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물 또는 조성물(예를 들어, 화학식 I-V의 화합물 또는 조성물)을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료가 필요한 인간 또는 동물 환자에서 세포 증식 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0306] 다른 구체예에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제와 조합하여 환자에서 세포 증식을 감소시키거나 또는 예방하기에 유효한 양으로 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 및 Va의 화합물)을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료가 필요한 인간 또는 동물 환자에서 세포 증식 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0307] 본 발명은 HSP90의 억제제인 화합물을 제공한다. 이 억제제는, 예를 들어, HSP90에 의해 매개되는 종양 및/또는 암성세포성장과 같은 세포증식 질환의 치료에서, HSP90의 억제가 지시된 경우의 인체 또는 수의과용의 제약 조성물에 유용하다. 특히, 이 화합물은, 예를 들어 폐 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장 및 직장암; 갑상선암; 위암; 간 및 간내담관암; 신장 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수양 백혈병; 뇌암; 구강 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장선종을 비롯한, 사람 또는 동물(예를 들어, 쥐)의 암의 치료에 유용하다.

[0308] 다른 구체예에서, 본 발명은 HSP90-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 한 방법에서, HSP90 활성을 매개(또는 조정)하기 위하여 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 및 Va의 화합물)의 유효량이 그것이 필요한 환자(예를 들어, 사람 또는 동물 피험자)에게 투여된다. 일부 관점에서, HSP90 매개 질환은 세포 증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계 질환이다.

[0309] 다른 구체예에서, 본 발명은 세포 증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 한 방법에서, 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 및 Va의 화합물)의 유효한 양을 세포 증식, 바이러스, 자가면역, 심장혈관 및 중추신경계 질환을 치료하기 위해 이것이 필요한 환자에 투여한다.

[0310] HSP90 억제제 활성을 결정하기 위한 대표적인 분석은 실시예 10에서 설명한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 100 μM 이하의 HSP90 활성을 억제하는 IC₅₀ 값을 가진다. 더 바람직한 구체예에서, IC₅₀ 값은 50 μM 이하이고, 더욱더 바람직한 IC₅₀ 값은 25 μM 이하이다. 훨씬 더 바람직한 구체예는 10 μM 이하의 IC₅₀ 값을 가지며, 더욱더 바람직한 구체예는 1 μM 이하의 IC₅₀ 값을 가진다.

[0311] 본 발명을 더욱 잘 이해하기 위해 다음의 정의가 제공된다.

[0312] "알킬" 또는 "비-치환된 알킬"은 헤테로 원자를 함유하지 않는 히드로카르빌기를 말한다. 따라서, 이 말에는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬기가 포

함된다. 또한, 이 말에는 직쇄 알킬기의 분지쇄 이성질체들이 포함되는데, 이것은 제한은 아니지만 다음의 것들에 의해서 예시된다: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}-(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 등. 따라서, "알킬기"라는 용어에는 1차 알킬기, 2차 알킬기, 및 3차 알킬기들이 포함된다. 바람직한 알킬기는 1 내지 12개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 3개 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬기들을 포함한다.

[0313] "알킬렌" 또는 "비치환 알킬렌"은 "알킬"에 대해서 상기 언급된 것과 동일한 잔기로서 2개의 부착점을 갖는 것들을 말한다. 전형적인 알킬렌기는 에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 디메틸프로필렌($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)을 포함한다.

[0314] "알케닐" 또는 "비치환 알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 2 내지 약 20개 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 히드록카르빌 라디칼을 말한다. 바람직한 알케닐기는 2 내지 12개, 또는 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐기들을 포함한다.

[0315] "알키닐" 또는 "비치환 알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 2 내지 약 20개 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 히드록카르빌 라디칼을 말한다. 바람직한 알키닐기는 2 내지 12개, 또는 2 내지 6개 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알키닐기들을 포함한다.

[0316] "시클로알킬" 또는 "비치환 시클로알킬"은 단환 또는 다환의 알킬 치환체를 말한다. 대표적인 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 바람직한 시클로알킬기는 3 내지 7개 탄소 원자를 가진다.

[0317] "시클로알케닐" 또는 "비치환 시클로알케닐"은 고리에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 단환 또는 다환의 알킬 치환체를 말한다. 바람직한 시클로알케닐기는 5 내지 7개 탄소 원자를 가지는 것으로, 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.

[0318] "치환 알킬"은 탄소(들) 또는 수소(들)과의 하나 이상의 결합이 비-수소 및 비-탄소 원자와의 결합으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 말하며, 비-수소 및 비-탄소 원자는, 제한은 아니고, 예를 들어 F, Cl, Br 및 I 등의 할로젠 원자; 히드록실기, 알콕시기, 아릴옥시기 및 에스테르기와 같은 기들에 있는 산소 원자; 티올기, 알킬 및 아릴 술폰드기, 술폰기, 술폰닐기 및 술폰시드기와 같은 기들에 있는 황 원자; 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아릴아미노, 디아릴아미노, N-옥시드, 이미드 및 엔아민과 같은 기들에 있는 질소 원자 같은 것들이다. 또한, 치환 알킬기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자와의 하나 이상의 결합이, 옥소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기에 있는 산소; 이민, 옥심, 히드라존 및 니트릴과 같은 기들에 있는 질소와 같은 헤테로 원자와의 고차 결합(예를 들어, 이중결합 또는 삼중결합)으로 치환된 것들을 포함한다. 치환 알킬기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자와의 하나 이상의 결합이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 시클로알킬 또는 시클로알케닐 기와의 결합으로 치환된 알킬기들을 추가로 포함한다. 바람직한 치환 알킬기는 특히 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 플루오로, 클로로 또는 브로모 기와의 하나 이상의 결합으로 치환된 알킬기들을 포함한다. 다른 바람직한 치환 알킬기는 트리플루오로메틸기 및 트리플루오로메틸기를 함유하는 다른 알킬기들이다. 다른 바람직한 치환 알킬기는 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 산소와의 결합으로 치환됨으로써 치환 알킬기가 히드록실, 알콕시 또는 아릴옥시 기를 함유하게 된 것들을 포함한다. 다른 바람직한 치환 알킬기는 아민, 또는 치환 또는 비-치환 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, (알킬)(아릴)아민, 디아릴아민, 헤테로시클릴아민, 디헤테로시클릴아민, (알킬)(헤테로시클릴)아민 또는 (아릴)(헤테로시클릴)아민기를 갖는 알킬기들을 포함한다. 또 다른 바람직한 치환 알킬기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자와의 하나 이상의 결합이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐 기와의 결합으로 치환된 것들을 포함한다. 치환 알킬의 예는 다음과 같다: $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$, 및 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. 치환 알킬에서 치환체의 예는 다음과 같다: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, 및 할로.

[0319] "치환 알케닐"은 치환 알킬기가 비치환 알킬기와 관련하여 가지는 것과 동일한 의미를 비-치환 알케닐기와 관련

하여 가진다. 치환 알케닐기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소와 이중결합된 탄소에 결합된 알케닐기 및 비-탄소 또는 비-수소 원자들 중 하나가 또 다른 탄소와의 이중결합에 연관되지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

[0320] "치환 알킬닐"은 치환 알킬기가 비치환 알킬기와 관련하여 가지는 것과 동일한 의미를 비치환 알킬닐기와 관련하여 가진다. 치환 알킬닐기는 비탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소와 삼중결합된 탄소에 결합된 알킬닐기 및 비-탄소 또는 비-수소 원자가 또 다른 탄소와의 삼중결합에 연관되지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

[0321] "치환 시클로알킬"은 치환 알킬기가 비-치환 알킬기와 관련하여 가지는 것과 동일한 의미를 비-치환 시클로알킬기와 관련하여 가진다.

[0322] "치환된 시클로알케닐"은 치환 알킬기가 비-치환 알킬기와 관련하여 가지는 것과 동일한 의미를 비-치환 시클로알케닐기와 관련하여 가진다.

[0323] "아릴" 또는 "비치환 아릴"은 고리에 헤테로 원자를 함유하지 않는 단환 및 다환 방향족 기를 말한다. 본 발명의 화합물에서 치환체로서 사용된 전형적인 아릴 부분은 페닐, 나프틸 등을 포함한다.

[0324] "아랄킬" 또는 "아릴알킬"은 상기 정의된 바와 같은 아릴기로 치환된 알킬기를 말한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물에서 사용된 아랄킬기는 아랄킬기의 알킬 부분 안에 편입되어 있는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진다. 본 발명의 화합물에서 사용된 적합한 아랄킬기는, 예를 들어 벤질 등을 포함한다. "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아랄킬"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 말한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물에 사용된 헤테로아릴알킬기는 아랄킬기의 알킬 부분 안에 편입되어 있는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진다. 본 발명의 화합물에 사용된 적합한 헤테로아릴알킬기는, 예를 들어 피콜릴 등을 포함한다.

[0325] "알콕시"는 $R^{20}O$ -를 말하며, 여기서 R^{20} 은 C_1-C_7 알킬 또는 치환된 알킬이다. 일부 구체예에서, R^{20} 은 C_1-C_6 알킬이다. 알콕시기의 대표적인 예들은 메톡시, 에톡시, t-부톡시, 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.

[0326] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 말한다.

[0327] "치환된 아미노"는 $-NR^{60}R^{61}$ 기를 말하며 R^{60} 및 R^{61} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{60} 및 R^{61} 은 이들에 현수된 질소와 함께 결합하여, 헤테로고리 또는 치환된 헤테로고리기를 형성하도록 제공되고, 단, R^{60} 및 R^{61} 두 가지 모두가 수소는 아니다. R^{60} 이 수소이고 R^{61} 이 알킬일 때, 치환된 아미노기는 때때로 본원에서 알킬아미노로서 언급된다. R^{60} 및 R^{61} 이 알킬일 때, 치환된 아미노기는 때때로 본원에서 디알킬아미노로서 언급된다. 단일치환 아미노에 대해 말할 때, R^{60} 및 R^{61} 은 수소임을 의미하지만 두 가지 모두는 아니다. 디치환된 아미노에 대해 말할 때, R^{60} 도 R^{61} 도 수소가 아님을 의미한다. 용어 "알킬아미노"는 본원에서 $-NR^{60}R^{61}$ 기를 언급하며 R^{60} 은 C_1-C_7 알킬이고 R^{61} 은 수소 또는 C_1-C_7 알킬이다. 용어 "디알킬아미노"는 $-NR^{60}R^{61}$ 기를 언급하며, R^{60} 및 R^{61} 은 C_1-C_7 알킬이다. 용어 "아릴아미노"는 본원에서 $-NR^{60}R^{61}$ 기를 말하며, R^{60} 은 C_5-C_7 아릴이고 R^{61} 은 수소, C_1-C_7 알킬, 또는 C_5-C_7 아릴이다. 용어 "아랄킬아미노"는 본원에서 $-NR^{60}R^{61}$ 기를 말하며, R^{60} 은 아랄킬이고 R^{61} 은 수소, C_1-C_7 알킬, C_5-C_7 아릴, 또는 C_5-C_7 아랄킬이다.

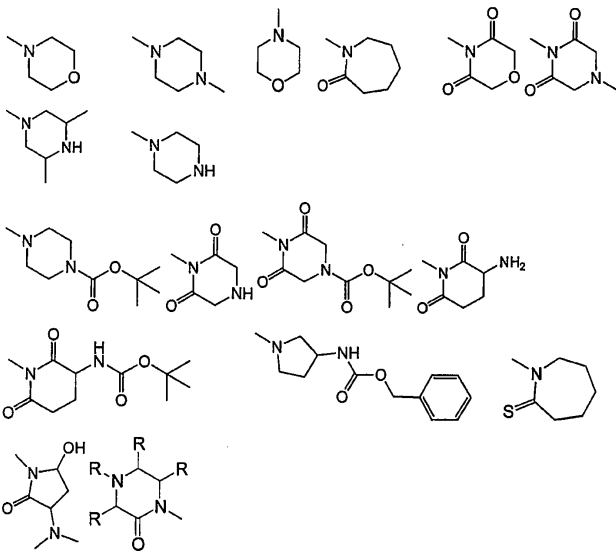
[0328] "아미디노"는 $R^{40}-C(=N)-NR^{41}-$ 부분 (" N^1 " 질소에 있는 라디칼) 및 $R^{40}(NR^{41})C=N-$ 부분 (" N^2 " 질소에 있는 라디칼)을 말하며, 여기서 R^{40} 및 R^{41} 은 수소, C_1-C_7 알킬, C_5-C_7 아릴, 또는 C_5-C_7 아랄킬일 수 있다.

[0329] "알콕시알킬"은 $-알크_1-O-알크_2$ 기를 말하며, 알크₁은 C_1-C_7 알킬이고, 알크₂는 C_1-C_7 알킬이다. 용어 "아릴옥시알킬"은 $-(C_1-C_7 \text{ 알킬})-O-(C_5-C_7 \text{ 아릴})$ 을 말한다.

- [0330] "알콕시알킬아미노"는 본원에서 $-NR^{27}-$ (알콕시알킬) 기를 말하며, R^{27} 은 전형적으로 수소, C_5-C_7 아랄킬, 또는 C_1-C_7 알킬이다.
- [0331] "아미노카르보닐"은 본원에서 $-C(O)-NH_2$ 기를 말한다. "치환된 아미노카르보닐"은 본원에서 $-C(O)-NR^{28}R^{29}$ 기를 말하며, R^{28} 은 C_1-C_7 알킬이고, R^{29} 는 수소 또는 C_1-C_7 알킬이다. 용어 "아릴아미노카르보닐"은 본원에서 $-C(O)-NR^{30}R^{31}$ 기를 언급하며, R^{30} 은 C_5-C_7 아릴이고, R^{31} 은 수소, C_1-C_7 알킬 또는 C_5-C_7 아릴이다. "아랄킬아미노카르보닐"은 본원에서 $-C(O)-NR^{32}R^{33}$ 기를 말하고, R^{32} 는 C_5-C_7 아랄킬이고 R^{33} 은 수소, C_1-C_7 알킬, C_5-C_7 아릴, 또는 C_5-C_7 아랄킬이다.
- [0332] "아미노설포닐"은 본원에서 $-S(O)_2-NH_2$ 기를 언급한다. "치환된 아미노설포닐"은 본원에서 $-S(O)_2-NR^{34}R^{35}$ 기를 말하고, R^{34} 는 C_1-C_7 알킬이고 R^{35} 는 수소 또는 C_1-C_7 알킬이다. 용어 "아랄킬아미노설포닐아릴"은 본원에서 $-(C_5-C_7$ 아릴)- $S(O)_2-NH-$ 아랄킬을 말한다.
- [0333] "아릴옥시"는 $R^{50}O-$ 를 말하며, R^{50} 은 아릴이다.
- [0334] "카르보닐"은 2가 $-C(O)-$ 기를 말한다. "알킬카르보닐"은 $-C(O)$ 알킬기를 말한다. "아릴카르보닐"은 $-C(O)$ 아릴기를 말한다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴카르보닐", "아랄킬카르보닐", 및 "헤테로아랄킬카르보닐"은 $-C(O)-R$ 을 말하며, 이때 R은 각기 헤테로아릴, 아랄킬, 및 헤테로아랄킬이다.
- [0335] "카르보닐옥시"는 일반적으로 $-C(O)-O$ 기를 말한다. 이러한 기들은 에스테르 $-C(O)-O-R^{36}$ 을 포함하며, 이때 R^{36} 은 C_1-C_7 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_5-C_7 아릴, 또는 C_5-C_7 아랄킬이다. 용어 "아릴카르보닐옥시"는 본원에서 $-C(O)-O-(C_5-C_7$ 아릴)기를 말한다. 용어 "아랄킬카르보닐옥시"는 본원에서 $-C(O)-O-(C_5-C_7$ 아랄킬)기를 말한다.
- [0336] "시클로알킬알킬"은 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬기로 치환된 알킬기를 말한다. 전형적으로, 시클로알킬알킬기는 시클로알킬알킬기의 알킬 부분 안에 편입되어 있는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진다.
- [0337] "카르보닐아미노"는 2가 $-NH-C(O)-$ 기를 말하며, 카르보닐아미노기의 아미드 질소의 수소 원자는 C_1-C_7 알킬, 아릴 또는 C_5-C_7 아랄킬 기로 치환될 수 있다. 이러한 기들은 카르바메이트 에스테르($-NH-C(O)-O-R^{28}$) 및 아미드 $-NH-C(O)-R^{28}$ 와 같은 부분들을 포함하며, 이때 R^{28} 은 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_7 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, 또는 C_5-C_7 아릴 또는 C_5-C_7 아랄킬이다. 용어 "알킬카르보닐아미노"는 $-NH-C(O)-R^{28'}$ 를 말하며, 이때 $R^{28'}$ 은 백본 구조에 1 내지 약 7개 탄소 원자를 갖는 알킬기이다. 용어 "아릴카르보닐아미노"는 $-NH-C(O)-R^{29}$ 기를 말하며, 이때 R^{29} 은 C_5-C_7 아릴이다. 유사하게, 용어 "아랄킬카르보닐아미노"는 $-NH-C(O)-R^{29}$ 을 말하며, 이때 R^{29} 는 C_5-C_7 아랄킬이다.
- [0338] "구아니디노" 또는 "구아니딜"은 구아니딘 $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 에서 유도된 부분을 말한다. 이러한 부분들은 형식적인 이중결합(구아니딘, 예를 들어 디아미노메틸렌아미노, $(H_2N)_2C=NH$ -의 "2"-위치)을 지닌 질소 원자에 결합된 것들 및 형식적인 단일결합(구아니딘, 예를 들어 $H_2N-C(=NH)-NH$ -의 "1-" 및/또는 "3"-위치)을 지닌 질소 원자들 중 어느 하나에 결합된 것들을 포함한다. 질소들 중 어느 것에 있는 수소 원자는 C_1-C_7 알킬, 아릴 또는 C_5-C_7 아랄킬과 같은 적합한 치환기로 치환될 수 있다.
- [0339] "할로젠" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로, 및 요오드 기를 말한다. 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 라디칼을 말한다. "할로알킬" 기는 $-CF_3$ 를 포함한다. 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알콕시 라디칼을 말한다. "할로알콕시" 기는 $-OCF_3$ 및 $-OCH_2CF_3$ 를 포함한다.
- [0340] "히드록실" 또는 "히드록실"은 $-OH$ 기를 말한다.

[0341] 본원에 사용되는 바와 같은 "헤테로고리" 또는 "비치환된 헤테로고리 기" "헤테로사이클" 또는 "비치환된 헤테로사이클" 및 "헤테로시클릴" 또는 "비치환된 헤테로시클릴" "헤테로시클로알킬" 또는 "비치환된 헤테로시클로알킬 기"는 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유하는 비-방향족 단일고리 또는 다고리 환 화합물을 말한다. 예는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 3- 또는 4-원 환 또는 질소, 산소, 또는 황으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 환을 포함하고; 5-원 환은 0-1개의 이중 결합을 갖고 6-원 환은 0-2개의 이중 결합을 갖고; 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수도 있고; 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 4급화 될 수 있고; 상기 헤테로고리 환 중 어느 것이 벤젠 환 또는 상기 독립적으로 정의된 또 다른 5- 또는 6-원 헤테로환 고리에 융합되어 있는 어떤 2-고리 기를 포함하고, 단, 부착 지점은 헤테로고리 환을 통한다. 헤테로고리 부분은, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 히드록시, 알콕시, 할로, 옥소 (C=O), 알킬이미노 ($R^{31}N=$, R^{31} 은 알킬 또는 알콕시 기이다), 아미노, 알킬아미노, 아실아미노알킬, 알콕시, 티오알콕시, 폴리알콕시, 알킬, 시클로알킬 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 다양한 치환기와 함께 단일치환 또는 디치환 될 수 있다.


[0342] 헤테로환 기들은 하기 나타낸 바와 같이 다양한 위치에서 부착될 수 있으며, 이것은 본원 명세서와 관련하여 유기화학 및 의약화학 분야의 당업자들에게 명백할 것이다.

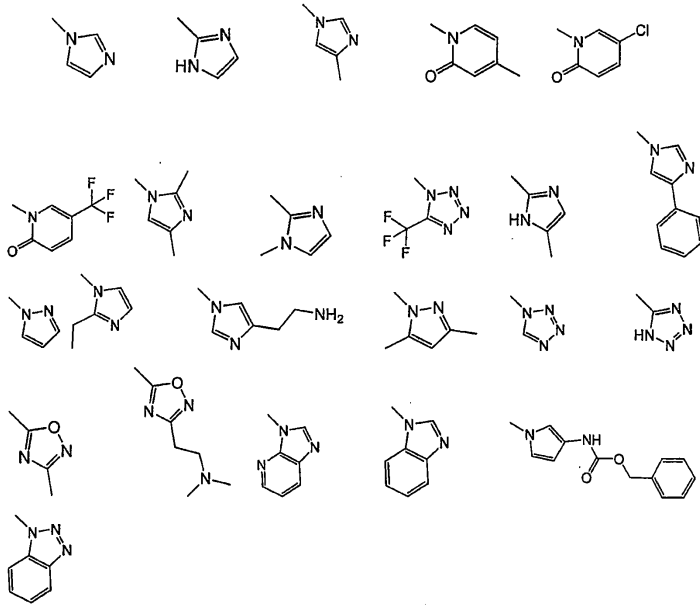


[0343] 상기식에서 R은 본원에서 설명되는 바와 같이 H 또는 헤테로고리 치환기이다.

[0344]

[0345] "헤테로아릴" 또는 "비-치환 헤테로아릴"은 본원에서 방향족 고리의 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로 원자를 가지고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 방향족 기를 말한다. 용어 "헤테로아릴"은 질소가 헤테로 원자일 뿐만 아니라 부분적 및 완전 포화 고리인 고리들을 포함하며, 또한 적어도 하나의 고리 구조가, 예를 들어 벤조디옥

소졸로(이것은 페닐기에 융합된 헤테로환 구조, 즉, ) 을 가지고, 단, 부착 지점은 헤테로아릴 환을 통한 다)와 같은 방향족인 환을 포함한다. 더 나아가, 헤테로아릴기는 치환될 수 있고, 다양한 위치에 부착될 수도 있는데, 이것은 본원 명세서와 관련하여 유기화학 및 의약화학 분야의 당업자들에게 명백할 것이다. 대표적인 치환 및 비-치환 헤테로아릴기는, 예를 들어 본 출원 및 하기 실시예에서 개시된 화합물에서 발견되는 것들을 포함한다.



[0346]

[0347] 바람직한 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 3 내지 14개의 고리 원자를 가지며, 예를 들어 디아자피닐, 피로일, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다조일, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 나프트피리디닐, 인다졸릴, 및 벤조티에닐을 포함한다.

[0348] "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아랄킬"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 말한다. 전형적으로, 헤테로아릴알킬기는 헤테로아릴알킬기의 알킬 부분 안에 편입되어 있는 1 내지 6개 탄소 원자를 가진다.

[0349] "이미노"는 =NH 기를 말한다.

[0350] "니트로"는 NO₂ 기를 말한다.

[0351] "술포닐"은 본원에서 -SO₂- 기를 말한다. "알킬술포닐"은 -SO₂R⁵²- 구조의 치환 술포닐을 말하며, 여기서 R⁵²은 C₁-C₇ 알킬이다. 본 발명의 화합물에 사용된 알킬술포닐기는 전형적으로 백본 구조에 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 알킬술포닐기이다. 따라서, 본 발명의 화합물에 사용된 전형적인 알킬술포닐기는, 예를 들어 메틸술포닐(즉, R⁵²는 메틸이다), 에틸술포닐(즉, R⁵²이 에틸이다), 프로필술포닐(즉, R⁵²는 프로필이다) 등을 포함한다. 용어 "아릴술포닐"은 본원에서 -SO₂-아릴기를 말한다. 용어 "헤테로시클릴술포닐"은 본원에서 -SO₂-헤테로시클릴기를 말한다. 용어 "아랄킬술포닐"은 본원에서 -SO₂-아랄킬기를 말한다. 용어 "술포아미도"는 본원에서 -SO₂NH₂를 말한다. 용어 "술포아미도알킬"은 (알킬)SO₂NH₂-을 말한다.

[0352] "티오" 또는 "티올"은 -SH 기를 말한다. "알킬티오" 또는 "알킬티올"은, 예를 들어 C₁-C₆ 알킬기와 같은 알킬기로 치환된 티오기를 말한다.

[0353] "티오아미도"는 -C(=S)NH₂ 기를 말한다.

[0354] "선택적으로 치환된"은 수소를 1가 또는 2가 라디칼로 선택적으로 치환하는 것을 말한다. "치환된"은 수소를 1가 또는 2가 라디칼로 치환하는 것을 말한다. 다른 언급이 없다면, 적합한 치환기는, 예를 들어 히드록실, 알콕시, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로, 티오, 술포닐, 티오아미도, 아미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡사미디노, 구아니디노, 술포아미도, 카르복실, 포르밀, 알킬, 할로알킬, 알킬아미노, 할로알킬아미노, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아랄킬카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴 등을 포함한다. 다른 적합한 치환기는 치환 알킬에 대해 나타난 치환체들을 포함한다. 다양한 적합한 치환기의 예들이 또한 본 명세서 전체에 개시된 화합물

과 관련하여 발견된다.

- [0355] 치환기는 그 자체가 치환될 수 있다. 치환기 상의 치환된 기는 카르복실, 할로, 니트로, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알콕시, 아미노카르보닐, $-SR^{42}$, 티오아미도, $-SO_3H$, $-SO_2R^{42}$, 또는 시클로알킬일 수 있으며, 이때 R^{42} 는 전형적으로 수소, 히드록실 또는 알킬이다.
- [0356] 치환된 치환기가 직쇄 기를 포함할 때, 이 치환은 사슬(예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸 등) 내부에서 또는 사슬 말단(예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필 등)에서 발생할 수 있다. 치환된 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로 원자의 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 배열일 수 있다.
- [0357] 달리 언급되지 않는다면, 본원에 명확하게 정의되지 않은 치환기의 명명은 기능성을 가진 말단 부분을 먼저 명명한 다음, 부착점을 향해서 인접한 작용기를 명명함으로써 달성된다. 예를 들어, 치환체 "알콕시헤테로아릴"은 (알콕시)-(헤테로아릴)-기를 말한다.
- [0358] 본 발명의 바람직한 화합물은 1000 달톤 미만, 바람직하게는 750 달톤 미만의 총 분자량을 가진다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 적어도 150 달톤의 최소 분자량을 가진다. 본 발명의 바람직한 구체예는 150 내지 750 달톤의 분자량을 가지며, 더 바람직한 구체예는 200 내지 500 달톤의 분자량을 가진다. 본 발명의 다른 구체예는 300 내지 450 달톤의 분자량을 갖는 화합물이다. 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 350 내지 400 달톤의 분자량을 가진다.
- [0359] 유사하게, 상기 정의들에는 허용될 수 없는 치환 패턴(예를 들어, 5개의 플루오로기로 치환된 메틸)들이 포함되지 않음이 이해된다. 이러한 허용될 수 없는 치환 패턴은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0360] "카르복시-보호기"는 카르복실산 기능을 차단 또는 보호하면서 화합물의 다른 기능 부위들이 연관된 반응을 수행할 목적으로 통상 사용되는 카르복실산 보호 에스테르기들 중 하나로 에스테르화된 카르보닐기를 말한다. 이에 더하여, 카르복시 보호기는 고체 지지체에 부착될 수 있으며, 이로써 화합물은 가수분해법에 의해 절단되어 상응하는 유리 산을 방출할 때까지 카르복실레이트로서 고체 지지체에 연결된 상태로 있게 된다. 대표적인 카르복시-보호기는, 예를 들어, 알킬에스테르, 2차 아미드 등을 포함한다.
- [0361] 본 발명의 화합물 중 어떤 것은 비대칭 치환된 탄소 원자를 포함한다. 이러한 비대칭 치환된 탄소 원자는 특정 비대칭 치환된 탄소 원자에서의 입체이성질체의 혼합물 또는 단일 입체이성질체를 포함하는 본 발명의 화합물을 가져올 수 있다. 결과적으로, 라세미 혼합물, 거울상 이성질체 혼합물, 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 거울상 이성질체가 본 발명에 포함된다. 본원에서 사용된 용어로서, "S" 및 "R" 입체형태는 IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30(1976)에 정의된 바에 따른다. 용어 α 및 β 는 환형 화합물의 고리 위치에 대해 사용된다. 기준 평면의 α -면은 가장 낮은 번호의 위치에 바람직한 치환체가 놓여 있는 쪽이다. 기준 평면의 반대 면에 놓인 치환체에는 β 디스크립터가 배당된다. 이런 사용은 환형 모체의 입체구조에 대한 것과는 다르다는 것에 주목해야 하는데, 여기서는 " α "가 "평면 아래쪽"을 의미하며 완전한 입체형태를 표시한다. 본원에서 사용된 용어 α 및 β 는 "Chemical Abstracts Index Guide," Appendix IV, paragraph 203(1987)에 정의된 바에 따른다.
- [0362] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 비-독성 산 또는 알칼리성 토금속 염을 말한다. 이들 염은 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 원위치 제조될 수 있거나, 또는 각기 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기를 갖는 염기 또는 산 작용기를 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 염은, 제한은 아니지만 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미-술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 운테카노에이트를 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기들이 할로젠화 알킬과 같은 제제로 4차화될 수 있으며, 이러한 할로젠화 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술페이트 같은 디알킬술페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테아릴 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물과 같은 장쇄 할로젠화물, 벤질 및 페네틸 브

류화물 같은 아랄킬 할로겐화물 등등이다. 이로써, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 산물이 얻어진다.

- [0363] 약학적으로 허용되는 산 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예들은 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산과, 옥살산, 말레산, 메탄술폰산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산들을 포함한다. 염기 부가 염은 2-아미노-7,8--디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 최종 분리 및 정제 동안 원위치 제조될 수 있거나, 또는 카르복실산 부분을 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기, 또는 암모니아, 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은, 제한은 아니지만 알칼리 및 알칼리성 토금속에 기반한 양이온, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과, 뿐만 아니라 제한은 아니지만 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하는 비-독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온들을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다.
- [0364] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 프로드러그"는 확실한 의학적 판단 범위 내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인체 또는 하등동물체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합당한 이익/위험 비가 적당하고, 그것의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드러그를 말하며, 뿐만 아니라 가능한 경우에는 본 발명의 화합물의 양쪽성 이온 형태를 말하기도 한다. 용어 "프로드러그"는, 예를 들어 혈액 중 가수분해에 의해 생체내에서 신속히 변형되어 상기 화학식의 모 화합물을 제공하는 화합물을 말한다. 충분한 논의가 Higuchi, T., 및 V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14, 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design," Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press(1987)에 제공되며, 이들은 모두 본원에 참고자료로 인용된다.
- [0365] 용어 "HSP90-매개 장애"는 HSP90의 억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 장애를 말한다.
- [0366] 용어 "세포증식 질환"은, 예를 들어 암, 종양, 과다형성증, 재협착, 심장비대, 면역장애 및 염증을 비롯한 질환들을 말한다.
- [0367] 용어 "암"은 HSP90의 억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 암 질환을 말하며, 예를 들어 폐 및 기관지암; 전립선암; 유방암; 췌장암; 결장 및 직장암; 갑상선암; 위암; 간 및 간내담관암; 신장 및 신우암; 방광암; 자궁체부암; 자궁경부암; 난소암; 다발성 골수종; 식도암; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수양 백혈병; 뇌암; 구강 및 인두암; 후두암; 소장암; 비-호지킨 림프종; 흑색종; 및 용모성 결장선종을 포함한다.
- [0368] 본 발명의 화합물은 암세포의 성장을 억제하는데 있어서 시험관내 또는 생체내에서 유용하다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 조성물로서 사용될 수도 있다. 적합한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는, 예를 들어 가공처리 제제 및 약물 송달 변형제 및 증진제, 예를 들어 인산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 단당류, 이당류, 녹말, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 텍스트로스, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 폴리비닐-피롤리돈, 저 융점 왁스, 이온교환 수지 등뿐만 아니라 이것들 중 어느 둘 이상의 조합을 포함한다. 다른 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제들이 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey(1991)에 설명되며, 이것은 본원에 참고자료로 인용된다.
- [0369] 본 발명의 화합물의 유효량은 일반적으로, 본원에 설명된 분석법들 중 어느 것에 의해, 당업자에게 공지된 다른 HSP90 활성 분석법에 의해, 또는 암 증상들의 억제 또는 완화를 검출하는 것에 의해, 검출가능한 정도로 HSP90 활성을 억제하기에 충분한 어떤 양을 포함한다.
- [0370] 단일 제형을 생산하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주와 특정 투여 방식에 따라 변할 것이다. 그러나, 어떤 특정 환자에 대한 특정한 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이요법, 투여시기, 투여경로, 배설속도, 약물조합, 및 치료법이 적용되는 특정 질환의 중대성을 포함하는 다양한 요인들에 좌우될 것임이 이해될 것이다. 주어진 상황에 대한 치료학적 유효량은 관습적 실험에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 이것은 정규 임상시험의 기술 및 판단 범위 내이다.
- [0371] 본 발명의 목적을 위하여, 치료학적 유효량은 일반적으로 총 일일 용량이 단일 또는 분할 용량으로 숙주에게 투여될 것이며, 이 양은, 예를 들어 하루에 0.001 내지 1000mg/kg 체중, 더 바람직하게는 하루에 1.0 내지 30mg/kg 체중일 수 있다. 투약 단위 조성물은 이러한 양을 일일 용량을 구성할 수 있는 이 양의 약수들로서 함유할 수 있다.

- [0372] 본 발명의 화합물은, 필요에 따라 종래의 제약학적으로 허용되는 비-독성 담체, 에뮤번트 및 비히클을 함유하는 투약 단위 조제물로서 경구, 비경구, 설하, 에어로졸 또는 흡입 스프레이, 직장, 또는 국소 경로에 의해 투여될 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치 또는 이온이동 장치와 같은 경피 투여의 사용을 수반할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 비경구는 피하주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0373] 주사가능한 제조물들, 예를 들어 멸균된 주사용 수성 또는 유성 현탁액이 적합한 분산 또는 습윤제와 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 조제될 수 있다. 주사용 멸균 제조물은 또한 비경구 경로에서 허용되는 비-독성 희석제 또는 용매에 용해된 주사용 멸균 용액 또는 현탁액일 수 있으며, 예를 들어 1,3-프로판디올 용액일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, 및 등장 염화나트륨 용액이다. 이에 더하여, 멸균 불휘발성유(fixed oil)가 용매 또는 현탁 매체로서 종래부터 사용되고 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함하는 어떤 저자극 불휘발성유가 사용될 수 있다. 이에 더하여, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에서 사용된다.
- [0374] 코코아버터 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 약물의 직장 투여를 위한 좌약이 제조될 수 있는데, 이 부형제는 정상 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로, 직장에서 용융하여 약물을 방출할 것이다.
- [0375] 경구 투여를 위한 고상 제형은 캡슐, 정제, 알약, 가루 및 과립을 포함할 수 있다. 이러한 고상 제형에서 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 녹말과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 제형은 또한, 일반적인 관행대로, 불활성 희석제 이외의 다른 추가의 물질, 예를 들어 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 이 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 알약은 추가로 장용 코팅제로 제조될 수 있다.
- [0376] 경구 투여를 위한 액상 제형은, 물과 같은 본 분야에서 통상 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 제약학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화 및 현탁제, 시클로덱스트린, 및 감미제, 향미제 및 향료와 같은 에뮤번트를 포함할 수 있다.
- [0377] 또한, 본 발명의 화합물은 리포솜 형태로 투여될 수 있다. 본 분야에 공지된 대로, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매체에 분산된 수화된 단층 또는 다층 액체 결정에 의해 형성된다. 리소솜을 형성할 수 있는 어떤 생리학적으로 허용되고 대사되는 비-독성 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명 조성물은 본 발명의 화합물에 더하여 안정제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 천연 및 합성의 인지질 및 포스파티딜콜린(레시틴)이다. 리포솜의 형성법은 본 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York (1976) p. 33 *et seq*를 참조한다.
- [0378] 본 발명의 화합물은 단독의 활성 제약 제제로서 투여될 수 있지만, 암치료에 사용되는 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 사용될 수도 있다. 암치료를 위해 본 발명의 화합물과 조합되는 유용한 대표적인 제제는, 예를 들어 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 게피티닙, 바탈라닙, 서니티닙, 소라페닙, 엘로티닙, 텍스라족산, 글리벡, 허셉틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁산, 테자시타빈, 시클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티닙, 안트라시클린, 리투시맵, 트라스투주맵, 토포이소머라제 I 억제제, 및 그의 다른 암 화학 치료제들을 포함한다.
- [0379] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 상기 화합물은 본원에 참고자료로 인용되는 Physicians' Desk Reference(PDR) 47th Edition (1993)에 지시된 치료량으로 사용되거나, 아니면 당업자에게 잘 알려져 있는 그러한 치료학적 유효량으로 사용될 것이다.
- [0380] 본 발명의 화합물과 나머지 항암제들은 권장된 최대 임상 투약량으로 또는 그보다 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 중 활성 화합물의 투약량 수준은 투여경로, 질환의 중대성 및 환자의 반응에 따라 바람직한 치료반응을 얻기 위해 변화될 수 있다. 이 조합은 개별 조성물들로서 또는 두 제제를 모두 함유하는 단일 제형으로서 투여될 수 있다. 조합으로서 투여될 때, 치료제는 개별 조성물들로서 조제되어 동시에 또는 상이한 시기에 제공될 수 있거나, 또는 치료제는 단일 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0381] 타목시펜과 같은 항에스트로젠은 세포주기 정지의 유도를 통해 유방암 성장을 억제하는데, 이것은 세포주기 억제제 p27Kip의 작용을 필요로 한다. 최근에는, Ras-Raf-MAP 키나제 경로의 활성화가 p27Kip의 인산화 상태를 변경시켜, p27Kip의 세포주기를 정지시키는 억제 활성이 약화되고, 이로써 항에스트로젠 내성에 기여한다는 것이 밝혀졌다(Donovan 등, J. Biol. Chem. 276:40888, 2001). Donovan 등에 의해 보고된 바에 의하면, MEK 억

제제를 사용한 치료에 의한 MAPK 신호화의 억제는 호르몬 리팩토리(refactory) 유방암 셀라인에서 p27의 인산화 상태를 변화시켰고, 그러는 동안에 호르몬 민감도가 복구되었다. 따라서, 한 양태에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 또는 Va의 화합물은 호르몬 의존성 암, 예를 들어 유방암 및 전립선암의 치료에서 사용될 수 있으며, 이로써 종래의 항암제를 사용했을 때 이들 암에서 통상 나타난 호르몬 내성을 역전시킬 수 있다.

[0382] 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 혈액암에서는 염색체 전위가 구성적으로 활성화된 BCR-ABL 티로신 키나제의 원인이 된다. 이런 병에 걸린 환자는 Abl 키나제 활성의 억제 결과로서 소 분자 티로신 키나제 억제제인 글리벡에 반응한다. 그러나, 진행된 단계의 질환을 가진 많은 환자들은 처음에는 글리벡에 반응하지만, 나중에는 Abl 키나제 도메인에서의 내성-부여 돌연변이로 인해 재발된다. 시험관내 연구에서는 BCR-Abl이 Raf 키나제 경로를 사용하여 그것의 효과를 도출한다는 것이 증명되었다. 이에 더하여, 동일한 경로에서 하나 이상의 키나제를 억제하는 것은 내성-부여 돌연변이에 대한 추가의 보호를 제공한다. 따라서, 본 발명의 다른 양태에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 또는 Va의 화합물은 만성 골수성 백혈병(CML)과 같은 혈액암의 치료에서 글리벡과 같은 적어도 하나의 추가 제제와 조합하여 사용되며, 이로써 적어도 하나의 추가 제제에 대한 내성이 역전되거나 예방될 수 있다.

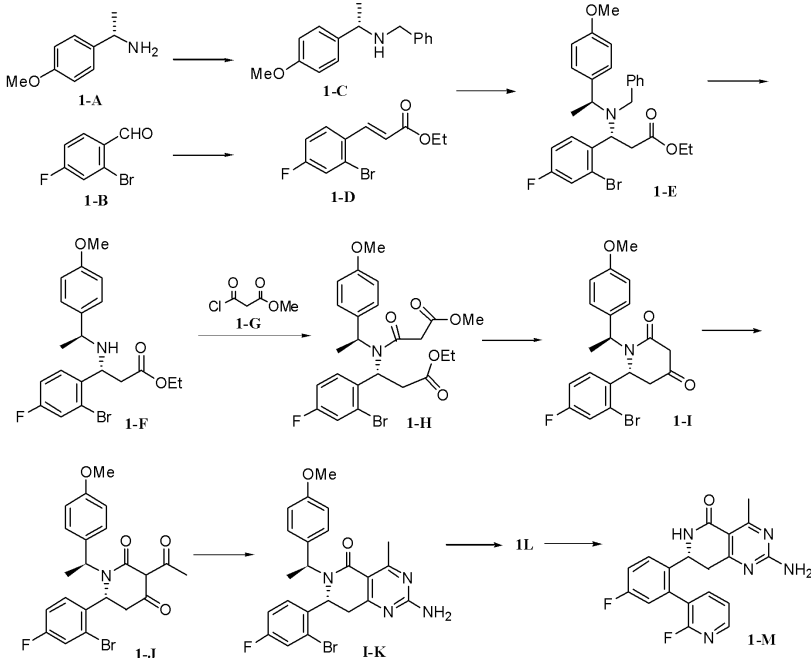
[0383] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 키트가 제공된다. 대표적인 키트는 본 발명의 2-아미노-퀴나졸린-5-온 화합물(예를 들어, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV, IVa, V, 또는 Va의 화합물)과, HSP90을 억제할 수 있는 화합물의 양을 투여함으로써 세포증식 질환을 치료하도록 하는 사용설명서를 비롯한 패키지 삽입물 또는 다른 라벨을 포함한다.

[0384] 대표적인 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물의 합성은 실시예 1-8에서 설명한다. 대표적인 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물은 실시예 9의 표 1-5에서 보여지는 바와 같이 제조하였다.

[0385] 한 관점에서, 치환된 7-페닐 부분을 갖는 본 발명의 특정 화합물은 반응식 1에서 보여지는 바와 같이 제조될 수 있다. 환원성 아미드화에 의한 키랄 아민 1-A로부터 제조되는 벤질 아민 1-C, 및 알데히드 1-B의 Wadsworth Emmons 짝지움반응(homologation)으로부터 제조되는 신남산염 1-D는 결합되어 콘쥬게이션 첨가 생성물 1-E를 얻는다(Steven D. Bull, Stephen G. Davies, Santiago Delgado-Ballester, Peter M. Kelly, Luke J. Kotchie, Massimo Gianotti, Mario Laderas and Andrew D. Smith, J. Chem. Soc, Per kin Trans. 1, 2001, (23), 3112). 벤질기의 제거는 아세트니트릴 및 물에서 제2 세륨 질산암모늄의 1.1 당량을 사용하여 수행된다. 결과 아민 1-F는 염화 메틸 말로닐 1-G로 아실화되어 화합물 1-H를 얻는다. 고리화는 에톡시화 나트륨과 같은 염기로 처리하여 Dieckmann 축합을 통해 달성된다. 그 후 결과 락탐을 HCl과 같은 산으로 처리하여 디카르복실화를 달성하고 화합물 1-I를 얻는다. 아세트니트릴 또는 톨루엔과 같은 비등하는 용매에서 염화아세틸로 0-아실화 및 디메틸아미노피리딘으로 처리하여 아세테이트 기의 이동을 이루고 화합물 1-J를 얻는다. 피리미딘 I-K는 1-J를 구아니딘/EtOH 및 디메틸아민으로 처리함으로써 형성된다. 파라-메톡시벤질기는 이 단계(또는 스즈키 커플링(Suzuki coupling) 다음)에서 제2세륨 질산암모늄 또는 트리플루오로아세트산으로 제거된다. I-K의 페닐 환은 스즈키 커플링을 통해 적당한 보론산으로 선택적으로 기능화되어 비아릴 화합물 I-L을 얻을 수 있다.

[0386] 이후의 파라-메톡시벤질 기의 탈보호로 아민 I-M을 얻는다

반응식 1

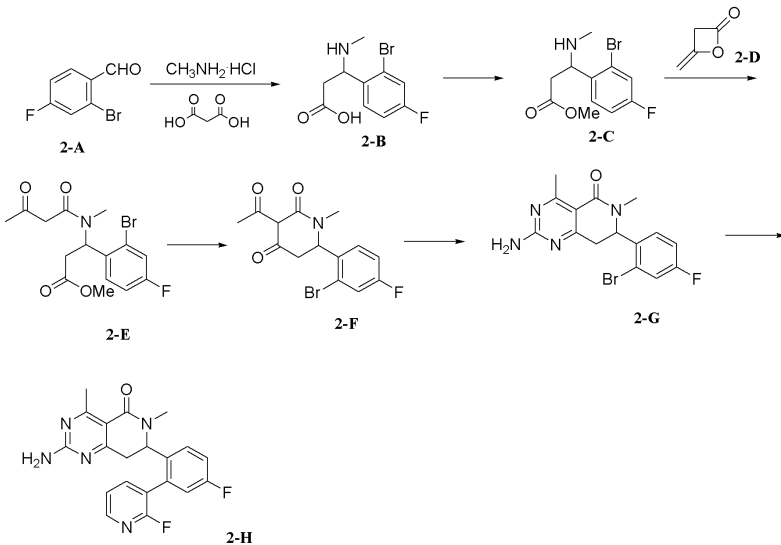


[0387]

[0388]

다른 관점에서, 본 발명의 특정 화합물은 반응식 2에서 보여지는 바와 같이 제조될 수 있다. 환류 에탄올에서 옥살산 및 2-A와 같은 원하는 알데히드와 함께 메틸아민과 같은 적당한 아민의 축합은 산 2-B의 형성을 초래하고, 그 다음에 0°C에서 적절한 알코올성 용매에서 염화티오닐과 함께와 같은 에스테르화 조건하에서 상응하는 에스테르 2-C로 전환된다. 아세트아미드 2-E의 형성은 디케텐 2-D와 함께 2-C 에스테르의 처리가 수반된다. 이후의 메톡시화나트륨과 같은 염기의 존재하에서 2-D의 고리화 및 마이크로웨이브 가열은 락탐 2-F를 제조한다. 아미노피리딘 형성은, 마이크로파 조건하에서 피롤리딘의 에탄올 용액 내 락탐을 가열함으로써 중간체 엔아민의 형성을 하는 제1 단계, 및 이 용액에 구아니딘-HCl의 첨가 후 추가의 마이크로파 가열을 하는 제2 단계의 2 단계로 수행된다. 역상 HPLC에 의한 아미노피리미딘 2-G의 분리 후 스킵 조건하에서 적당한 아릴보론산과 결합 및 마이크로파 가열을 하여 비아릴 화합물 2-H를 얻는다.

반응식 2



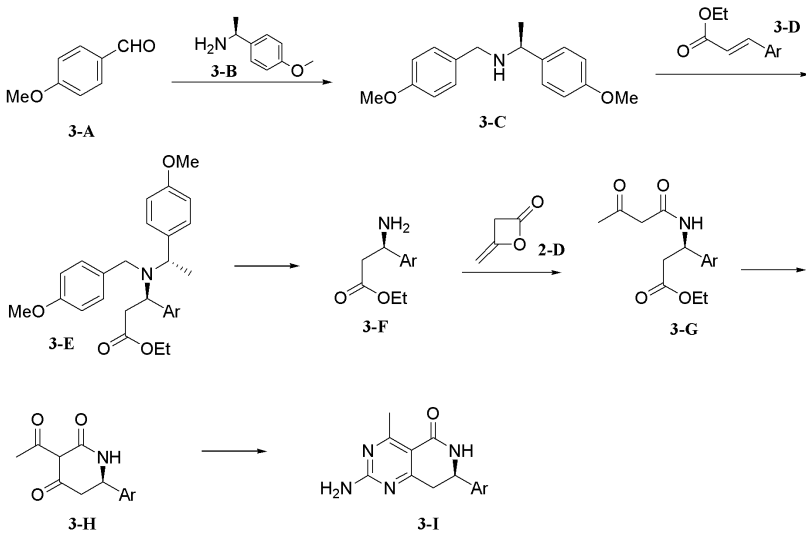
[0389]

[0390]

반응식 3은 본 발명의 특정 화합물의 합성을 위한 다른 수단을 보여준다. 분자여과기를 통해 (S)-1-(4-메톡시페닐)에탄아민 3-B 및 수소화붕소나트륨과 함께 p-아니솔 3-A의 환원성 아미드화로 아민 3-C를 얻는다. 이후의 3-C를 n-부틸리튬과 반응시키는 것과 같은 아민 음이온의 형성 및 적절한 에스테르 신남산염 3-D로 처리로 콘쥬게이트 부가 생성물 3-E를 얻는다. 반응식 2에서 보여지는 단계 및 상기 설명에 따라, 트리플루오로아세트산으로

탈보호하여 3-I로 변환될 수 있는 아민 3-F를 얻었다.

반응식 3



[0391]

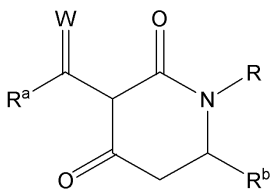
[0392] 한 구체예에서, 다음의 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법이 제공된다

[0393] (a) 화학식 I의 화합물과 산을 반응시켜 산 부가 염을 형성하는 단계; 또는

[0394] (b) 화학식 I의 산 부가 염을 반응시켜 화학식 I의 유리 염기 화합물을 형성하는 단계; 또는

[0395] (c) 화학식 VI의 중간체 화합물을 구아니딘 또는 구아니딘 유도체와 반응시키는 단계

화학식 VI

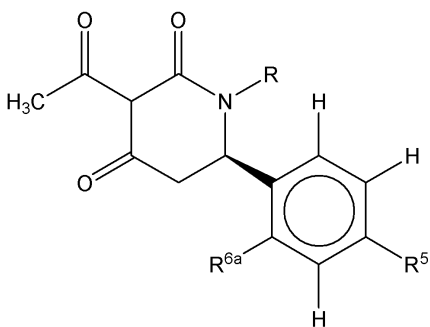


[0396]

[0397] 상기식에서, R^a, R 및 R^b는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, W는 O 또는 NR'R''이고, R' 및 R''는 독립적으로 H 또는 알킬이며 화학식 I의 화합물을 형성한다.

[0398] 한 구체예에서, 화학식 (VI)의 중간체 화합물이 제공된다. 한 관점에서, R^a는 메틸이다. 다른 관점에서 화학식 (VI)의 중간체 화합물은 화학식 (VII)의 화합물이고

화학식 VII



[0399]

[0400] 상기식에서

[0401] R은 화학식 (VI)에 대해 정의한 바와 같고;

- [0402] R⁵는 수소 또는 할로이오;
- [0403] R^{6a}는 할로, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0404] 화학식 (VI) 또는 (VII)의 본 발명의 일부 구체예에서, R은 수소, 비치환된 알킬 및 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R은 메틸, 에틸, 알릴, 3-메틸-부틸, 및 이소부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, R은 수소, 벤질, 1-(4-메톡시페닐)에틸, 메틸, 3-아미노프로필, 및 2-메틸-2-모르폴리노프로필로 구성되는 군으로부터 선택된다. 또 다른 구체예에서, R은 수소이다.
- [0405] 일부 구체예에서, R⁵는 할로이다. 일부 관점에서 R⁵는 플루오로이다.
- [0406] 다른 구체예에서 R⁵는 수소이다.
- [0407] 일부 구체예에서, R^{6a}는 할로이다. 일부 관점에서 R^{6a}는 브로모이다.
- [0408] 일부 구체예에서 R⁵ 및 R^{6a}는 모두 할로이다. 다른 구체예에서 R⁵는 플루오로이고 R^{6a}는 브로모이다.
- [0409] 일부 구체예에서 R^{6a}는 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 아릴 및 헤테로아릴은 푸라닐, 피롤릴, 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 인돌릴, 옥사디아졸, 티아디아졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 및 티에닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0410] 일부 구체예에서, R^{6a}는 (2-히드록시-에틸아미노)-피라진-2-일, 1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 2-(5-메틸-피리딘-2-일)-페닐, 2,3-디플루오로-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-피리미딘-5-일, 2,5-디플루오로-페닐, 2,6-디플루오로-페닐, 2,6-디메틸-피리딘-3-일, 2-아세트아미도페닐, 2-아미노카르보닐페닐, 2-아미노-피리미딘-5-일, 2-클로로-4-메톡시-피리미딘-5-일, 2-클로로-5-플루오로-피리딘-3-일, 2-클로로-페닐, 2-클로로-피리딘-3-일, 2-클로로-피리딘-4-일, 2-디플루오로-3-메톡시페닐, 2-에틸-페닐, 2-에톡시-티아졸-4-일, 2-플루오로-3-메톡시-페닐, 2-플루오로-3-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸-페닐, 2-플루오로-5-메톡시-페닐, 2-플루오로-5-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 2-플루오로-피리딘-3-일, 2-히드록시메틸-3-메톡시페닐, 2-히드록시메틸페닐, 2-이소퀴놀린-4-일, 2-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐, 2-메톡시-페닐, 2-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리미딘-4-일, 2-메톡시-티아졸-4-일, 2-메틸-페닐, 2-메틸-피리딘-3-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-3-일, 2-페녹시페닐, 2-피리딘-3-일, 2-피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메톡시페닐, 2-트리플루오로메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 3,5-디메틸-이속사졸-4-일, 3,6-디메틸-피라진-2-일, 3-아세트아미도페닐, 3-아미노카르보닐페닐, 3-브로모-페닐, 3-클로로-피라진-2-일, 3-시아노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 3-에톡시-페닐, 3-에틸-4-메틸-페닐, 3-에틸-페닐, 3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일, 3-플루오로페닐, 3-플루오로-피라진-2-일, 3-메탄설폰아미도페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-메톡시페닐, 3-메톡시-피라진-2-일, 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일, 3-메틸페닐, 3-메틸-피리딘-2-일, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4,5-디메톡시-피리미딘-2-일, 4-아미노-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-클로로-2,5-디메톡시-페닐, 4-클로로-2-플루오로-페닐, 4-클로로-2-메톡시-5-메틸-페닐, 4-클로로-피리딘-3-일, 4-디플루오로-2-메틸-페닐, 4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-2-일, 4-에톡시-피리미딘-5-일, 4-에틸-1H-피라졸-3-일, 4-플루오로-2-메톡시-페닐, 4-플루오로-2-메틸-페닐, 4-플루오로페닐, 4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리딘-3-일, 4-메톡시-피리미딘-2-일, 4-메톡시-피리미딘-5-일, 4-메틸-페닐, 4-메틸-피리딘-2-일, 4-메틸-피리딘-3-일, 4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일, 5,6-디메톡시-피라진-2-일, 5-아세틸-티오펜-2-일, 5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-3-메틸-피라진-2-일, 5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일, 5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-클로로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-2-메톡시페닐, 5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일, 5-플루오로-6-메톡시-피라진-2-일, 5-플루오로-피리딘-2-일, 5-메톡시-피리딘-3-일, 5-메톡시-티오펜-2-일, 5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일, 6-아세틸-피리딘-2-일, 6-클로로-피라진-2-일, 6-에톡시-피라진-2-일, 6-에톡시-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-2-일, 6-플루오로-피리딘-3-일, 6-히드록시-피리딘-2-일, 6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메톡시-5-메틸-피라진-2-일, 6-메톡시-피라진-2-일, 6-메톡시-피리딘-2-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 6-메틸아미노-피라진-2-일, 6-메틸-피리딘-2-일, 5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일, 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일로 구성되는 군으로부터 선택된다.

- [0411] 다른 구체예에서, 구아니딘 유도체는 아세틸 구아니딘이다.
- [0412] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 화학식 (VI) 또는 (VII)의 화합물의 사용이 제공된다.
- [0413] 본 발명은 다음의 실시예를 언급함으로써 더욱 용이하게 이해될 것이고, 이는 예시의 방법으로 제공되는 것이고 본 발명의 제한으로 의도되는 것은 아니다.

실시예

[0414] 다음의 실시예와 관련하여, 본 발명의 화합물들은 본원에 설명된 방법, 또는 본 분야에 잘 공지된 다른 방법들을 이용하여 합성되었다

[0415] 화합물 및/또는 중간체는 2690 분리 모듈(메사츄세츠 밀포드)을 구비한 워터스 밀레니엄 크로마토그래피 시스템을 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 특성화되었다. 분석 칼럼은 알텍(일리노이 디어필드)의 알티마 C-18 역상 4.6 x 250mm이었다. 전형적으로 5% 아세트니트릴/95% 물에서 시작하여 40분의 시간에 걸쳐 100% 아세트니트릴까지 진행되는 기울기 용리를 사용했다. 모든 용매는 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)을 함유했다. 화합물은 220 또는 254nm에서의 자외광(UV) 흡수에 의해 검출했다. HPLC 용매는 버딕 앤 잭슨(미시건 무스케간)이나, 피셔 사이언티픽(펜실베이니아 피츠버그)로부터 입수했다. 어떤 예에서, 순도는, 예를 들어 베이커-플릭스 실리카겔 1B2-F 플릭시블 시트와 같은 유리 또는 플라스틱 뒷받침이 있는 실리카겔 판을 이용하는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 평가했다. TLC 결과는 자외선 아래에서 육안으로, 또는 잘 알려진 요오드 증기 및 다른 다양한 염색 기술을 사용하여 쉽게 검출되었다.

[0416] 질량분광 분석은 두 LC/MS 기기들 중 하나에서 수행하였다: 워터스 시스템(알리앙스 HT HPLC 및 마이크로매스 ZQ 질량분광기; 칼럼: 이클립스 XDB-C18, 2.1 x 50mm; 용매 시스템: 0.05% TFA를 첨가한 5-95%(또는 35-95%, 또는 65-95% 또는 95-95%) 아세트니트릴 수용액; 유속 0.8mL/분; 분자량 범위 500-1500; 원추 전압 20V; 칼럼 온도 40°C) 또는 휴렛 팩커드 시스템(시리즈 1100 HPLC; 칼럼: 이클립스 XDB-C18, 2.1 x 50mm; 용매 시스템: 0.05% TFA를 첨가한 1-95% 아세트니트릴 수용액; 유속 0.4mL/분; 분자량 범위 150-850; 원추 전압 50V; 칼럼 온도 30°C). 모든 질량은 양성자화된 모 이온의 질량으로 기록하였다.

[0417] GCMS 분석은 휴렛 팩커드 기기(매스 셀렉티브 디텍터 5973을 구비한 HP6890 시리즈 기체 크로마토그래피; 인젝터 부피: 1µl; 초기 칼럼 온도: 50°C; 최종 칼럼 온도: 250°C; 상승 시간: 20분; 기체 유속: 1mL/분; 칼럼: 5% 페닐메틸실록산, 모델번호 HP 190915-443, 치수: 30.0m x 25m x 0.25m).

[0418] 일부 화합물에 대해서 핵자기공명(NMR) 분석을 배리언 300MHz NMR(캘리포니아 팔로알토)을 사용하여 수행하였다. 스펙트럼 기준은 TMS나, 이 용매의 공지된 화학적 이동이었다. 일부 화합물 샘플은 승온(예를 들어, 75°C)에서 가동시켜 샘플 용해도가 증가하도록 촉진하였다.

본 발명의 일부 화합물의 순도는 원소분석에 의해 평가한다(테저트 어널리틱스, 아리조나 투산).

[0419] 용점은 레보레이토리 디바이스 멜-템프 장치(메사츄세츠 홀리스톤)에서 측정한다.

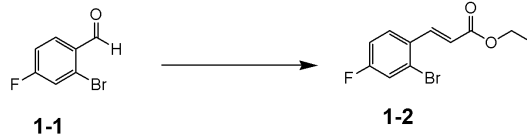
[0420] 플래시 40 크로마토그래피 시스템 및 KP-Si1, 60A(바이오타지, 버지니아 샬럿츠빌)을 사용하여, 또는 실리카겔(230-400메시) 충전재를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해, 또는 C-18 역상 칼럼을 사용하는 HPLC에 의해 예비 분리를 수행하였다. 플래시 40 바이오타지 시스템 및 플래시 칼럼 크로마토그래피에 사용된 전형적인 용매들은 디클로로메탄, 메탄올, 에틸아세테이트, 헥산, 아세톤, 수성 히드록시아민, 및 트리에틸아민이었다. 역상 HPLC에 사용된 전형적인 용매들은 다양한 농도의 아세트니트릴 및 0.1% 트리플루오로아세트산을 첨가한 물이었다.

[0421] 다음의 약어들이 실시예에서 사용된다:

- [0422] aq.: 수성
- [0423] Boc: tert-부톡시카르보닐
- [0424] BSA: 소 혈청 알부민
- [0425] Celite 규조토
- [0426] DCM: 디클로로메탄

- [0427] eq.: 당량
- [0428] Et₃N: 트리에틸아민
- [0429] EtOAc: 에틸아세테이트
- [0430] GC 기체 크로마토그래피
- [0431] h: 시간
- [0432] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0433] IC₅₀ 값: 측정된 활성의 50% 감소를 일으키는 억제제의 농도
- [0434] L: 리터
- [0435] LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량분광기
- [0436] LRMS: 저 분해능 질량분광기
- [0437] MeOH: 메탄올
- [0438] min: 분
- [0439] mL: 밀리리터
- [0440] mm: 밀리미터
- [0441] mM: 밀리몰농도
- [0442] mmol: 밀리몰
- [0443] nm: 나노미터
- [0444] NMP: N-메틸피롤리돈
- [0445] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [0446] rt 실온
- [0447] sat: 포화
- [0448] THF: 테트라히드로푸란
- [0449] TMS: 트리메틸실란
- [0450] TLC: 박층 크로마토그래피
- [0451] TRF: 시간 분해 형광
- [0452] 본 출원에 개시된 화합물들의 명명은 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트 인코포레이티드로부터 입수가능한 ACD 네임 버전 5.07 소프트웨어(2001년 11월 14일), ACD 네임 배치 버전 5.04(2002년 5월 28일)을 사용하여, 또는 IUPAC 표준 명명법을 만족하는 ISIA/베이스 오토놈 2000(자동 명명)을 사용하여 제공되었다. 다른 화합물, 중간체, 및 출발물질은 표준 IUPAC 명명법을 사용하여 명명하였다.
- [0453] 본 발명에 따른 유기 화합물들은 호변체 현상을 나타낼 수 있음이 이해되어야 한다. 본 명세서 안에 있는 화학 구조들은 가능한 호변체 형태들 중 단지 하나만을 나타낼 수 있으므로, 본 발명은 도시된 구조의 어떤 호변체 형태라도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0454] 본 발명이 예시를 위하여 본원에 제시된 구체예들에 제한되지 않으며, 상기 명세서의 범위 내에 있는 화합물의 모든 이러한 형태들을 포함함이 이해된다.
- [0455] 다음의 실시예들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조법을 예시한다.
- [0456] **실시예 1**
- [0457] **본 발명의 화합물에 대한 대표적인 방법**

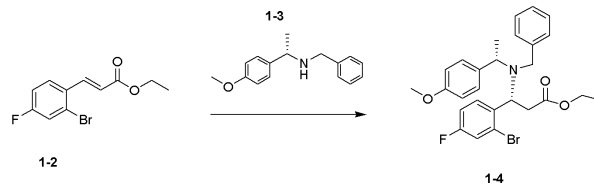
[0458] 단계 A: α, β -불포화 에스테르



[0459]

[0460] n-부틸리튬(84 mmol)을 N₂하에서 -78℃에서 건조 THF(176 mL) 중 트리에틸포스포노 아세테이트의 용액에 적가하여 교반하였다. 용액을 30분 동안 -70℃ 이하의 내부 온도를 유지하면서 교반하였다. 포스포산 용액을 N₂하에 -78℃에서 THF (160 mL) 중 2-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 1-1 (80 mmol)의 용액에 캐놀라를 통해 전달하였다. 결과 용액을 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl을 첨가함으로써 킨칭한 후 EtOAc (x3)로 추출하였다. 유기물을 합하고, H₂O (x3), 포화 염수(x3)로 세척한 후, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키고 감압하에 증발시켜 연한 황색 오일을 얻었다. 냉각고에서 냉각 후 백색 결정이 형성되었다. 결정을 여과시키고 메탄올로 세척하여 순수한 화합물 1-2를 제공하였다. 모액을 농축, 냉각 및 여과시켰다. 이 과정을 E-에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)아크릴레이트의 대부분의 이론적 수율이 백색 결정으로서 수집될 때 까지 반복하였다.

[0461] 단계 B: α, β -불포화 에스테르에 비대칭 아민의 콘쥬게이트 부가



[0462]

[0463] 건조 THF(116mL)에서 (S)-N-벤질-1-(4메톡시페닐)에탄아민 1-3 (58mmol)의 교반된 용액에 화합물 1-2를 첨가하였다. 반응을 -78℃로 냉각시켰고, n-부틸 리튬(56.2 mmol)을 N₂하에 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -78℃에서 40분 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl과 EtOAc 중에 분배시키고 EtOAc (x3)로 추출하고, 유기물을 분리한 후, H₂O(x3), 포화 염수 (x3)로 세척한 후 건조시키고(Na₂SO₄), 여과 및, 감압하에서 증발하여 미정제 오일을 얻었고, 그 후 실리카 겔 컬럼(헥산/EtOAc)에서 정제하여 화합물 1-4를 얻었다.

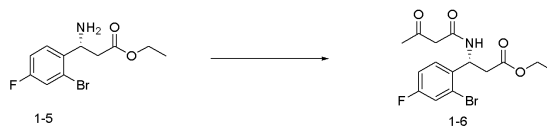
[0464] 단계 C: CAN (제2세륨 질산 암모늄) 탈보호



[0465]

[0466] 출발 물질 1-4(81.78 mmol)를 아세트니트릴:물(5:1, 1.6 L)에 용해시켰다. 교반하는 동안 CAN(490.68 mmol) 화합물 1-4를 3개의 분리 부분에 각 첨가 사이에 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 반응을 그 후 밤새 실온에서 교반하였다. 다음에, 아세트니트릴을 진공하에서 제거하였고, 남은 수층을 EtOAc로 추출하였다(4 x 400 mL). EtOAc 층을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축하여 미정제 생성물 화합물 1-5를 얻었다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼을 사용하여 정제하였다(DCM에서 5% MeOH).

[0467] 단계 D: 아실화



[0468]

[0469] DCM (26 mL) 중 유리 아민 1-5(5.27 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(21.08 mmol) 및 디케텐(6.33 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 LCMS에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 교반하였다. 그 후 혼합물을 DCM과 수성 NaHCO₃ 중에 분배시키고, DCM(x3)으로 추출하였고, 유기층을 합한 후, H₂O (x3), 포화 염수 (x3)로 세척하였

고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 감압하에 증발시켜 미정제 오일을 얻은 후, 실리카겔 컬럼(헥산/EtOAc)에서 정제하여 화합물 1-6을 얻었다.

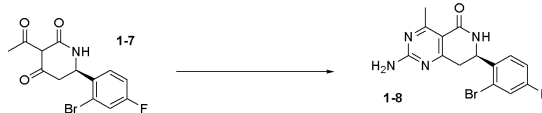
[0470] 단계 E: 고리화



[0471]

[0472] 메탄올(5mL)에서 화합물 1-6(1.1mmol)을 함유하는 반응 바이알에 MeOH (0.5 mL)에서 25% NaOMe를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 144℃에서 마이크로파에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 희석하고, DCM(x3)으로 세척한 후, H_2O (x3), 포화 염수(x3)로 세척하였고, 그 후 (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과 및 감압하에 증발시켜 미정제 생성물, 피페리딘-디온 1-7을 얻었고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

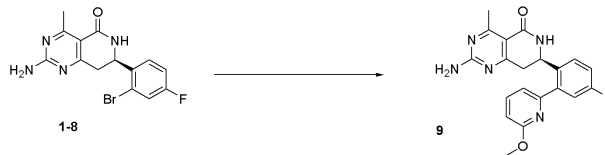
[0473] 단계 F: 아미노-피리미딘-락탐



[0474]

[0475] 에탄올(9 mL) 중 피페리딘디온 1-7(0.915 mmol) 및 구아니딘 HCl(4.573 mmol)의 혼합물에 피롤리딘(18.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 160℃에서 마이크로파(PowerMAX setting)로 처리하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 DCM (x3)으로 추출한 후, H_2O (x3), 포화 염수(x3)로 세척하였고, 그 후 (Na_2SO_4)로 건조시키고, 여과 및 감압하에 증발시켜 미정제 생성물 1-8을 얻은 후, 실리카겔 컬럼에서 정제하였다(EtOAc).

[0476] 단계 G: 스즈키 커플링



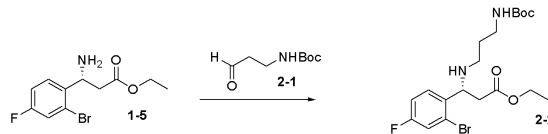
[0477]

[0478] DMA에서 아미노-피리미딘-락탐 1-8 (1 당량), 보론산 또는 에스테르(4 당량)의 혼합물에 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.4 당량) 및 2M K_2CO_3 (8 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 120℃에서 마이크로파에서 처리하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 DCM (x3)으로 희석시키고, H_2O (x3), 포화 염수(x3)로 세척시킨 후, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 얻은 후, 역상 prep HPLC로 정제시켜 순수한 HSP90 억제제를 얻었다.

[0479] 실시예 2

[0480] 본 발명의 대표적인 N-알킬화된 화합물의 합성

[0481] 단계 A: 환원성 아미드화

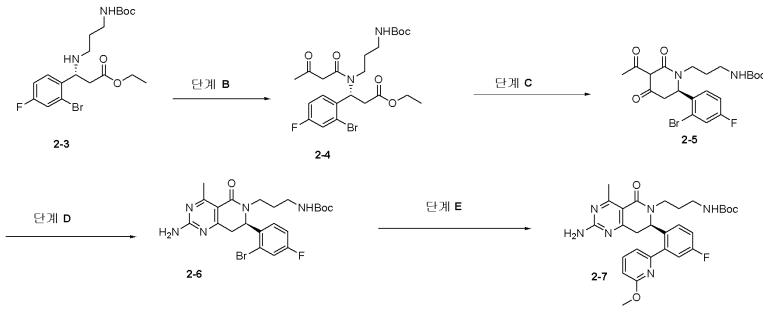


[0482]

[0483] DCM에서 유리 아민 1-5(1 eq.), 알데히드 2-1 (1 eq.)의 교반된 용액에 트리아세톡시보로히드라이드(1.1 eq.)를 실온에서 첨가하였다. 반응을 LCMS에 의해 완료되었다고 판단될 때까지 실온에서 교반하였다. 그 후 혼합물을 DCM과 수성 NaHCO_3 중에 분배시키고, DCM (x3)으로 추출하고 유기물을 합한 후, H_2O (x3), 포화 염수(x3)로 세척시킨 후, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과 및 감압하에 증발시켜 미정제 생성물 화합물 2-2를 얻어, 다음 단계에서

직접 사용하였다.

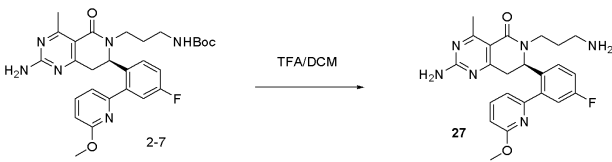
[0484] 단계 B-E: 아실화, 고리화, 아미노-피리미딘-락탐 형성, 스즈키 커플링



[0485]

[0486] 단계 B 내지 단계 E는 실시예 1에서 단계 E 내지 단계 G와 동일하였다.

[0487] 단계 F: 탈보호



[0488]

[0489] DCM에서 Boc-보호된 N-알킬화된 락탐의 용액에 대해 50% TFA로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축하였고 역상 prep HPLC에서 정제하여 순수한 화합물을 얻었다.

[0490] 본 발명의 다른 알킬화된 아민 화합물을 유사한 방법으로 제조하였다.

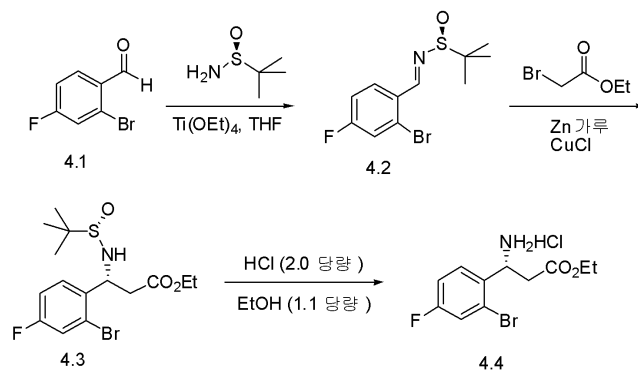
[0491] 실시예 3



[0492]

[0493] 메톡시화나트륨(메탄올에 25 중량%, 0.193mol), 메틸아세테이트(0.0644 몰) 및 100mL 무수메탄올의 혼합물을 1 시간 동안 질소하에 실온에서 교반하였다. 그 후, 순수한 아미드 1-6(24.1g, 0.0644몰)을 첨가하였다. 반응을 질소하에서 한 시간 동안 환류시킨 후 용매를 내부 온도가 85℃에 도달할 때까지 점차적으로 증류시켰다. 반응을 1-6이 완전히 소비될 때까지 HPLC로 모니터링하였다. 반응을 실온에서 냉각시키고 남은 용매를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 100mL 물에 용해시킨 후 빙수욕에서 5℃로 냉각시켰다. 그 후 이 용액에 내부 온도가 10 ℃ 이하로 유지되는 동안 pH=1까지 1N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 부드러운 현탁액이 형성될 때까지 교반한 후 여과하였다. 수집한 고형물을 물(100mL x 3)로 세척하였고, 밤새 에어-건조시켜 20.7 g의 락탐 1-7을 98.1%의 수율 및 98.3%의 순도(HPLC 영역 비)인 연한 노란빛을 띤 고형물로서 얻었다.

[0494] 실시예 4



[0495]

[0496] 단계 1:

[0497] 500 mL 둥근 바닥 플라스크를 건조 THF(50 mL), 티타늄 에톡사이드(41ml), (S)-(-)-tert-부탄설판아미드 (Advanced Asymmetries, 12.0 g, 99.1 mmol, 1.1 당량), 및 2-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 4.1 (Matrix Scientific, cat. # 011279, 18.2 g, 90.1 mmol, 1.0 당량)으로 채웠다. 결과 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 N₂하에서 교반하였다. LCMS에 의해 모니터링되는 바와 같은 반응 완료에서, 반응 혼합물을 EtOAc (360 mL)로 희석시켰고, 염수(200mL)와 셀라이트의 혼합물을 격렬한 교반과 함께 첨가하였다. 결과 에밀션을 셀라이트의 패드를 통해 여과시켰고 EtOAc (200 mL)로 세척하였다. 여과물을 분별깔대기에 옮기고, 수층을 제거하였다. 유기물을 염수(200mL)로 세척한 후 건조시키고(Na₂SO₄) 진공에서 농축하여 노란빛을 띤 오일로서 4.2를 얻었고, 그대로 두어서 고형화할 수 있다(26.5 g, 86.3 mmol, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ 8.86 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 1.11 (s, 9H) LCMS m/z 307.9 (MH+), t_R=3.22분.

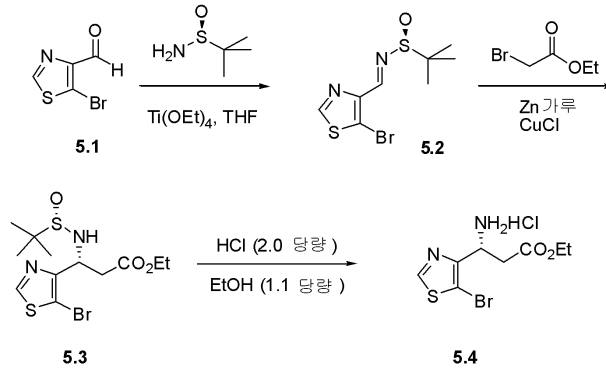
[0498] 단계 2:

[0499] 3-목 100mL 둥근 바닥 플라스크, 환류 콘덴서, 및 첨가 깔대기를 오븐에서 밤새 건조시켰다. 오븐으로부터 제거하고, 그것들을 설치하고 양의 N₂ 압력하에 두어 실온으로 냉각시켰다. 플라스크를 Zn 가루(21.3 g, 326.0 mmol, 15.0 당량), CuCl (32.6 g, 32.6.mmol, 1.5 당량), 및 건조 THF (60 mL)로 채웠다. 결과 반응 혼합물을 환류 온도(욕의 온도가 대략 90℃)로 가열시켰고 30분 동안 오버헤드 교반기로 격렬하게 교반하였다. 반응을 오일욕으로부터 제거하였고(격렬한 교반을 유지) 그 후 첨가 깔대기를 에틸브로모아세테이트(3.6 mL, 32.6 mmol, 1.5 당량) 및 건조 THF(30mL)로 채웠다. 에틸브로모아세테이트의 첨가는 반응 혼합물의 부드러운 환류를 유지하는 속도로 되어야만 한다. 일단 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 추가 20분 동안 교반한 후, 30분 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 그 후 0℃로 냉각시키고, 첨가 깔대기를 4.2 (6.60 g, 21.5 mmol, 1.0 당량) 및 건조 THF (20 mL)로 채웠다. 이 용액을 그 후 반응 혼합물에 적가하였고, 0℃에서 추가 4시간을 교반하였다. LCMS에 의해 일단 반응이 완료된 것으로 판단되면, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Zn 및 필터 패드를 Et₂O (2x100 mL)로 세척하였다. 여과물을 0.25 M 시트르산 (200 mL), 포화 NaHCO_{3(aq)} (2x200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하여, 깨끗한 오일로서 4.3 (7.30 g, 18.4 mmol, 86%)을 얻었다: ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.92 (d, J = 5.4, 2H), 4.1 (m, 2H), 2.90 (ddd, J₁ = , J₂ = , J₃ = , 2H), 1.22 (m, 3H, 9H). LCMS m/z 396.0 (MH+), t_R = 2.96 분. HPLC (frac_10분_2070%B), t_R = 4.108 (주요 부분입체이성질체), t_R = 3.962(클라이센 축합 부산물) t_R = 3.888 (부수적 부분입체이성질체), 95.5:2.1:2.1. de = 96%.

[0500] 단계 3:

[0501] 500mL 둥근 바닥 플라스크를 Et₂O (37 mL, 2.0당량)에서 4.3 (7.30 g, 18.4 mmol, 1.0 당량), Et₂O (37 mL), EtOH (1.2 mL, 1.1 당량) 및 4M HCl로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 결과 현탁액을 여과하고 고형물을 Et₂O (3x 40 mL) 및 헥산 (2x 40 mL)으로 가루로 만들었다. 고형물을 진공하에서 건조시켜 백색 고체(5.23 g, 15.2 mmol, 83%)로서 4.4를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.85 (bs, 3H), 4.13 (q, J= 7.2, 2H), 3.15 (ddd, 2H), 1.22 (t, J= 7.5, 3H) LCMS m/z 292.0 (MH+), t_R = 1.97 분. 유리 염기에 HCL 염, 4.4 (50 mg)를 EtOAc (20 mL)에서 용해시켰고 10% Na₂CO₃ (3x 20 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조시켰고(Na₂SO₄) 진공에서 농축하여 유리 염기를 얻었다. 최종 β-아미노 에스테르 생성물의 라세미 혼합물을 제조하였고 키랄 HPLC로 분석하여 거울상이성질체의 분리를 확인하였다 (Chiralpak AD 컬럼, 1mL/분, S, t_R = 5.84; R, t_R = 7.47 분)

[0502] 실시예 5



[0503]

[0504] 단계 1:

[0505] 250 mL 둥근 바닥 플라스크를 건조 THF (54 mL), 티타늄 에톡시드(18.25 g, 3 당량), (S)-(-)-tert-부탄설피아미드(4.85 g, 1.5 당량), 및 5-브로모티아졸-4-카르발데히드 5.1 (5.12 g, 1.0 당량)으로 채웠다. 결과 반응 혼합물을 실온에서 N₂하에 교반하였다. LCMS로 모니터링에 의하는 바와 같은 반응 완료에서, 반응 혼합물을 EtOAc (360 mL)로 희석시켰고, 염수(200mL)와 셀라이트의 혼합물을 격렬한 교반과 함께 첨가하였다. 결과 에멀션을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였고 EtOAc (200 mL)로 세척하였다. 여과물을 개별 깔대기로 옮겼고, 수층을 제거하였다. 유기물을 염수(200 mL)로 세척한 후, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공에서 농축하여 노란빛을 띤 오일로서 5.2를 얻었다(7.9 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 1.21 (s, 9H) LCMS m/z 296.9 (MH⁺), t_R = 2.35 분.

[0506] 단계 2:

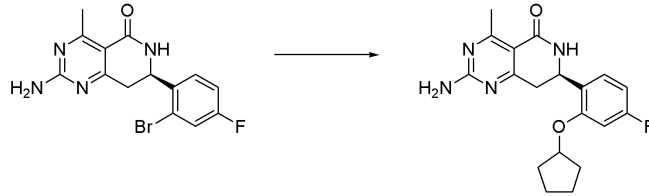
[0507] 3-목 100mL 둥근 바닥 플라스크, 환류 콘덴서, 및 첨가 깔대기를 밤새 오븐에서 건조시켰다. 오븐에서 꺼내고, 그것들을 설치하고 양의 N₂ 압력하에 두고 실온으로 냉각시켰다. 플라스크를 Zn 가루(25.4 g, 400.0 mmol, 15.0 당량), CuCl (3.96 g, 40.0mmol, 1.5 당량), 및 건조 THF (80 mL)로 채웠다. 결과 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하였고(욕의 온도는 대략 90℃) 30분 동안 오버헤드 교반기로 격렬하게 교반하였다. 반응을 오일욕으로부터 제거하였고(격렬한 교반을 유지) 그 후 첨가 깔대기를 에틸브로모아세테이트(6.68 g, 40 mmol, 1.5 당량) 및 건조 THF (40 mL)로 채웠다. 에틸브로모아세테이트의 첨가는 반응 혼합물의 부드러운 환류를 유지하는 속도로 되어야만 한다. 일단 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반한 후, 30분 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 그 후 0℃로 냉각시키고, 첨가 깔대기를 5.2 (26.67 mmol, 1.0 당량) 및 건조 THF (20 mL)로 채웠다. 이 용액을 그 후 반응 혼합물에 적가하였고, 0℃에서 추가 4시간을 교반하였다. LCMS에 의해 일단 반응이 완료된 것으로 판단되면, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Zn 및 필터 패드를 Et₂O (2x100 mL)로 세척하였다. 여과물을 0.25 M 시트르산 (200 mL), 포화 NaHCO₃(aq) (2x200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 진공에서 농축하여, 깨끗한 오일로서 5.3 (10 g)을 얻었다:

[0508] 단계 3:

[0509] 500mL 둥근 바닥 플라스크를 Et₂O (53 mL, 2.0당량)에서 5.3 (10 g, 26.67 mmol, 1.0 당량), Et₂O (27 mL), EtOH (1.7 mL) 및 4M HCl로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 결과 현탁액을 여과하고 고형물을 Et₂O (3x 40 mL) 및 핵산 (2x 40 mL)으로 가루로 만들었다. 고형물을 진공하에서 건조시켜 백색 고체 (6.6 g, 88.7%)로서 5.4를 얻었다. LCMS m/z 280.9 (MH⁺), t_R = 1.63 분.

[0510] 실시예 6

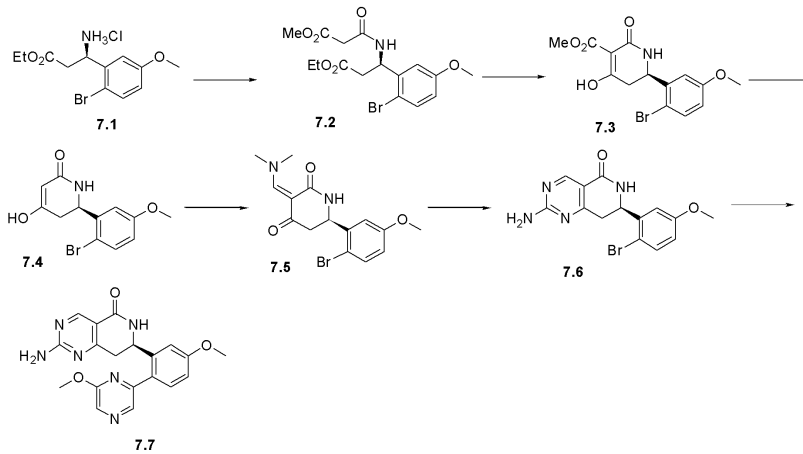
[0511] (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온의 제조



[0512]

[0513] 마이크로파 바이알을 (R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온, 탄산세슘(2 eq), 요오드화구리(I) (10 mol%), 1,10-페난트롤린(20 mol%), 및 시클로펜탄올로 채웠다. 반응 혼합물을 20분 동안 180℃의 온도에서 마이크로파 방사로 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하였고 역상 HPLC로 정제하여 (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온(m/z = 357 (M+H))을 얻었다.

[0514] 실시예 7



[0515]

[0516] 아미노에스테르 염산염 7.1(실시예 1의 일반 과정에 따라 제조됨)을 염화메틸렌에 넣고 결과 용액을 0℃로 냉각하였다. 트리에틸아민(3 eq)을 첨가 후 염화 메틸 말로닐을 적가하였다(1.3 eq). 반응을 2시간 동안 교반하여 물과 염화메틸렌 사이로 나누었다. 층을 분리시키고 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축하여 화합물 7.2를 71% 수율로 얻었다.

[0517] 화합물 7.2를 메탄올에 용해시키고 신선하게 제조된 메탄올 내 4.2M 메톡시화나트륨을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 140℃에서 10분 동안 가열하였다(마이크로파). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1M 수성 염산과 염화메틸렌 중에 분배시켰다. 유기 및 수층을 분리하고 유기층을 무수황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축하여 화합물 7.3을 93% 수율로 얻었다.

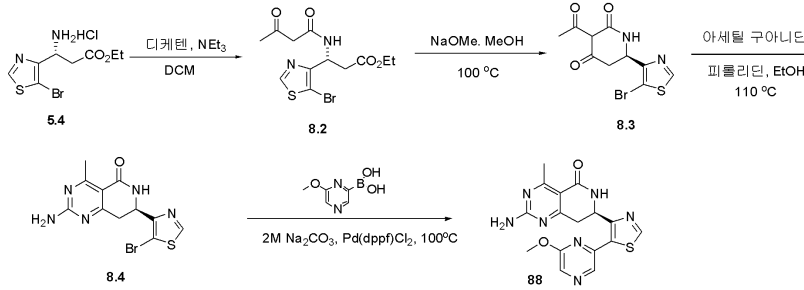
[0518] 화합물 7.3을 1% 물을 함유하는 아세트니트릴에 넣었다. 반응 용기를 밀봉하고 120℃에서 10분 동안 가열하였다(마이크로파). 진공에서 농축하여 정량적 수율로 화합물 7.4를 얻었다.

[0519] 화합물 7.4를 디메틸아세트아미드 디메틸 아세탈에 넣었고 5분 동안 140℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축하여 오렌지 색 고체로서 7.5를 제공하였고, 즉시 에탄올 내 디메틸 아민 5.0 M에 넣었다. 아세틸 구아니딘(1.5 eq)을 첨가하였고 결과 혼합물을 10분 동안 140℃에서 가열하였다. 미정제 반응 혼합물을 진공에서 농축하였고 결과 고체 7.6을 정제 없이 사용하였다.

[0520] 브롬화물 7.6을 디메톡시에탄 및 2M 수성 탄산나트륨의 1:1 혼합물에 넣었다. 보론산 6-메톡시-피라진-2-일 보론산을 첨가한 후 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 120℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 층을 분리하였고 유기층을 질소 스트림하에서 농축하였다. 역상 HPLC에 의한 정제로 화합물 7.7을 얻었다.

[0521] 실시예 8

[0522] (R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온의 제조



[0523]

[0524] 화합물 88, 실시예 5에서 합성이 제공된 5.4로부터 상기에서 보여지는 바와 같이 제조하였다. 화합물 5.4를 실시예 1의 일반 과정에 따라서 지시되는 시약을 사용하여 88로 변환시켰다.

[0525] 실시예 9

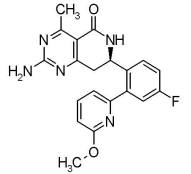
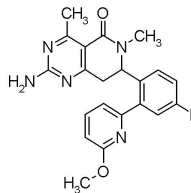
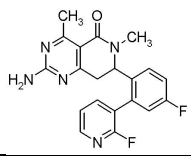
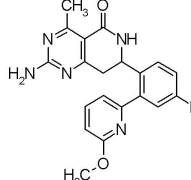
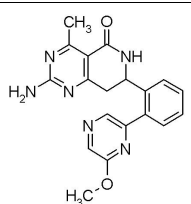
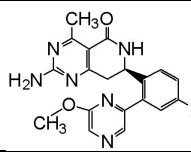
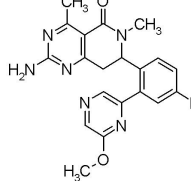
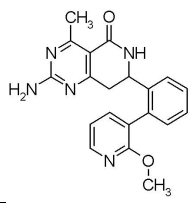
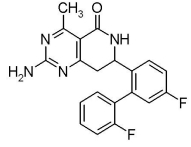
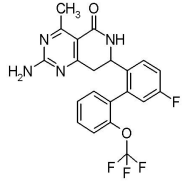
[0526] 대표적인 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물

[0527] 대표적인 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온 화합물을 표 1-5에서 나타낸다. 표에서, m/z는 질량 분석에 의해 관찰되는 분자 이온을 말한다.

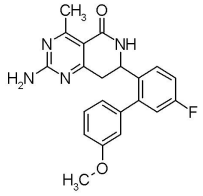
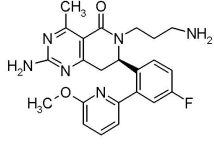
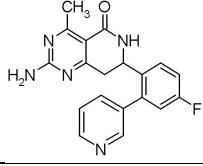
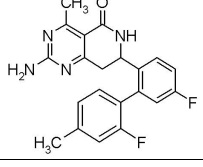
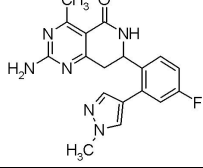
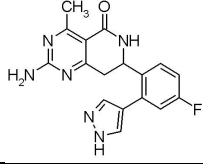
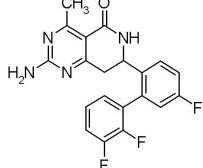
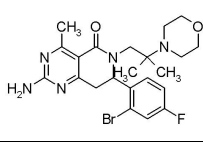
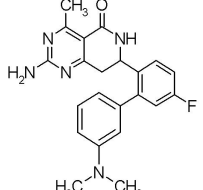
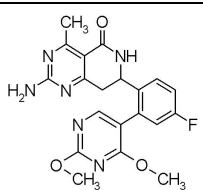
표 1

[0528] 대표적인 2-아미노-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온

화합물	구조식	명칭	LC/MS R _t (분)	관찰된 m/z	IC50(μM) A ≥ 10 B < 10
1		(R)-2-아미노-7-[2-(2-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.65	350.3	B
2		(S)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-페닐)-3-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.61	458.1	A
3		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-페닐)-3-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.73	368.1	B
4		(R)-2-아미노-7-[2-(브로모-4-플루오로-페닐)-6-[(S)-1-(4-메톡시-페닐)-에틸]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.61	485	A
5		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.86	362	B

6		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.07	380	B
7		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.41	394.2	B
8		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.88	382	B
9		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐]-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	1.97	380	B
10		2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.68	363	B
11		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.85	381.1	B
12		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4,6-디메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.19	395.1	B
13		2-아미노-7-[2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.01	362.1	B
14		2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.02	367.1	B
15		2-아미노-7-(5-플루오로-2'-트리플루오로메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.27	433.1	B

16		2-아미노-7-[2-(2-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.75	384.1	B
17		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.75	368.1	B
18		2-아미노-7-(4-플루오로-2-이소퀴놀린-4-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.46	400.1	B
19		2-아미노-7-(5,3'-디플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.31	367.1	B
20		2-아미노-7-[2-(4-클로로-피리딘-3-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.09	384.1	B
21		2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.3	397.1	A
22		2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.44	381.1	B
23		2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.29	379.1	B
24		2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.66	351.1	A
25		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.84	380	A

26		2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.11	379	B
27		(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.97	437.1	B
28		2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.24	350	B
29		2-아미노-7-(5,2'-디플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.43	381.1	B
30		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.87	353.1	B
31		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(1H-피라졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.68	339	A
32		2-아미노-4-메틸-7-(5,2',3'-트리플루오로-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.08	385	B
33		2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.08	492.1	A
34		2-아미노-7-(3'-디메틸아미노-5-플루오로-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.54	392.1	A
35		2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.99	411.1	A

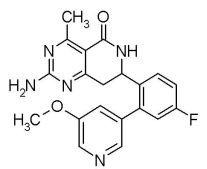
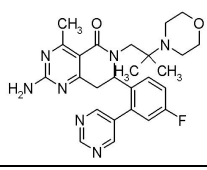
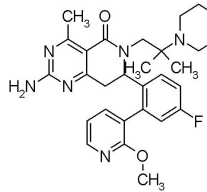
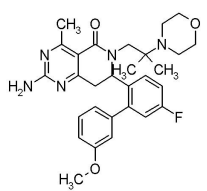
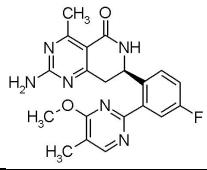
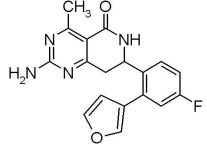
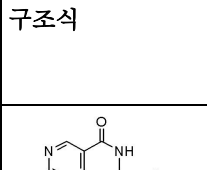
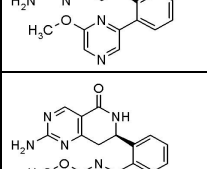
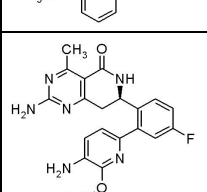
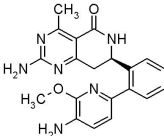
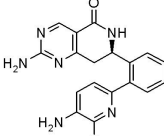
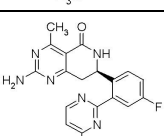
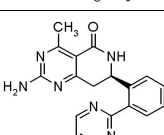
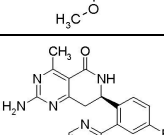
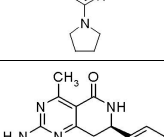
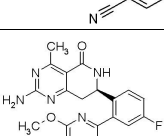
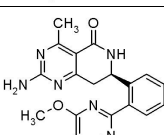
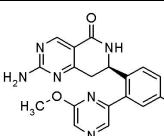
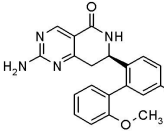
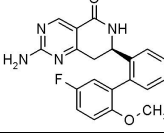
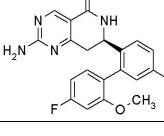
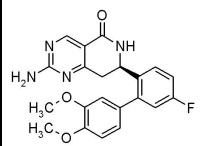
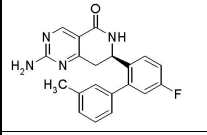
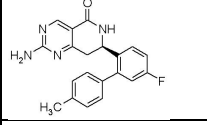
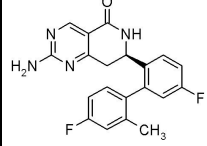
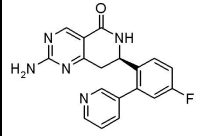
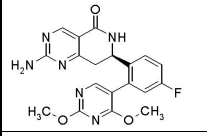
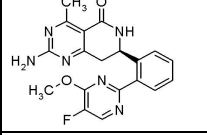
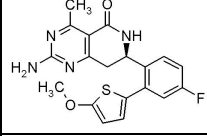
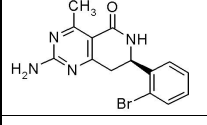
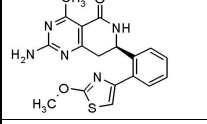
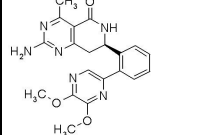
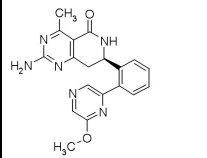
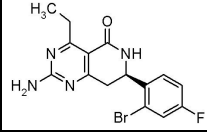
36		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.65	380.1	B
37		2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리미딘-5-일-페닐)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.8	492.2	A
38		2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.08	521.2	A
39		2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	2.25	520.2	A
40		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-5-메틸-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	3.11	395.1	B
41		2-아미노-7-(4-플루오로-2-푸란-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	1.84	339.1	B

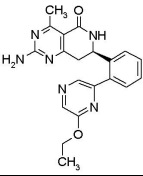
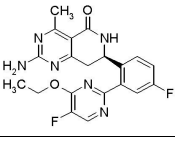
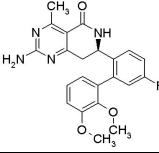
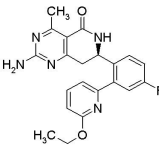
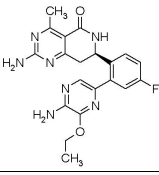
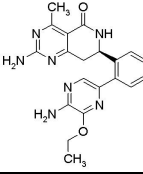
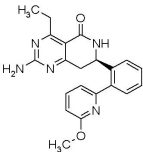
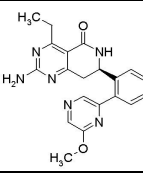
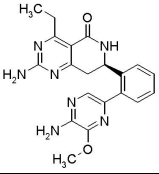
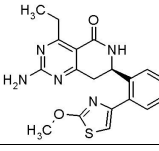
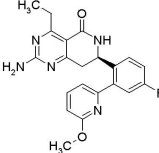
표 2

[0529]

화합물	구조식	명칭	LC/MS(Rt(분), m/z)	IC50(μM) A≥10 B<10
42		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.87 m/z=349.1	B
43		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.83 m/z=348.1	B
44		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=395.1	B

45		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.85 m/z=377.1	B
46		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.08 m/z=381.1	B
47		(R)-2-아미노-7-[2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.13; m/z=395	B
48		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.00; m/z=381	B
49		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72; m/z=420	A
50		2-((R)-2-아미노-4-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로-벤조니트릴	Rt=2.03; m/z=298	A
51		(R)-2-아미노-7-[2-(4,5-디메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	m/z=411	B
52		(R)-2-아미노-7-[2-(5-클로로-4-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.27 m/z=415	B
53		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.93; m/z=367	B
54		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.21 m/z=365	B
55		(R)-2-아미노-7-(5,5'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.27 m/z=383	B
56		(R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.28 m/z=383	B

57		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3',4'-디메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.11 m/z=395	A
58		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.35; m/z=349	B
60		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.36; m/z=349	B
61		(R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.36; m/z=367	B
62		(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.4; m/z=336	B
63		(R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.95; m/z=397	A
64		(R)-2-아미노-7-[2-(5-플루오로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.971; m/z=381.2	B
65		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-티오펜-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.064; m/z=385.0	B
66		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.85; m/z=332.9/334.9	A
67		(R)-2-아미노-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.10; m/z=368.0	B
68		(R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.11; m/z=393.1	B
69		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.94; m/z=363.0	B
70		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.05; m/z=367.1	A

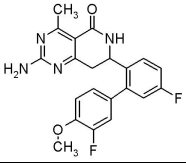
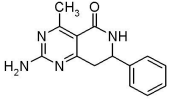
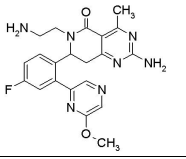
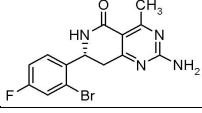
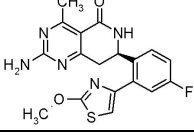
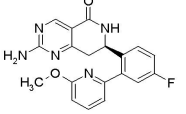
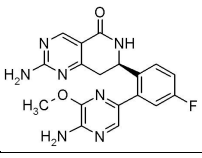
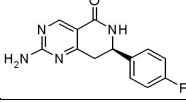
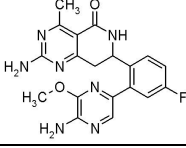
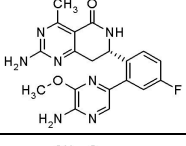
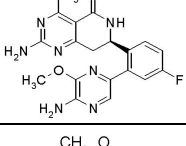
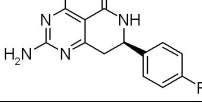
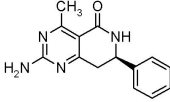
71		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=377.1	B
72		(R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-5-플루오로-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.33; m/z=413.1	B
73		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2',3'-디메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.067; m/z=409.1	B
74		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.37; m/z=394.0	B
75		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.84; m/z=410.1	B
76		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.76; m/z=392.1	B
77		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.24; m/z=376.1	B
78		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.03; m/z=377.1	B
79		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.76; m/z=399.2	B
80		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.24; m/z=382.0	A
81		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.33; m/z=394.1	B

82		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.11; m/z=395.1	B
83		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.84; m/z=396.1	B
84		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-4-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=400.0	
85		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.92; m/z=395.1	B
86		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.00; m/z=409.1	B
87		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.15; m/z=381.0	B
88		(R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72; m/z=370.0	B

표 3

[0530]

화합물	구조식	명칭	LC/MS(Rt(분), m/z))	IC50(μM) A ≥ 10 B < 10
89		2-아미노-7-(5-플루오로-2'-트리플루오로메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.2; m/z=417.0	B
90		2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-4-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.63; m/z=350.0	A

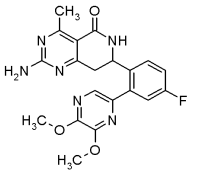
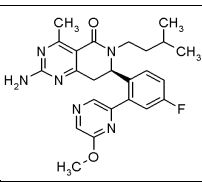
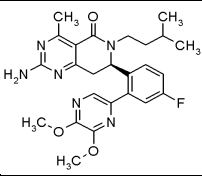
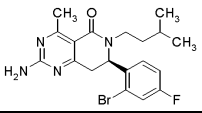
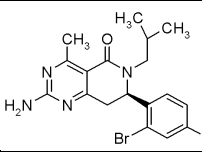
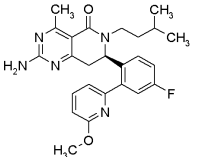
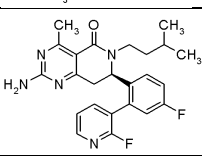
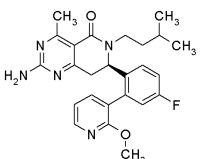
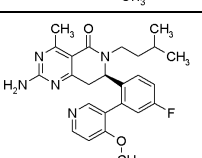
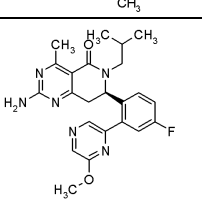
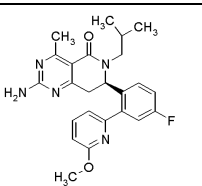
91		2-아미노-7-(5,3'-디플루오로-4'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=397.0	A
92		2-아미노-4-메틸-7-페닐-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.39; m/z=255.0	A
93		2-아미노-6-(2-아미노-에틸)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.87; m/z=424.2	B
94		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.95; m/z=350.9/353.0	
95		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.19; m/z=386.3	B
96		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.09; m/z=366	B
97		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.61; m/z=328	B
98		(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온		B
99		2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.46; m/z=396.0	B
100		(S)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.46; m/z=396.0	A
101		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.46; m/z=396.0	B
102		(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.622; m/z=273.1	B
103		(R)-2-아미노-4-메틸-7-페닐-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.534; m/z=255.2	B

104		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.538; m/z=378.2	B
105		(R)-6-알릴-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.917; m/z=436.2	B
106		(R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.51; m/z=408.1	B
107		(R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.32; m/z=408.1	B
108		(R)-2-아미노-6-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.29; m/z=409.1	B
109		(R)-2-아미노-6-에틸-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.58; m/z=407.1	B
110		(R)-2-아미노-6-에틸-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.74; m/z=378.1	B
111		(R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-6-에틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.24; m/z=439.1	A
112		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[2-(5-클로로-4-히드록시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.29; m/z=491.1	A
113		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-6-(2-히드록시-에틸)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.01; m/z=425.1	B
114		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-(2,4-디메톡시-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.72; m/z=501.0, 503.0	A
115		(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.79; m/z=505.0	B

116		(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=3.05; m/z=504.0	B
117		(R)-2-아미노-6-(3-클로로-벤질)-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.94; m/z=535.0	B
118		(R)-2-아미노-6-(2,4-디메톡시-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.58; m/z=531.1	B
119		(R)-2-아미노-6-(2,4-디메톡시-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.82; m/z=530.1	B
120		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.01; m/z=471.1	B
121		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.89; m/z=472.1	B
122		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-6-피리딘-4-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72; m/z=487.1	B
123		(R)-2-아미노-6-(2-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.90; m/z=488.0	B
124		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(2-플루오로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.27; m/z=504.0	B
125		(R)-2-아미노-6-(2-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=3.03; m/z=504.0	B

126		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(2-클로로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.36; m/z=520.1	B
127		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-벤질)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.87; m/z=539.1	B
128		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-벤질)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=3.11; m/z=538.1	B
129		(R)-2-아미노-6-(2-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.64; m/z=489.0	B
130		(R)-2-아미노-6-(2-클로로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.73; m/z=505.1	B
131		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.29; m/z=479.1	B
132		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(테트라히드로-피란-4-일메틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.51; m/z=478.2	B
133		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.00; m/z=522.2	B
134		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.90; m/z=470.2	B
135		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72; m/z=470.1	B

136		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.64; m/z=471.1	B
137		(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5-플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.94; m/z=469.1	A
138		(R)-2-아미노-6-벤질-4-메틸-7-(5,2',3'-트리플루오로-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.94; m/z=475.1	B
139		(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,3'-디플루오로-4'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.91; m/z=487.1	A
140		(R)-2-아미노-6-벤질-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=440.1	B
141		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.59; m/z=501.1	A
142		(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,2'-디플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=3.08; m/z=471.2	A
143		(R)-2-아미노-6-벤질-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.61; m/z=458.1	B
144		(R)-2-아미노-6-벤질-7-(5,2'-디플루오로-3'-메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.92; m/z=487.2	A

145		2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.18; m/z=411.1	B
146		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.72; m/z=451.2	B
147		(R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.68; m/z=481.1	B
148		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.83; m/z=421.1	A
149		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.67; m/z=407.0	A
150		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.98; m/z=450.2	B
151		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.68; m/z=438.1	B
152		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.79; m/z=450.2	B
153		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-6-(3-메틸-부틸)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.11; m/z=450.2	B
154		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.55; m/z=437.1	B
155		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.79; m/z=436.2	B

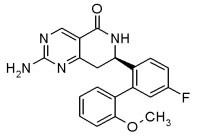
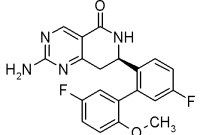
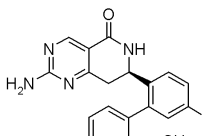
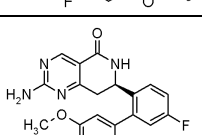
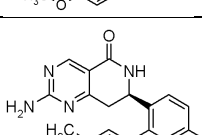
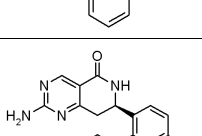
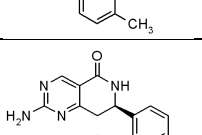
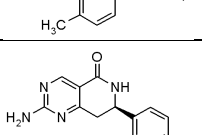
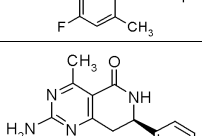
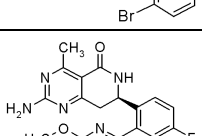
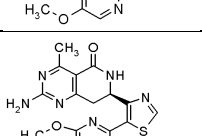
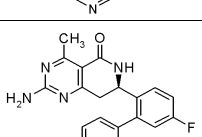
156		(R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.74; m/z=467.1	B
157		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.57; m/z=424.1	B
158		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.61; m/z=436.2	B
159		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리딘-3-일)-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.98; m/z=436.1	A
160		(R)-2-아미노-6-(4-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.92; m/z=488.0	B
161		(R)-2-아미노-6-(4-플루오로-벤질)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.968; m/z=489.1	B
162		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-(4-플루오로-벤질)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.30; m/z=504.1	B
163		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-6-이소부틸-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.21; m/z=452.1	B
164		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-6-피리딘-3-일메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.03; m/z=471.1	B

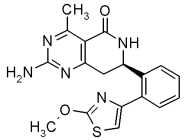
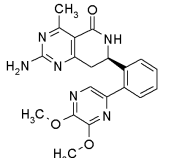
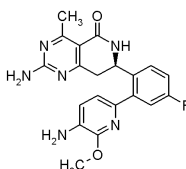
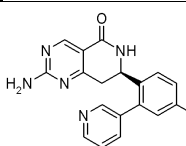
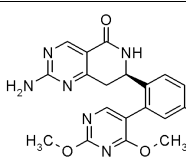
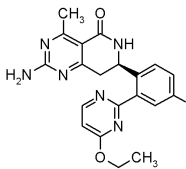
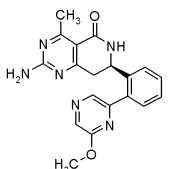
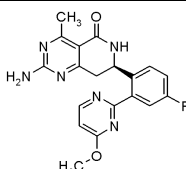
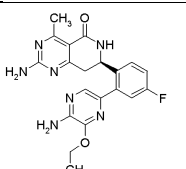
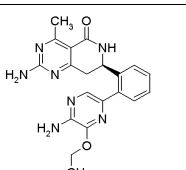
165		{3-[(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-프로필}-카르복산 tert-부틸 에스테르	Rt=2.61; m/z=510.1	A
166		(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.76; m/z=410.0	A
167		{3-[(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-프로필}-카르복산 tert-부틸 에스테르	Rt=2.107; m/z=507.2	B
168		(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.48; m/z=407.1	B
169		{3-[(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-5H-피리도[4,3-d]피리미딘-6-일]-프로필}-카르복산 tert-부틸 에스테르	Rt=2.55; m/z=525.2	B
170		(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(2-플루오로-피리딘-3-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.87; m/z=425.2	A
171		(R)-2-아미노-6-(3-아미노-프로필)-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72; m/z=438.1	B
172		(R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.96; m/z=369.0	B
173		(R)-2-아미노-7-(5-브로모-티아졸-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.28; m/z=341.9	

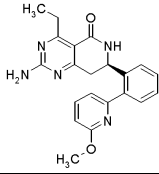
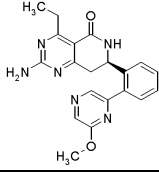
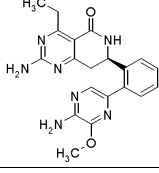
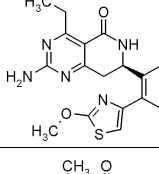
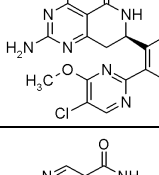
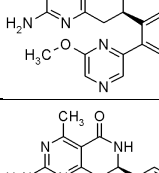
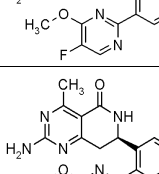
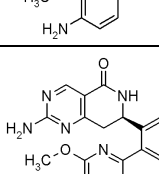
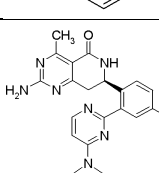
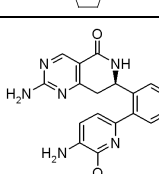
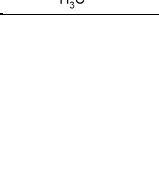
표 4

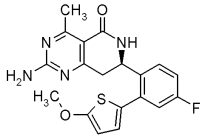
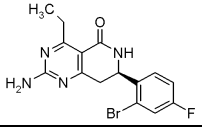
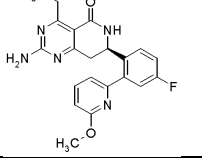
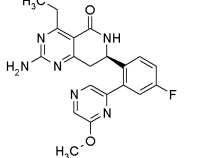
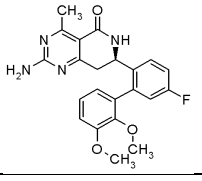
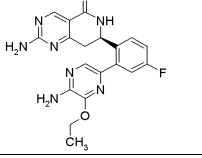
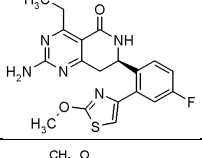
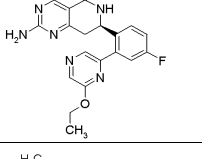
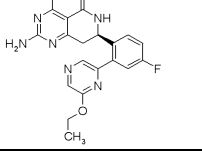
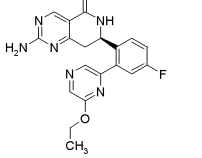
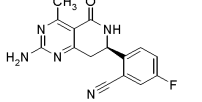
[0531]

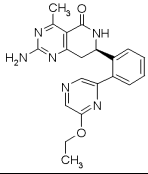
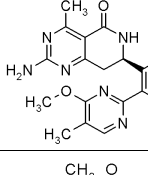
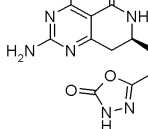
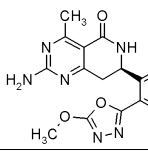
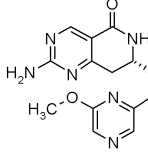
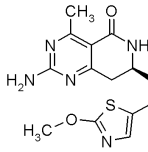
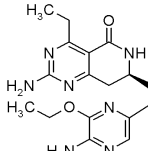
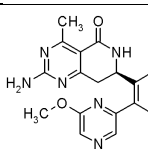
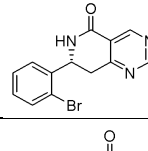
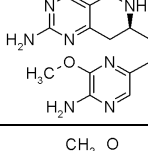
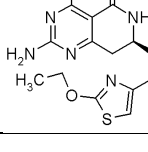
화합물	구조식	명칭	LC/MS(Rt(분), m/z))	IC50(μM) A≥10 B<10
174		(R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-5-플루오로-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.33; m/z = 413.1	B
175		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.93; m/z = 367	B

176		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.21; m/z = 365	B
177		(R)-2-아미노-7-(5,5'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.27; m/z = 383	B
178		(R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.28; m/z = 383	B
179		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3',4'-디메톡시-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.11; m/z = 395	A
180		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-3'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.35; m/z = 349	B
181		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.31; m/z = 349	B
182		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-4'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.36; m/z = 349	B
183		(R)-2-아미노-7-(5,4'-디플루오로-2'-메틸-비페닐-2-일)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.36; m/z = 367	B
184		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.85 m/z = 332.9/334.9	A
185		(R)-2-아미노-7-[2-(4,5-디메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온		B
186		(R)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.72; m/z = 370.0	B
187		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.37; m/z = 394.0	B

188		(R)-2-아미노-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.10 m/z = 368.0	B
189		(R)-2-아미노-7-[2-(5,6-디메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.11 m/z = 393.1	B
190		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.07; m/z=395.1 (M+H)	B
191		(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-피리딘-3-일-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.4 m/z = 336	B
192		(R)-2-아미노-7-[2-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.95 m/z = 397	A
193		(R)-2-아미노-7-[2-(4-에톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.13; m/z = 395	B
194		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.94 m/z = 363.0	B
195		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-메톡시-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.00; m/z = 381	B
196		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.84; m/z = 410.1	B
197		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.76; m/z = 392.1	B

198		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.24; m/z = 376.1	B
199		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.03; m/z = 377.1	B
200		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.76; m/z = 392.2	B
201		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.24; m/z = 382.0	A
202		(R)-2-아미노-7-[2-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온		B
203		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	rt = 1.87 m/z = 349.1	B
204		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.971 m/z = 381.2	B
205		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.85; m/z=377.1 (M+H)	B
206		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.83 m/z = 348.1	B
207		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(4-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.72 분; m/z = 420	A
208		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피리딘-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.08 분; m/z=381.1 (M+H)	B

209		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(5-메톡시-티오펜-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.064 m/z = 385.0	B
210		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-플루오로-페닐)-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.05 m/z = 367.0	A
211		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.33; m/z = 394.1	B
212		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.11; m/z = 395.1	B
213		(R)-2-아미노-7-(5-플루오로-2',3'-디메톡시-비페닐-2-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.067; m/z = 409.1	B
214		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.84; m/z = 396.1	B
215		(R)-2-아미노-4-에틸-7-[4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.07; m/z = 400.0	B
216		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.92; m/z = 395.1	B
217		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.00; m/z = 409.1	B
218		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.15; m/z = 381.0	B
219		2-((R)-2-아미노-4-메틸-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일)-5-플루오로-벤조니트릴	Rt = 2.03; m/z = 298	A

220		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.07 m/z = 377.1	B
221		(R)-2-아미노-7-[2-(4-메톡시-5-메틸-피리미딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.553 m/z = 377.1	B
222		(R)-2-아미노-7-[4-(4-플루오로-2-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4)옥사디아졸-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.72; m/z = 357	A
223		(R)-2-아미노-7-[4-(4-플루오로-2-(5-메톡시-1,3,4)옥사디아졸-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.22; m/z = 371	B
224		(S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.72 m/z = 356.1	B
225		(R)-2-아미노-7-[4-(4-플루오로-2-(2-메톡시-티아졸-5-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.834 m/z = 386.0	B
226		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-에틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.91 m/z=424.1	B
227		(R)-2-아미노-7-[4-(4-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.98; m/z = 393.1	B
228		(R)-2-아미노-7-(2-(브로모-페닐)-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.74, 322.9	
229		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.65, m/z = 364.0	B
230		(R)-2-아미노-7-[2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.63, m/z = 383	B

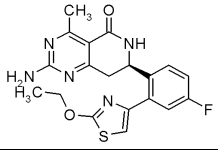
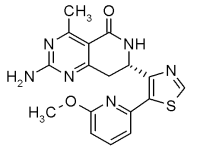
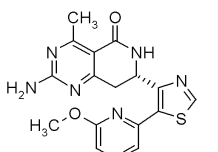
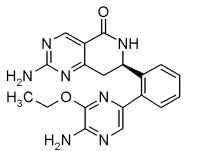
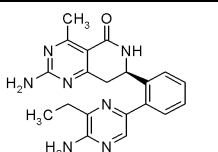
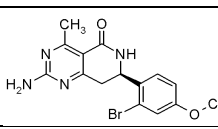
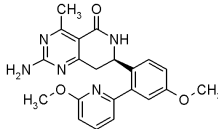
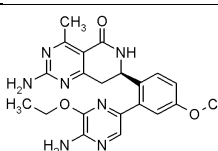
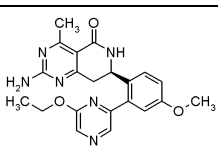
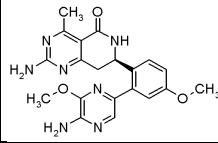
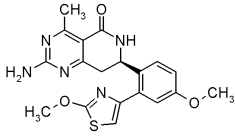
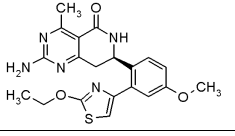
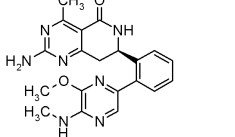
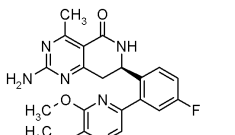
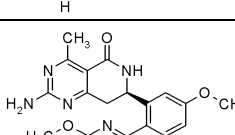
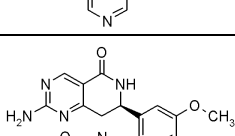
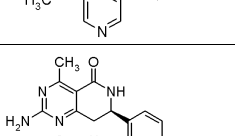
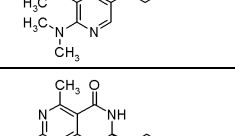
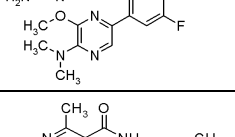
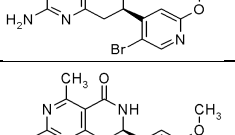
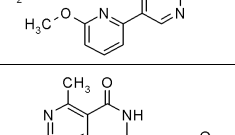
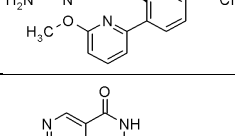
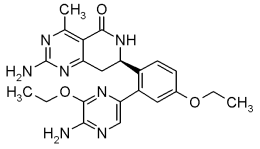
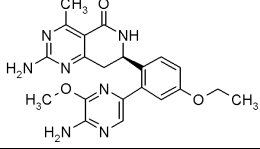
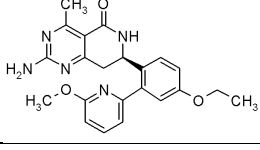
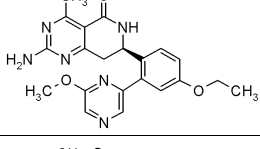
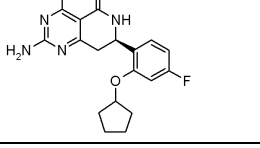
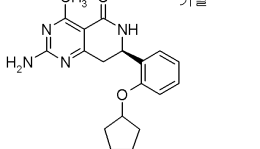
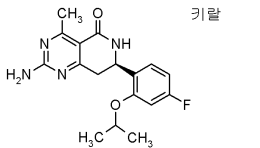
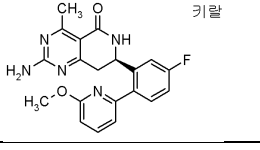
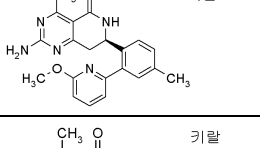
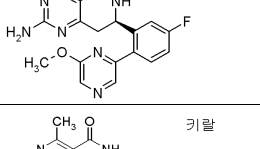
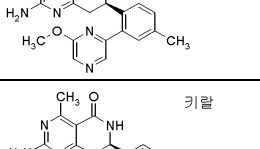
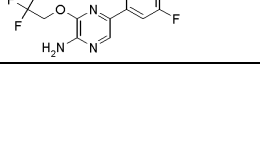
231		(R)-2-아미노-7-[2-(2-에톡시-티아졸-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.87, m/z = 400	B
232		(S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.96, m/z = 369.0	B
233		(S)-2-아미노-7-[5-(6-메톡시-피라진-2-일)-티아졸-4-일]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.72, m/z = 370.0	B
234		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.72, m/z=378.1	B
235		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에틸-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.68; m/z = 376	B
236		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-메톡시-페닐)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.95 분; m/z = 365.0	A
237		(R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.15 분; m/z = 392.1	B
238		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.79 분; m/z = 422.1	B
239		(R)-2-아미노-7-[2-(6-에톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.11 분; m/z = 407.1	B

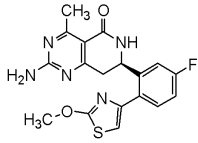
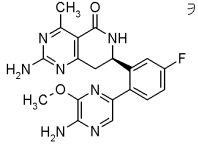
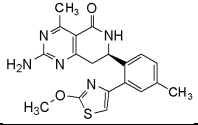
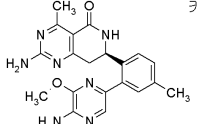
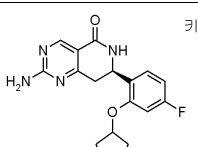
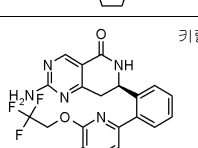
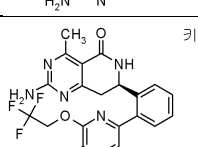
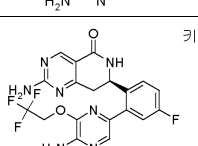
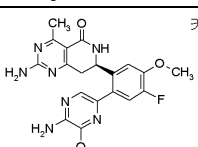
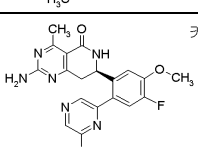
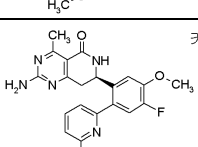
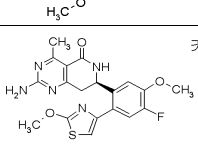
표 5

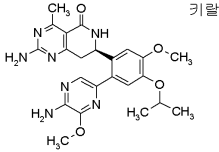
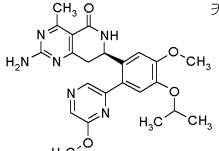
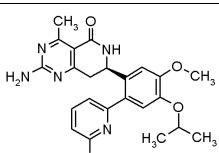
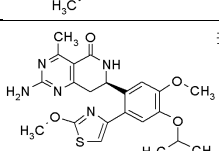
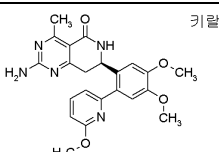
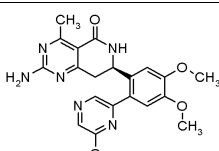
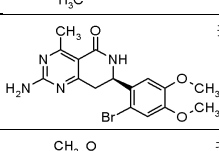
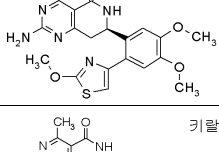
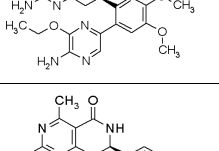
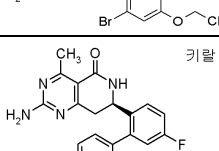
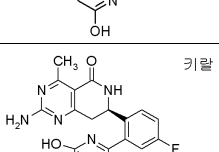
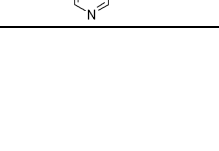
[0532]

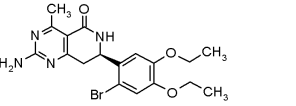
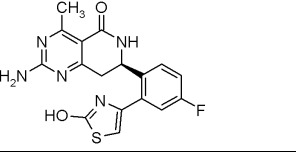
화합물	구조식	명칭	LC/MS (Rt, m/z)	IC50(mM) A ≥ 10 B < 10
240		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.69 m/z = 408.1	B

241		(R)-2-아미노-7-[4-메톡시-2-(2-메톡시-티아졸-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.14 m/z = 398.1	
242		(R)-2-아미노-7-[2-(2-에톡시-티아졸-4-일)-4-메톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 2.31 m/z = 412.0	A
243		(R)-2-아미노-7-[2-(6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.40 m/z = 392.1	B
244		(R)-2-아미노-7-[4-플루오로-2-(6-메톡시-5-메틸아미노-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.49 m/z = 410.1	B
245		(R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.78 m/z = 393	B
246		(R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.75 m/z = 379	B
247		(R)-2-아미노-7-[2-(5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.63 m/z = 406.1	B
248		(R)-2-아미노-7-[2-(5-디메틸아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-플루오로-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.77 m/z = 424.1	B
249		(R)-2-아미노-7-(5-브로모-2-메톡시-피리딘-4-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.76 m/z = 364	B
250		(R)-2-아미노-7-(6,6'-디메톡시-[2,3']비피리딘-4'-일)-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.98 m/z = 393	B
251		(R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.95 m/z = 392	A
252		(R)-2-아미노-7-[5-메톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt = 1.94 m/z = 378	B

253		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-에톡시-피라진-2-일)-4-에톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.91 m/z=436.1	B
254		(R)-2-아미노-7-[2-(5-아미노-6-메톡시-피라진-2-일)-4-에톡시-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=1.79 m/z=422.1	B
255		(R)-2-아미노-7-[4-에톡시-2-(6-메톡시-피리딘-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.29 m/z=406.1	B
256		(R)-2-아미노-7-[4-에톡시-2-(6-메톡시-피라진-2-일)-페닐]-4-메틸-7,8-디히드로-6H-피리도[4,3-d]피리미딘-5-온	Rt=2.13 m/z=407.1	B
257		(R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.1 m/z = 357	B
258		(R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.03 m/z = 339	B
259		(R)-2-아미노-7-(4-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.87 m/z = 331	B
260		(R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.51 분, MH+ = 380.1	B
261		(R)-2-아미노-7-((R)-2-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.31 m/z = 376.2	B
262		(R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.20 분, MH+ = 381.1	B
263		(R)-2-아미노-7-((R)-2-(6-메톡시피라진-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.11 m/z = 377.2	B
264		(R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)-4-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.79 m/z = 463.9	B

265		(R)-2-아미노-7-((R)-5-플루오로-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.18 m/z = 386.1	B
266		키랄 (R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-5-플루오로페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.73 m/z = 396.1	B
267		(R)-2-아미노-7-((R)-2-(2-메톡시티아졸-4-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.29 m/z = 382.1	B
268		키랄 (R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-메틸페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.80 m/z = 392.2	B
269		키랄 (R)-2-아미노-7-(2-(시클로펜틸옥시)-4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.4 분 m/z = 343	B
270		키랄 (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.68 m/z = 431.9	A
271		키랄 (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.67 m/z = 445.9	B
272		키랄 (R)-2-아미노-7-(2-((R)-5-아미노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라진-2-일)-4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.79 m/z = 449.9	A
273		키랄 (R)-2-아미노-7-((S)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-플루오로-5-메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=1.75 m/z=426.1	B
274		키랄 (R)-2-아미노-7-((S)-4-플루오로-5-메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.06 m/z=411.1	B
275		키랄 (R)-2-아미노-7-(4-플루오로-5-메톡시-2-((S)-6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.30 m/z=410.1	B
276		키랄 (R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-5-메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.25 m/z=416.1	B

277	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((S)-2-(5-아미노-6-메톡시피라진-2-일)-4-이소프로폭시-5-메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=1.87, m/z=466.2	B
278	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((S)-4-이소프로폭시-5-메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.19 m/z=451.1	B
279	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-(4-이소프로폭시-5-메톡시-2-((S)-6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.37 m/z=450.1	B
280	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((R)-4-이소프로폭시-5-메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.36, m/z=456.1	A
281	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((S)-4,5-디메톡시-2-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 2.12 m/z = 422.1	B
282	 <p>Chiral</p>	(R)-2-아미노-7-((S)-4,5-디메톡시-2-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.94 m/z = 423.1	B
283	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.90 m/z = 395.1	A
284	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((R)-4,5-디메톡시-2-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.969 m/z = 428.1	B
285	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((R)-2-(5-아미노-6-에톡시피라진-2-일)-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.45 m/z = 452.1	A
286	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4-에톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.13 m/z=377.0	A
287	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((S)-4-플루오로-2-(6-히드록시피리딘-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.382 m/z = 366.1	B
288	 <p>키랄</p>	(R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-2-(6-히드록시피라진-2-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.35 m/z = 367.1	B

289		(R)-2-아미노-7-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt=2.20 m/z=423.0	A
290		(R)-2-아미노-7-((R)-4-플루오로-2-(2-티드록시티아졸-4-일)페닐)-4-메틸-7,8-디히드로피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온	Rt = 1.89 m/z = 377.2	A

[0533] 실시예 10에서 설명하는 과정을 사용하여, 표 1-5의 특정 화합물을 25 μM보다 적은 IC₅₀에서 HSP90 억제 활성을 갖도록 나타내었다. 일부 화합물은 약 10 μM보다 적은 IC₅₀을 갖는다.

[0534] 실시예 10

[0535] HSP90 억제제 결합 역가: TRF 결합 분석법

[0536] 이 실시예에서는 TRF 결합 분석법에 의해 측정된 HSP90 억제제의 결합 역가를 설명한다.

[0537] HSP90 억제제의 결합 역가(IC₅₀ 값)를 측정하기 위해 TRF 결합 분석을 수행하였다. HSP90 α (HSP90 α GeneID: 3320; mRNA 서열 NM_005348)의 정제된 His-태그된 N-말단 ATP 결합 도메인(아미노산 잔기 9-236)을 결합 버퍼(50mM HEPES, 6mM MgCl₂, 20mM KCl 및 0.1% BSA) 중에서 비오틴화된 라디시콜 및 점진적으로 농도가 높아지는 결합 화합물과 함께 실온에서 2시간 인큐베이션했다. 혼합물의 분획을 포착 플레이트(스트랩토아비딘으로 코팅된)로 옮겨 실온에서 1시간 인큐베이션했다. DELFIA 세척 버퍼로 세척한 후, 유로폼-표지된 항-His 항체를 첨가하고 실온에서 2시간 인큐베이션한 다음 DELFIA 버퍼로 세척했다. 그 다음, DELFIA 강화 용액을 가했다. 10분간 부드럽게 흔든 후, 플레이트를 VICTOR에서 판독하여 유로폼을 계수했다.

[0538] 주: IC₅₀ 값은 다음 참고자료에 공개된 방법을 이용하여 측정될 수도 있다.

[0539] 1. Carreras, C. W., A. Schirmer, et al. (2003). "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction." *Anal Biochem* 317(1): 40-6;

[0540] 2. Kim, J., S. Felts, et al. (2004). "Development of a fluorescence polarization assay for the molecular chaperone HSP90." *J Biomol Screen* 9(5): 375-81; 및

[0541] 3. Zhou, V., S. Han, et al. (2004). "A time-resolved fluorescence resonance energy transfer-based HTS assay and a surface plasmon resonance-based binding assay for heat shock protein 90 inhibitors." *Anal Biochem* 331 (2): 349-57.

[0542] 본 발명의 바람직한 구체예가 예시하고 설명하는 동안, 그것은 본 발명의 정신과 범주로부터 벗어남이 없이 그 안에서 다양한 변화가 만들어질 수 있음이 인식될 것이다.

[0543] 인용문헌

[0544] 다음의 간행물은 본 명세서에서 언급되었다:

[0545] 1. Beliakoff J, Bagatell R, Paine-Murrieta G, et al (2003) Hormone-refractory breast cancer remains sensitive to the antitumor activity of heat shock protein 90 inhibitors. *Clin Cancer Res*, 9, 4961-71.

[0546] 2. Smith V, Hobbs S, Court W, et al (2002) ErbB2 overexpression in an ovarian cancer cell line confers sensitivity to the HSP90 inhibitor geldanamycin. *Anticancer Res*, 22, 1993-9.

[0547] 3. Solit D B, Zheng F F, Drobnjak M, et al (2002) 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin induces the degradation of androgen receptor and HER-2/neu and inhibits the growth of prostate cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 8, 986-93.

[0548] 4. Blagosklonny M V, Fojo T, Bhalla K N, et al (2001) The Hsp90 inhibitor geldanamycin selectively sensitizes Bcr-Abl-expressing leukemia cells to cytotoxic chemotherapy. *Leukemia*, 15, 1537-43

[0549] 5. Burger A M, Fiebig H H, Stinson S F, et al (2004) 17-(Allylamino)-17-demethoxy geldanamycin

activity in human melanoma models. *Anticancer Drugs*, 15, 377-87.

- [0550] 6. Nakatani H, Kobayashi M, Jin T, et al (2005) STI571 (Glivec) inhibits the interaction between c-KIT and heat shock protein 90 of the gastrointestinal stromal tumor cell line, GIST-T1. *Cancer Sci*, 96, 116-9.
- [0551] 7. Fumo G, Akin C, Metcalfe D D, et al (2004) 17-Allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) is effective in down-regulating mutated, constitutively activated KIT protein in human mast cells. *Blood*, 103, 1078-84.
- [0552] 8. George P, Bali P, Annavarapu S, et al (2005) Combination of the histone deacetylase inhibitor LBH589 and the hsp90 inhibitor 17-AAG is highly active against human CML-BC cells and AML cells with activating mutation of FLT-3. *Blood*, 105, 1768-76.
- [0553] 9. George P, Bali P, Cohen P5 et al (2004) Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3. *Cancer Res*, 64, 3645-52.
- [0554] 10. Heideman DA, Snijders PJ, Bloemena E, Meijer CJ, Offerhaus GJ, Meuwissen SG, Gerritsen WR, Craanen ME (2001) Absence of tpr-met and expression of c-met in human gastric mucosa and carcinoma. *J Pathol*. 194(4):428-35
- [0555] 11. Nguyen D M, Lorang D, Chen G A, et al (2001) Enhancement of paclitaxel-mediated cytotoxicity in lung cancer cells by 17-allylamino geldanamycin: in vitro and in vivo analysis. *Ann Thorac Surg*, 72, 371-8; discussion 378-9.
- [0556] 12. Yin X, Zhang H, Burrows F, et al (2005) Potent activity of a novel dimeric heat shock protein 90 inhibitor against head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*, 11, 3889-96.
- [0557] 13. Yang J, Yang J M, Iannone M, et al (2001) Disruption of the EF-2 kinase/Hsp90 protein complex: a possible mechanism to inhibit glioblastoma by geldanamycin. *Cancer Res*, 61, 4010-6.
- [0558] 14. Chung YL, Troy H, Banerji U, Jackson LE, Walton MI, Stubbs M, Griffiths JR, Judson IR, Leach MO, Workman P, Ronen SM. Magnetic resonance spectroscopic pharmacodynamic markers of the heat shock protein 90 inhibitor 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin (17AAG) in human colon cancer models. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Nov 5;95(21):1624-33.
- [0559] 15. Park JW, Yeh MW, Wong MG, Lobo M, Hyun WC, Duh QY, Clark OH. The heat shock protein 90-binding geldanamycin inhibits cancer cell proliferation, down-regulates oncoproteins, and inhibits epidermal growth factor-induced invasion in thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):3346-53.
- [0560] 16. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, Poulaki V, Kung AL, Davies FE, Morgan G, Akiyama M, Shringarpure R, Munshi NC, Richardson PG, Hideshima T, Chauhan D, Gu X, Bailey C, Joseph M, Libermann TA, Rosen NS, Anderson KC. Antimyeloma activity of heat shock protein-90 inhibition. *Blood* 2006 Feb 1;107(3):1092-100.
- [0561] 17. Isaacs JS, Jung YJ, Mimnaugh EG, Martinez A, Cuttitta F, Neckers LM Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J Biol Chem*. 2002 Aug 16;277(33):29936-44
- [0562] 18. Bonvini P, Gastaldi T, Falini B, Rosolen A. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK), a novel Hsp90-client tyrosine kinase: down-regulation of NPM-ALK expression and tyrosine phosphorylation in ALK(+) CD30(+) lymphoma cells by the Hsp90 antagonist 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin. *Cancer Res*. 2002 Mar 1;62(5): 1559-66
- [0563] 19. Georgakis GV, Li Y, Rassidakis GZ, Martinez-Valdez H, Medeiros LJ, Younes A. Inhibition of heat shock protein 90 function by 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in Hodgkin's lymphoma cells down-

regulates Akt kinase, dephosphorylates extracellular signal-regulated kinase, and induces cell cycle arrest and cell death. *Clin. Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):584-90

- [0564] 20. Neckers L, Ivy, S. P. Heat shock protein 90. *Current Opinion in Oncology* 2003 Jan 15:419-424.
- [0565] 21. Bagatell R., Whitesell L. Altered Hsp90 function in cancer: A unique therapeutic opportunity. *Molecular Cancer Therapeutics* 2004 3(8):1021-1030.
- [0566] 22. Machajewski T., Lin X.D., Jefferson A.B., Gao, Z. AKT kinase and Hsp90 inhibitors as novel anti-cancer therapeutics. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2005 40: 263-276.
- [0567] 23. Gao Z., Harrison S., and Duhl D. Beyond kinases for anticancer discovery: purine-binding enzymes and ATPases. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2003 38: 194-202.