

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 487/04  
A61K 31/519

(11) 공개번호 10-2005-0033659  
(43) 공개일자 2005년04월12일

(21) 출원번호 10-2005-7003527

(22) 출원일자 2005년02월28일

번역문 제출일자 2005년02월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/027491

(87) 국제공개번호 WO 2004/026229

국제출원출원일자 2003년09월03일

국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장 60/408,029 2002년09월04일 미국(US)

(71) 출원인 웨링 코포레이션  
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000  
파마코페이아, 인크.

(72) 발명자 미국 08512 뉴저지주 크랜버리 이스트파크 볼러바드 3000  
구찌 티모씨 제이.

미국 뉴저지 07928 차탐 레드 로오드 48

파루치 카밀

미국 뉴저지 07027 가우드 씨어드 애브뉴 20

드와이어 마이클 피.

미국 뉴저지 07076 스콧치 플레인즈 캐서린 스트리트 235

돌 로날드 제이.

미국 뉴저지 07960 컨벤트 스테이션 콘코드 레인 8

기리자발라반 비요어 무필

미국 뉴저지 07054 파시패니 메이플우드 드라이브 10

알바레즈 카멘 에스.

미국 뉴저지 07039 리빙스톤 월넛 스트리트 121

찬 턴-야우

미국 뉴저지 08817 에디슨 발로우 로오드 26

넛손 채드

미국 뉴저지 07027 가우드 세다 스트리트 10

매디슨 빈센트

미국 뉴저지 07046 마운틴 레이크스 로남 드라이브 12

피쉬맨 씨어리 오.

미국 뉴저지 07076 스콧치 플레인즈 스카이 톱 드라이브 2700

딜라드 로렌스 더블류.

미국 뉴저지 08558 스킨맨 스프링 힐 로오드 278

트랜 빈 디.

미국 캘리포니아 92708 파운틴 벨리 와인마스트 스트리트 17374

헤 첸 딘

미국 뉴저지 08540 프린스턴 펜로얄 코오트 5

제임스 레이 안토니

미국 펜실베니아 19020 벤살렘 스틸링 플레이스 3263

박 행순

미국 뉴저지 08536 플레인스보로 타마론 드라이브 8910

(74) 대리인 박병석  
서장찬  
최재철

심사청구 : 없음

(54) 사이클린 의존성 키나제 억제제로서의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물

명세서

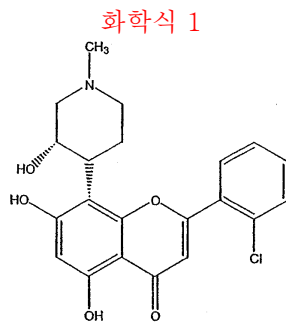
기술분야

본 발명은 단백질 키나제 억제제로서 유용한 피라졸로[1,5-a]피리딘 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 당해 화합물을 사용하는 치료방법 및 예를 들면, 암, 염증, 관절염, 바이러스성 질환, 신경변성 질환[예: 알츠하이머병], 심혈관 질환 및 진균 질환과 같은 질환을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다. 본원은 2002년 9월 4일자로 출원된 미국 특허원 제60/408,029호로부터의 우선권의 이익을 청구한다.

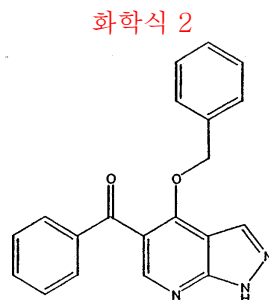
배경기술

사이클린-의존성 키나제(CDKs)는 세린/트레오닌 단백질 키나제이며, 이는 세포 사이클 및 세포 증식 이면의 구동력이다. 개개의 CDK, 예를 들면, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK7, CDK8 등은 세포 주기(cell cycle) 진행에서 분명한 역할을 수행하며, G1, S 또는 G2M 기(phase) 효소 중의 하나로 분류할 수 있다. 조절되지 않은 증식은 암세포를 증명하는 것이며, CDK 작용의 부적절한 조절(misregulation)은 다수의 중요한 고형 종양에서 높은 빈도로 발생한다. CDK2 및 CDK4가 특히 중요한데, 그 이유는 이들의 활성이 광범위한 종류의 사람 앞에서 종종 잘못 조절되기 때문이다. CDK2 활성은 세포 주기의 G1 기를 통해 S 기로 진행시키기 위해 필요하며, CDK2가 G1 체크포인트(checkpoint)의 중요한 성분들 중의 하나이다. 체크포인트는 세포 주기 이벤트의 적절한 순서를 유지하는 작용을 하며, 세포가 공격에 응답하거나 증식성 신호에 응답하도록 하는 반면, 암세포에서의 적절한 체크포인트 조절의 실패는 종양발생을 유발시킨다. CDK2 통로는 종양 억제제 기능(예: p52, RB 및 p27) 및 종양유전자 활성화(사이클린 E)의 수준에서 종양형성에 영향을 미친다. 많은 보고서에서 CDK2의 억제제 p27과 조활성화제 사이클린 E 둘 다가 유방, 결장, 비 소세포 폐, 장, 전립선, 방광, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 난소 및 기타 암에서 각각 과발현 또는 저발현되는 것으로 입증되었다. 이들의 변경된 발현은 증가된 CDK2 활성 수준 및 불량한 전체 생존과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관찰은 CDK2 및 이의 조절된 통로가 성장 년도(development year) 동안에 표적을 억제시키도록 하고, 다수의 아데노신 5'-트리포스페이트(ATP) 경쟁성인 작은 유기 분자 뿐만 아니라, 펩타이드도 문헌에 암의 잠재적 치료를 위한 CDK 억제제로서 보고되어 왔다. 미국 특허 제6,413,974호의 컬럼 1, 라인 23 내지 컬럼 15, 라인 10에서는 다양한 CDK 및 이들의 각종 형태의 암과의 관계에 대해 잘 기술하고 있다.

CDK 억제제는 공지되어 있다. 예를 들면, 플라보피리돌(화학식 1)은 사람 임상 시험이 현재 진행되고 있는 비선택성 CDK 억제제이다[참조: A.M. Sanderowicz et al, J. Clin. Oncol. (1998) 16,2986-2999].



CDK의 기타 공지된 억제제는, 예를 들면, 울로마우신[참조: J. Vesely et al, Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786] 및 로스코비틴[참조: I. Meijer et al, Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536]을 포함한다. 미국특허 제6,107,305호에는 CDK 억제제로서의 특정한 피라졸로[3,4-b]피리딘 화합물이 기술되어 있다. 당해 특허로부터의 설명적인 화합물은 다음 화학식 2의 화합물이다:



문헌[참조: K. S. Kim et al, J. Med. Chem. 45(2002) 3905-3927] 및 WO 02/10162에는 CDK 억제제로서 특정한 아미노티아졸 화합물이 기술되어 있다.

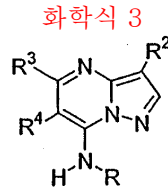
피라졸로피리미딘은 공지되어 있다. 예를 들면, WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP 0628559 (미국특허 제5,602,136호, 제5,602,137호 및 제5,571,813호와 동일), 미국특허 제 6,383,790호, 문헌[참조: Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928, J. Med. Chem., (1977) 20, 296, J. Med. Chem., (1976) 19 517 및 Chem. Pharm. BULL., (1962) 10 620]에는 각종 피라졸로피리미딘이 기술되어 있다.

CDK와 관련된 질환 및 장애를 치료하기 위한 새로운 화합물, 제형, 치료방법 및 치료요법이 필요하다. 따라서, 본 발명의 목적은 이러한 질환 및 장애를 치료하거나 예방하거나 경감시키는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

**발명의 요약**

본 발명의 다수의 양태에서, 본 발명은 사이클린 의존성 키나제의 억제제로서의 신규한 부류의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물, 이러한 화합물의 제조방법, 이러한 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 제형의 제조방법, 및 이러한 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 CDK와 관련된 질환 하나 이상을 치료, 예방, 억제 또는 경감하는 방법을 제공한다.

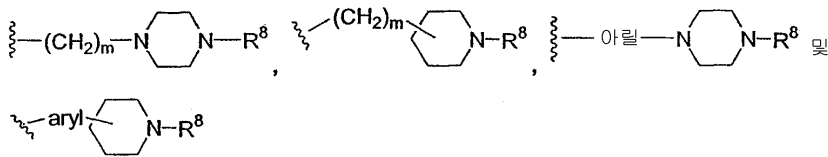
하나의 양태에서, 본원은 화학식 3의 화합물, 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 기술한다:



상기식에서,

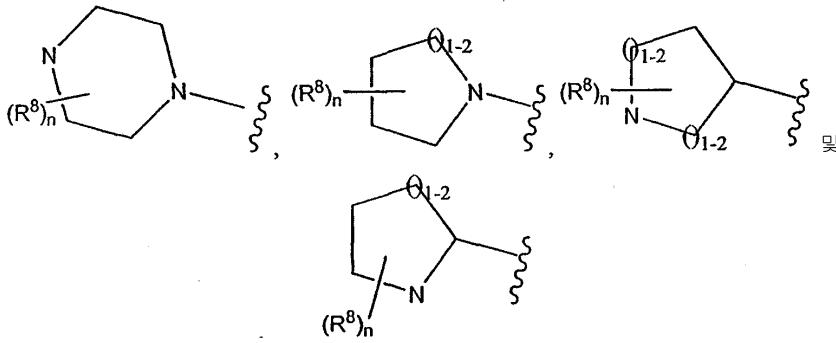
R은 치환되지 않은 아릴 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴이고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, CN, -OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>2</sup>는 R<sup>9</sup>, 알킬, 알킬닐, 알킬닐알킬, 사이클로알킬, -CF<sub>3</sub>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 및 동일하거나 상이할 수 있고 각각 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 R<sup>9</sup> 그룹으로 치환된 알킬, 동일하거나 상이할 수 있고 페닐, 피리딜, 티오펜, 푸라닐 및 티아졸로 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 아릴 또는 헤테로아릴 그룹으로 치환된 아릴,



로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R<sup>3</sup>은 H, 할로젠, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 알킬, 알킬닐, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴 알킬,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서,  $R^3$ 에 대한 각각의 상기한 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 및  $R^3$ 에 대해 바로 위에서 나타낸 구조의 헤테로사이클릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-OCF_3$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  및  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^4$ 는 H, 할로 또는 알킬이고;

$R^5$ 는 H 또는 알킬이고;

$R^6$ 은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 당해 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)Boc$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  및  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{10}$ 은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 당해 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^4R^5$ ,  $-N(R^5)Boc$ ,  $-(CR^4R^5)_nOR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SR^5$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^4R^5$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  및  $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

임의로 (i) 잔기  $-NR^5R^{10}$ 에서  $R^5$  및  $R^{10}$  또는 (ii) 잔기  $-NR^5R^6$ 에서  $R^5$  및  $R^{10}$ 은, 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기를 형성할 수 있고, 당해 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기는 각각 치환되지 않거나 하나 이상의  $R^9$  그룹에 의해 임의로 독립적으로 치환되며;

$R^7$ 은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-NR^5R^{10}$ ,  $-CH_2OR^5$ ,  $-C(O_2)R^5$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O_2)R^{10}$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$ ,  $-N(R^5)C(O)R^{10}$  및  $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ 으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

$R^8$ 은  $R^6$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-C(O)R^7$  및  $-S(O_2)R^7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^9$ 는 할로젠,  $-CN$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  및  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

m은 0 내지 4이며;

n은 1 내지 4이고;

단, (i) R이 치환되지 않은 페닐인 경우, R<sup>2</sup>는 알킬, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, 아릴 또는 사이클로알킬이 아니며, (ii) R이 하이드록실 그룹으로 치환된 페닐인 경우, R<sup>2</sup>는 단지 할로젠이다.

화학식 3의 화합물은 단백질 키나제 억제제로서 유용할 수 있으며, 증식성 질환, 예를 들면, 암, 염증 및 관절염의 치료 및 예방에 유용할 수 있다. 당해 화합물은 또한 신경변성 질환[예: 알츠하이머병], 심혈관 질환, 바이러스성 질환 및 진균성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

한가지 양태에서, 본 발명은 화학식 3으로 나타내어지는 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물[여기서, 각종 잔기들은 상기한 바와 같다], 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

또 다른 양태에서, R은 치환되지 않은 아릴 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴이고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, CN, -OR<sup>5</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다.

또 다른 양태에서, R<sup>2</sup>는 할로젠, CF<sub>3</sub>, CN, 저급 알킬 및 사이클로알킬이다.

또 다른 양태에서, R<sup>3</sup>은 H; 치환되지 않은 아릴; 치환되지 않은 헤테로아릴; 할로젠, CN, -OR<sup>5</sup>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 저급 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴; 할로젠, CN, -OR<sup>5</sup>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴이다.

또 다른 양태에서, R<sup>4</sup>는 H 또는 저급 알킬이다.

또 다른 양태에서, R<sup>5</sup>는 H 또는 저급 알킬이다.

또 다른 양태에서, n은 1 또는 2이다.

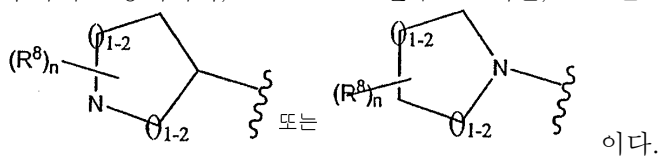
추가 양태에서, R은 치환되지 않은 페닐이다.

추가 양태에서, R은 F, Cl, Br, CN, -SO<sub>3</sub>H, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>, -OH, CF<sub>3</sub> 및 모르폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 페닐이다.

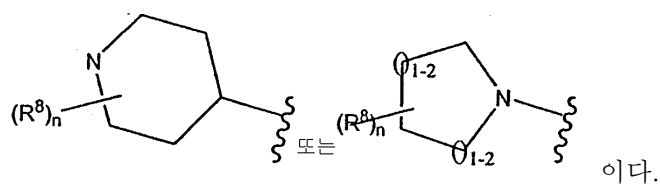
추가 양태에서, R은 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, 저급 알킬, 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸이다.

추가 양태에서, R<sup>3</sup>은 H, 치환되지 않거나, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환된 아릴(여기서, 각각의 잔기는 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, 저급 알킬, 메톡시 및 CN으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다), 알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 하나 이상의 하이드록시알킬로 치환된 헤테로사이클릴이다.

추가 양태에서, R<sup>3</sup>은 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐



여전히 추가 양태에서, R<sup>3</sup>은

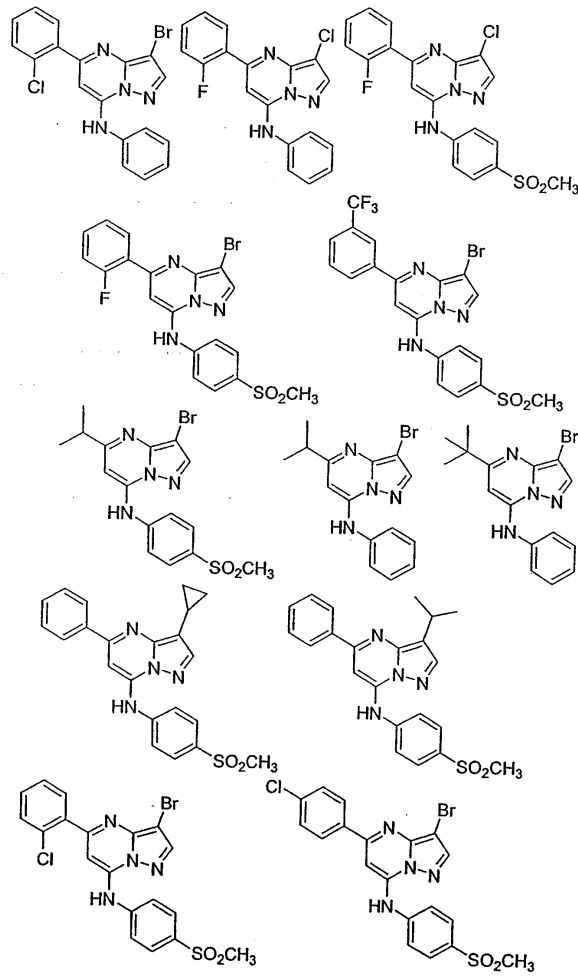


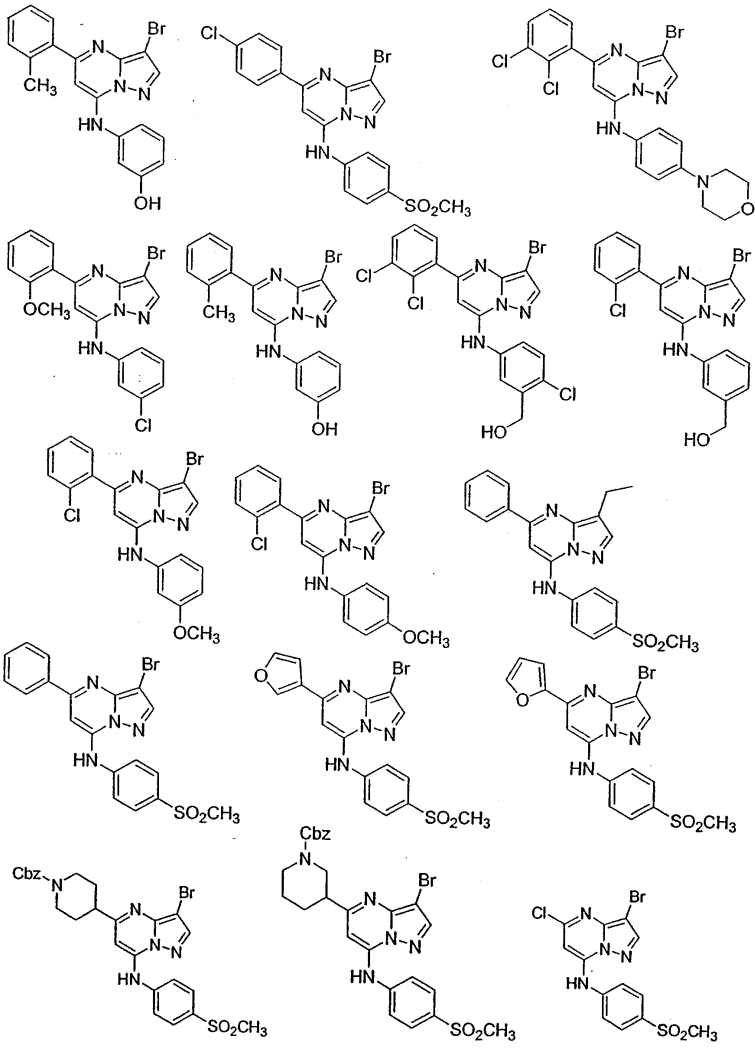
추가 양태에서, R<sup>4</sup>는 H이다.

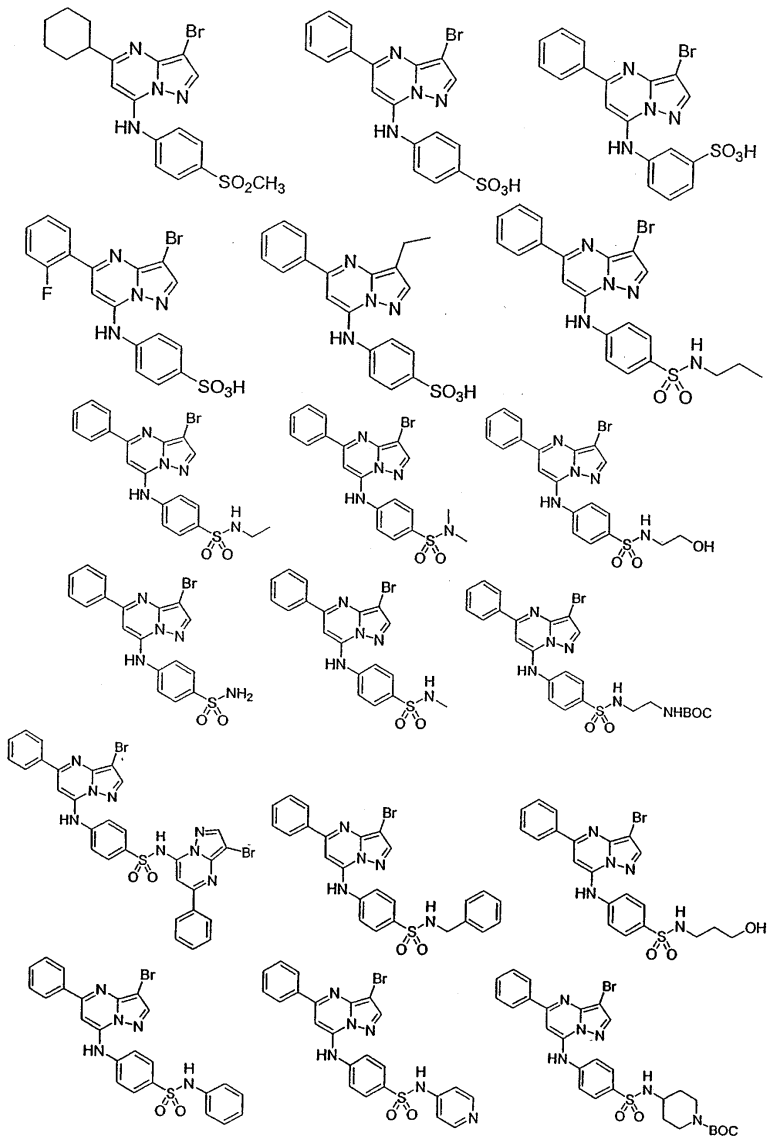
추가 양태에서, R<sup>5</sup>는 H이다.

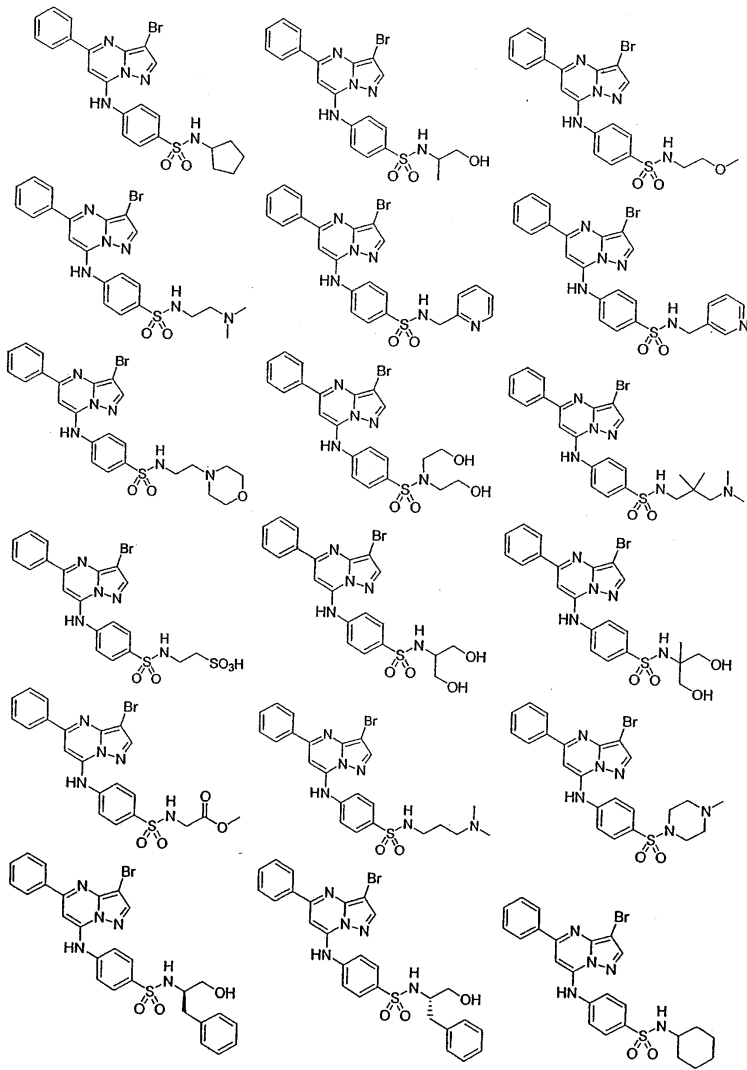
화합물의 본 발명의 그룹은 표 1에 나타내었다.

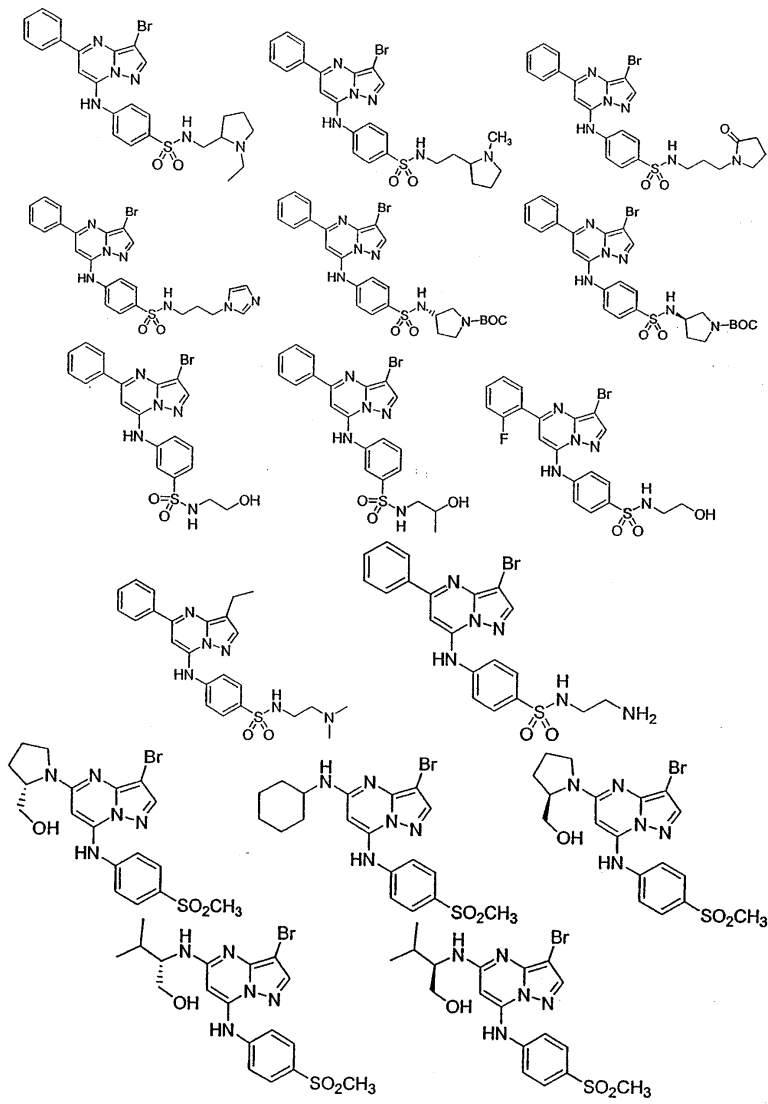
[표 1]

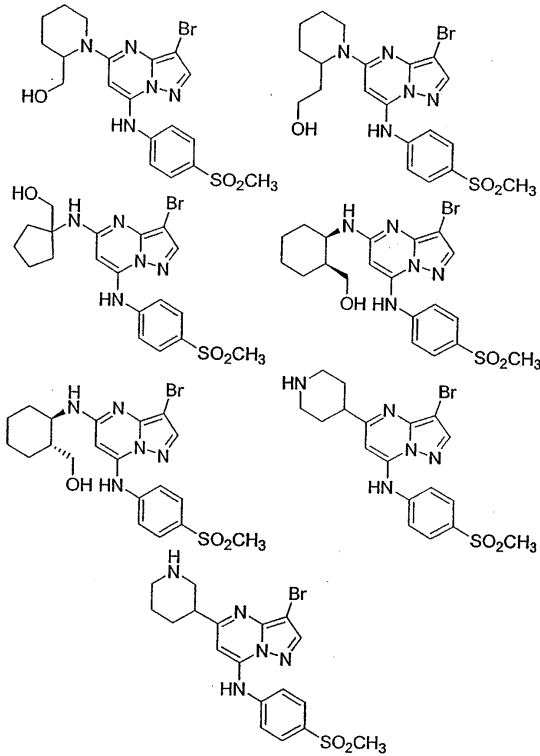












위에서 사용한 바와 같이, 및 본원 명세서 전반에 걸쳐서, 다음 용어들은, 달리 나타내지 않는 한, 하기한 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다:

"환자"는 사람 및 동물 둘 다를 포함한다.

"포유류"는 사람 및 기타 포유동물을 의미한다.

"알킬"은쇄중의 탄소수가 약 1 내지 약 20이고 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은쇄중의 탄소수가 약 1 내지 약 12개이다. 보다 바람직한 알킬 그룹은쇄중의 탄소수가 약 1 내지 약 6개이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알킬 쇠에 부착된 것을 의미한다. "저급 알킬"은, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는쇄중의 탄소수가 약 1 내지 약 6개인 그룹을 의미한다. 용어 "치환된 알킬"은 알킬 그룹이 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하며, 여기서 각각의 치환체는 할로, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, -NH(알킬), -NH(사이클로알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, 카복시 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 적합한 알킬 그룹의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다.

"알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하고 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 15인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬닐 그룹은쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 12이며, 보다 바람직하게는쇄중의 탄소수가 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬닐 쇠에 부착되는 것을 의미한다. "저급 알킬닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는쇄내의 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 적합한 알킬닐 그룹의 비제한적인 예는 에틸닐, 프로피닐, 2-부틸닐 및 3-메틸부틸닐을 포함한다. 용어 "치환된 알킬닐"은 알킬닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하며, 여기서 각각의 치환체는 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

"아릴"은 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 약 6 내지 약 10인 방향족 단환(모노사이클릭 환) 또는 다환(멀티사이클릭 환) 시스템을 의미한다. 아릴 그룹은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있으며, 본원에서 정의한 바와 같다. 적합한 아릴 그룹의 비제한적인 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

"헤테로아릴"은 환 원자수가 약 5 내지 약 14, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 단환 또는 다환 시스템을 의미하며, 여기서 환 원자들 중의 하나 이상은 탄소 이외의 원소, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황의 단독 또는 조합이다. 바람직한 헤테로아릴은 환 원자수가 약 5 내지 약 6개이다. "헤테로아릴"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의로 치환될 수 있으며, 본원에서 정의한 바와 같다. 헤테로아릴 근(root) 명칭 앞의 접두사인 아자, 옥사 또는 티아는 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소원자는 상응하는 N-옥사 사이트에 임의로 산화될 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 비제한적인 예는 피리디닐, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 이소사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리디닐, 퀴나졸리닐, 티에노피리미디닐, 피롤로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다.

"아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 및 알킬이 상기한 바와 같은 아릴-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비제한적인 예는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈레닐메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통해 이루어진다.

"알킬아릴"은, 알킬 및 아릴이 상기한 바와 같은 알킬-아릴 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬아릴은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 알킬아릴 그룹의 비제한적인 예는 톨릴이다. 모 잔기에 대한 결합은 아릴을 통해 이루어진다.

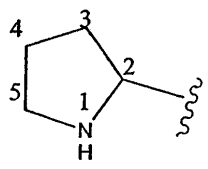
"사이클로알킬"은 탄소수 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10의 비-방향족 단환 또는 다환 시스템을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 포함한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 상기한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 적합한 단환 사이클로알킬의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 다환 사이클로알킬의 비제한적인 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등을 포함한다.

"할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬이고, 더욱 바람직하게는 불소 및 염소이다.

"환 시스템 치환체"는 방향족 또는 비-방향족 환 시스템[예를 들면, 환 시스템상의 이용 가능한 수소를 대체한다]에 부착된 치환체를 의미한다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 알킬헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 헤테로아릴설폰닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N-$ 알킬-,  $Y_1Y_2NC(O)-$  및  $Y_1Y_2NSO_2-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 알킬, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

"헤테로사이클릴"은 환 원자수가 약 3 내지 약 10, 바람직하게는 약 5 내지 약 10인 비-방향족 포화 단환 또는 다환 시스템을 의미하며, 환 시스템내의 원자들 중의 하나 이상은 탄소 이외의 원소, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황의 단독 또는 조합이다. 환 시스템내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 바람직한 헤테로사이클릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴은 명칭 앞의 접두사인 아자, 옥사 또는 티아는, 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릴 환내의 특정한 -NH는, 예를 들면, -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) 그룹 등으로서 보호되어 존재할 수 있으며; 이러한 보호된 잔기는 또한 본 발명의 일부로서 고려된다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 적합한 단환 헤테로사이클릴 환의 비제한적인 예는 피페리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 1,4-디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐 등을 포함한다.

본 발명의 헤테로원자 함유 환 시스템에서, N, O 또는 S에 인접한 탄소원자상에는 하이드록시 그룹이 존재하지 않을 뿐만 아니라, 또다른 헤테로원자에 인접한 탄소상에는 N 또는 S 그룹도 존재하지 않는다. 따라서, 다음 환에서:



2번 및 5번 탄소에 직접 결합된 -OH 그룹은 존재하지 않는다.

"알킬닐알킬"은, 알킬 및 알킬이 위에서 기술한 바와 같은 알킬-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬닐알킬은 저급 알킬 및 저급 알킬 그룹을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통해 이루어진다. 적합한 알킬닐알킬 그룹의 비제한적인 예는 프로파길메틸을 포함한다.

"헤테로아르알킬"은, 헤테로아릴 및 알킬이 위에서 기술한 바와 같은 헤테로아릴-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비제한적인 예는 피리딜메틸 및 퀴놀린-3-일메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통해 이루어진다.

"하이드록시알킬"은 알킬이 위에서 정의한 바와 같은 HO-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 하이드록시알킬은 저급 알킬을 포함한다. 적합한 하이드록시 알킬 그룹의 비제한적인 예는 하이드록시메틸 및 2-하이드록시에틸을 포함한다.

"아실"은 각종 그룹이 위에서 기술한 바와 같은 H-C(O)-, 알킬-C(O)- 또는 사이클로알킬-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통해 이루어진다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 포함한다. 적합한 아실 그룹의 비제한적인 예는 포르밀, 아세틸 및 프로파노일을 포함한다.

"아로일"은 아릴 그룹이 상기한 바와 같은 아릴-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통해 이루어진다. 적합한 그룹의 비제한적인 예는 벤조일 및 1-나프토일을 포함한다.

"알콕시"는 알킬 그룹이 상기한 바와 같은 알킬-O-그룹을 의미한다. 적합한 알콕시 그룹의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 n-부톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통해 이루어진다.

"아릴옥시"는 아릴 그룹이 상기한 바와 같은 아릴-O-그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시 그룹의 비제한적인 예는 페녹시 및 나프톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통해 이루어진다.

"아르알킬옥시"는 아르알킬 그룹이 상기한 바와 같은 아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬옥시 그룹의 비제한적인 예는 벤조일옥시 및 1- 또는 2-나프탈렌메톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통해 이루어진다.

"알킬티오"는 알킬 그룹이 상기한 바와 같은 알킬-S-그룹을 의미한다. 적합한 알킬티오 그룹의 비제한적인 예는 메틸티오 및 에틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통해 이루어진다.

"아릴티오"는 아릴 그룹이 상기한 바와 같은 아릴-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴티오 그룹의 비제한적인 예는 페닐티오 및 나프틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통해 이루어진다.

"아르알킬티오"는 아르알킬 그룹이 상기한 바와 같은 아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬티오 그룹의 비제한적인 예는 벤질티오이다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통해 이루어진다.

"알콕시카보닐"은 알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시카보닐 그룹의 비제한적인 예는 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통해 이루어진다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시카보닐 그룹의 비제한적인 예는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통해 이루어진다.

"아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알콕시카보닐 그룹의 비제한적인 예는 벤질옥시카보닐이다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통해 이루어진다.

"알킬설포닐"은 알킬-S(O<sub>2</sub>)- 그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은 알킬 그룹이 저급 알킬인 그룹이다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통해 이루어진다.

"아릴설포닐"은 아릴-S(O<sub>2</sub>)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통해 이루어진다.

용어 "치환된"은 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가, 나타낸 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미하며, 단 존재하는 상황하의 지정된 원자의 정상 원자가는 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성시킨다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 허용될 수 있다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"라는 표현은 반응 혼합물로부터의 유용한 순도에 대한 분리 및 효과적인 치료제로의 제형화에 견디도록 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

용어 "임의 치환된"은 특정한 그룹, 라디칼 또는 잔기로 임의의 치환됨을 의미한다.

또한, 본원의 설명, 반응식, 실시예 및 표에서 만족스럽지 않은 원자가는 원자를 만족시키기 위한 수소원자를 갖는 것으로 추정됨을 주목해야 한다.

화합물에서 작용 그룹은 "보호된"이라고 명명하며, 이는 당해 그룹이, 화합물이 반응에 적용되는 경우 보호된 위치에서 바람직하지 않은 부반응을 방지하도록 변형되는 것을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 기술분야의 통상의 전문가들에게 인지될 것이며, 표준 문헌[참조: 예를 들면, T. W. Greene et al., Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York]을 참조할 수도 있다.

특정한 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R<sup>2</sup> 등)가 특정한 구성성분 또는 화학식 3 또는 기타 화학식에서 1회 이상 발생하는 경우, 각각의 경우의 이의 정의는 매번 기타의 발생 경우에서의 이의 정의와 독립적이다.

본원에서 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정한 성분을 함유하는 생성물 뿐만 아니라, 명시된 양의 특정한 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 어떠한 생성물도 망라하는 것으로 의도된다.

본 발명의 화합물의 프로드럭(prodrug) 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 본원에서 사용된 용어 "프로드럭"은 환자에게 투여하는 경우 대사적 또는 화학적 공정에 의해 화학적 전환을 수행하여 화학식 3의 화합물 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 나타낸다. 프로드럭의 토의는 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 기술되어 있고, 이들 문헌 둘 다는 본원에서 참조문헌으로 인용된다.

"용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물과의 물리적 연합체(physical association)를 의미한다. 이러한 물리적 연합체는 수소 결합을 포함하는 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정한 경우에, 용매화물은, 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우, 분리될 수 있다. "용매화물"은 용매-상 및 분리가능한 용매화물 둘 다를 망라한다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 H<sub>2</sub>O인 용매화물이다.

"유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 CDK(s)를 억제하여 목적하는 치료, 경감, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술하기 위한 것을 의미한다.

화학식 3의 화합물은 또한 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원의 화학식 3의 화합물을 언급하는 경우, 달리 제시하지 않는 한 이의 염에 대한 언급도 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산과 함께 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 3의 화합물이 이에 한정되지 않는 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 잔기와, 이에 한정되지 않는 카복실산과 같은 산성 잔기를 함유하는 경우, 쯔비터 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 것으로서 용어 "염(들)"내에 포함된다. 비록 다른 염도 또한 유용하나, 약제학적으로 허용되는(예를 들면, 비독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 3의 화합물의 염은 예를 들면, 화학식 3의 화합물을 염이 침전되는 매질과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.

예시적인 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비스설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 툴루엔설포네이트(또한 토실레이트로 공지되어 있다) 등을 포함한다. 추가로, 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성시키기 위해 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산은 예를 들면, 에스 버지(S. Berge) 등의 문헌[참조: Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201- 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D. C., 이들의 웹사이트)]에 논의되어 있다. 이들 기재는 본원에 참조로 인용된다.

예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민과 같은 유기 염기와 염(예를 들면, 유기 아민), 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예를 들면, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예를 들면, 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예를 들면, 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예를 들면, 벤질 및 페닐에틸 브로마이드) 등과 같은 제제로 사급화될 수 있다.

모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역내의 약제학적으로 허용되는 염을 의미하며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적에 상응하는 화합물의 유리 형태와 동일한 것으로 고려된다.

화학식 3의 화합물, 이의 염, 용매화물 및 프로드럭은 이의 토우토머 형(예를 들면, 아미드 또는 이미노 에테르)으로 존재할 수 있다. 모든 이러한 토우토머 형은 본원에서 본 발명의 일부로 고려된다.

거울상 이성체 형태(이는 비대칭 탄소의 부재하에 존재할 수 있다), 회전이성체 형태, 아트로프이성체 형태(atropisomer), 및 부분입체이성체 형태를 포함하는 각종 치환체상의 비대칭 탄소에 기인하여 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물(본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 프로드럭(전구약물), 및 프로드럭의 염 및 용매화물 포함)의 모든 입체이성체(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체 등)도 위치 이성체(예를 들면, 4-피리딜 및 3-피리딜)과 같이 본 발명의 영역내에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체는 예를 들면, 다른 이성체로부터 실질적으로 유리될 수 있거나, 예를 들면, 라세메이트 또는 다른 모든 또는 다른 선택된 입체이성체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고안에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "전구약물(프로드럭)" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 위치 이성체, 라세메이트 또는 프로드럭의 염, 용매화물 및 프로드럭에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

본 발명의 화합물은 약리학적 특성을 지니며, 특히, 화학식 3의 화합물은 예를 들면, 사이클린 의존성 키나제(CDK), 예를 들면, CDC2(CDK1), CDK2 및 CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 및 CDK8을 포함한다. 화학식 3의 신규 화합물은 암, 자가면역 질환, 바이러스 질환, 진균 질환, 신경/신경변성 질환, 관절염, 염증, 항-중식(예를 들면, 안구 망막병증), 신경, 탈모증 및 심혈관 질환과 같은 증식성 질환의 치료요법에서 유용한 것으로 예측된다. 많은 이러한 질환 및 장애는 이의 내용이 본원에 앞서 인용된 미국 특허 제6,413,974호에 나열되어 있다.

보다 구체적으로는, 화학식 3의 화합물은 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는 각종 암의 치료에 유용할 수 있다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐의 암을 포함하는 암종, 소세포 폐암, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부를 포함하는 암종, 편평 세포 암종을 포함하는 암종;

백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버켓 림프종(Burkett's lymphoma)을 포함하는 림프계의 조혈 종양;

급성 및 만성 골수 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 전골수구 백혈병을 포함하는 골수 모양 계통의 조혈 종양;

섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽세포 기원의 종양;

별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경집종을 포함하는 중추 신경계 및 말초 신경계의 종양; 및

흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성건피증, 각질가시세포종, 갑상샘소포암 및 카포시 육종을 포함하는 기타 종양.

일반적으로, 세포 증식의 조절자 CDK의 주요 역할로 인하여, 억제제는 비정상적 세포 증식을 특징으로 하는 어떠한 질환 과정, 예를 들면, 양성 전립샘비대증, 가족섬종폴립증, 신경섬유종증, 족상경화증, 폐 섬유증, 관절염, 건선, 사구체신염, 혈관성형술 또는 혈관 수술에 이은 재협착, 비대 반흔 형성, 장 염증 질환, 이식 거부증, 내독소 쇼크 및 진균 감염의 치료에 유용할 수 있는 가역적 세포정지제로서 작용할 수 있다.

화학식 3의 화합물은 또한 CDK5가 tau 단백질의 포스포릴화에 관여한다는 최근의 발견에 의해 제안되는 바와 같이, 알츠하이머 질환의 치료에 유용할 수 있다[참조: J. Biochem,(1995) 117, 741-749].

화학식 3의 화합물은 세포사멸을 유발시키거나 억제할 수 있다. 세포사멸 반응은 각종 사람 질환에서 비정상이다. 세포 사멸의 조절자로서 화학식 3의 화합물은 암(위에서 언급한 유형의 암을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 바이러스 감염(헤르페스바이러스, 폭스바이러스, 엡슈타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하나 이에 한정되지 않는다), HIV에 감염된 개인에서 AIDS 진행의 예방, 자가면역 질환(진신계 낭창, 홍반, 자가면역 중재된 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 장 염증 질환 및 자가면역성 당뇨병을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 신경변성 질환(알츠하이머 질환, AIDS-관련 치매, 파킨슨 질환, 근위축기축 경화증, 망막색소변성, 척수근육위축 및 소뇌 변성을 포함하나, 이에 한정되지 않는다), 골수형성이상질환, 재생불량빈혈, 심근경색증과 관련된 허혈성 손상, 발작 및 재관류 손상, 부정맥, 족상경화증, 독소 유발되거나 알콜 관련 간 질환, 혈액작용 질환(만성 빈혈 및 재생불량빈혈을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 근육골격계통의 변성 질환(골다공증 및 관절염을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 아스피린 민감성 비부비동염, 낭성 유증, 다발성 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 치료에 유용할 것이다.

CDK의 억제제로서 화학식 3의 화합물은 세포 RNA 및 DNA 합성 수준을 조절할 수 있다. 따라서, 이들 제제는 바이러스 감염(HIV, 사람 파필로마 바이러스, 헤르페스바이러스, 폭스바이러스, 엡슈타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하나, 이에 한정되지 않는다)의 치료에 유용하다.

화학식 3의 화합물은 또한 암의 화학예방시 유용할 수 있다. 화학예방은 돌연변이원성 현상의 개시를 차단하거나, 또는 이미 발생한 전-악성 세포의 진행을 차단하거나 중앙 재발을 억제함으로써 침입성 암의 진행을 억제하는 것으로 정의된다.

화학식 3의 화합물은 또한 중앙 혈관형성 및 전이를 억제하는데 유용할 수 있다.

화학식 3의 화합물은 또한 단백질 키나제, 예를 들면, 단백질 키나제 C, her2, raf 1, MEK1, MAP 키나제, EGF 수용체, PDGF 수용체, IGF 수용체, PI3 키나제, wee 1 키나제, Src 및 Abl의 억제제로서 작용할 수 있으므로, 다른 단백질 키나제와 관련된 질환을 치료하는데 효과적일 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물을 포유동물에게 투여함으로써 CDK와 관련된 질환 또는 상태를 지닌 포유동물(예를 들면, 사람)을 치료하는 방법이다.

바람직한 용량은 화학식 3의 화합물 약 0.001 내지 500mg/체중 kg/일이다. 특히 바람직한 용량은 화학식 3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 약 0.01 내지 25mg/체중 kg/일이다.

본 발명의 화합물은 또한 방사선 치료요법, 및/또는 세포정지제, 세포독성제(예를 들면, DNA 상호작용제(예: 시스플라틴 또는 독소루비신); 탁산(예: 탁소테레, 탁술); 토포이소머라제 II 억제제(예: 에토포시드); 토포이소머라제 I 억제제(예: 이리노테칸(또는 CPT-11), 캄프토스타 또는 토포테칸); 튜블린 상호작용제(예: 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 에포틸론); 호르몬 제제(예: 타목시펜); 티미딜레이트 신타제 억제제(예: 5-플루오로우라실); 항-대사제(예: 메톡스트렉세이트); 알킬화제 [(예: 테모졸로마이드(뉴저지주 케널워쓰에 소재하는 쉐링-플라우 코포레이션으로부터의 TEMODAR™), 사이클로포스파미드]; 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제 [예: SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일-]-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리딘카복스아미드, 또는 SCH 66336(뉴저지주 케널워쓰에 소재하는 쉐링-플라우 코포레이션), 티피파르니브(얀센 파마슈티칼스에서 시판하는 Zarnestra<sup>R</sup> 또는 R115777), L778,123(뉴저지주 화이트하우스 스테이션에 소재하는 머크 앤드 캄파니에서 시판하는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제), BMS 214662(뉴저지주 프린스턴에 소재하는 브리스틀-마이어스 스쿼브 파마슈티칼스로부터 시판되는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제)]; 신호 전달 억제제 [예: 영국에 소재하는 아스트라 제네카 파마슈티칼스로부터 시판되는 이레싸(Iressa), 타르세바(Tarceva), (EGFR 키나제 억제제), EGFR에 대한 항체(예: C225), 글리벡(GLEEVEC™)(뉴저지주 이스트 하노버 소재의 노바티스 파마슈티칼스로부터의 C-abl 키나제 억제제)]; 예를 들면 인트론(쉐링-플라우 코포레이션에서 시판), Peg-인트론(쉐링-플라우 코포레이션에서 시판)과 같은 인터페론; 호르몬 치료요법 배합물; 아로마타제 배합물; ara-C, 아드리아마이신, 사이토산 및 겐시타빈으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 항암제와의 배합(함께 또는 연속 투여)시 유용할 수 있다.

다른 항암제(항-신생물제로서도 공지됨)는 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부셀판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, 옥살리플라틴(프랑스 소재의 사노피-신테라보 파마슈티칼스에서 시판하는 ELOXATIN™), 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 테옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17a-에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테쓰이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨렌, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 텔록사핀, 드롤록사핀 또는 헥사메틸멜라민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

고정 투여량으로 제형화되는 경우, 이러한 배합 산물은 본원에 기술된 용량 범위내의 본 발명의 화합물 및 이의 용량 범위내의 다른 약제학적 활성제 또는 치료제를 사용한다. 예를 들어, CDC2 억제제 올로무신은 세포사멸을 유발하는데 있어서 공지된 세포독성제와 함께 상승적으로 작용하는 것으로 밝혀졌다[참조: J. Cell Sci.,(1995) 108, 2897]. 화학식 3의 화합물은, 또한 배합 제형이 부적절한 경우, 공지된 항암제 또는 세포독성제와 함께 연속적으로 투여될 수 있다. 본 발명은 투여 순서에 제한되지 않으며; 화학식 3의 화합물은 공지된 항암제 또는 세포독성제의 투여전 또는 투여후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이클린-의존성 키나제 억제제인 플라보피리들의 세포독성 활성은 항암제의 투여 순서에 영향을 받는다[참조: Cancer Research,(1997) 57, 3375]. 이러한 기술은 당해 기술분야의 숙련가 및 주치의의 기술내에 있다.

따라서, 하나의 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 위에서 나열한 하나 이상의 항암 치료제 및 항암제의 목적인 치료학적 효과를 가져오는 화합물/치료의 양을 포함하는 배합물을 포함한다.

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 약리학적 검정으로 확인할 수 있다. 후술되는 예시한 약리학적 검정은 본 발명에 따른 화합물 및 이들의 염들을 사용하여 수행하였다.

본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에서 기술된 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 불활성의 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡셀제, 카세트(cachet) 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 활성 성분을 포함할 수 있다. 적합한 고체 담체, 예를 들어, 탄산마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 당 또는 락토스는 당해 분야에 공지되어 있다. 정제, 산제, 카세트 및 캡셀제는 경구 투여에 적합한 고체 용량형으로 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체 및 각종 조성물의 제조 방법의 예는 문헌[참조: A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition,(1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania]에서 찾을 수 있다.

액체형 제제는 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 예로서 비경구 주사용의 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액 또는 경구 액제, 현탁제 및 유제용 감미제 및 유백제 첨가제를 언급할 수 있다. 액체형 제제는 또한 비강 투여용 액제를 포함할 수 있다.

흡입에 적합한 에어로졸 제제는 액제 및 산제 형태의 고체를 포함할 수 있으며, 이들은 불활성의 압착 가스, 예를 들면 질소와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다.

또한, 사용직전에 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형은 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 경피 조성물은 크림제, 로션제, 에어로졸제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 당해 목적을 위해 당해 기술 분야에 통상적인 것으로서 매트릭스 또는 저장소 형태의 경피 패취(patch)속에 포함될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 피하로 전달될 수 있다.

바람직하게는 당해 화합물은 경구 투여된다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 단위 용량형이다. 이러한 형태에서, 당해 제제는 적절한 양, 예를 들면, 바람직한 목적을 달성하기에 효과적인 양의 활성 성분을 함유하는 적합한 크기의 단위 투여량으로 아분(subdividing)된다.

단위 투여량의 제제속의 활성 화합물의 양은 특정 적용에 따라 약 1mg 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 50mg, 더욱 바람직하게는 약 1mg 내지 약 25mg으로 변하거나 조절될 수 있다.

사용된 실제 용량은 치료되는 환자의 요구도 및 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 특정 상태에 대한 적절한 용량 섭생(regimen)의 결정은 당해 분야의 기술가내에 있다. 편의상, 총 일일 용량은 분리되거나 필요할 경우, 하루 동안에 일부씩 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량 및 투여 횟수는 치료되는 환자의 연령, 상태 및 체격, 및 증상의 중증도에 따라 조절될 것이다. 경구 투여용으로 통상 추천되는 일일 용량 섭생은 약 1mg/일 내지 약 500mg/일, 바람직하게는 1mg/일 내지 200mg/일의 2 내지 4회 분리된 투여량일 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 치료학적 유효량의 하나 이상의 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 치료학적으로 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 키트(kit)이다.

본 발명의 다른 측면은 목적하는 치료 효과를 가져오는 양의 하나 이상의 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 및 위에서 나열한 하나 이상의 항암 치료제 및/또는 항암제를 포함하는 키트이다.

본원에 기술된 발명은 기술내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 제조 실시예 및 실시예에 의해 예시된다. 다른 대사 경로 및 유사한 구조는 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백할 것이다.

NMR 데이터를 나타내는 경우, <sup>1</sup>H 스펙트럼은 바리안(Varian) VXR-200(200MHz, <sup>1</sup>H), 바리안 게미니-300(300 MHz) 또는 XL-400(400 MHz)로 취득되며 Me<sub>4</sub>Si로부터의 하부 영역 ppm과 양성자 수, 다중선, 및 괄호안에 나타낸 커플링 상수(Herz)로 기록된다. LC/MS 데이터를 나타내는 경우, 분석은 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems) API-100 질량 분광계 및 시마즈(Shimadzu) SCL-10A LC 컬럼: 알테크 플라티늄(Altech platinum) C18, 3 마이크로, 33mm x 7mm ID; 구배 속도: 0분- 10% CH<sub>3</sub>CN, 5분-95% CH<sub>3</sub>CN, 7분-95% CH<sub>3</sub>CN, 7.5분-10% CH<sub>3</sub>CN, 9분- 정지. 보유 시간 및 관측된 모 이온이 제공된다.

하기 용매 및 시약은 괄호안에 이들의 약자로 언급될 수 있다:

박층 크로마토그래피: TLC

디클로로메탄: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

에틸 아세테이트: AcOEt 또는 EtOAc

메탄올: MeOH

트리플루오로아세테이트: TFA

트리에틸아민: Et<sub>3</sub>N 또는 TEA

부톡시카보닐: n-Boc 또는 Boc

핵자기 공명 분광기: NMR

액체 크로마토그래피 질량 분광분석: LCMS

고 분해능 질량 분광분석: HRMS

밀리리터: mL

밀리몰: mmol

마이크로리터: μl

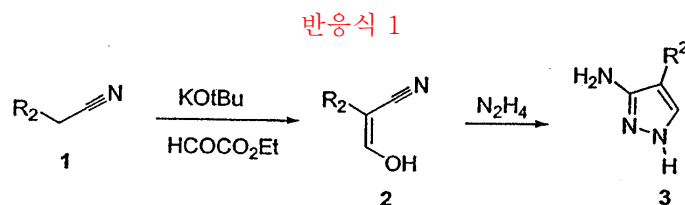
그램: g

밀리그램: mg

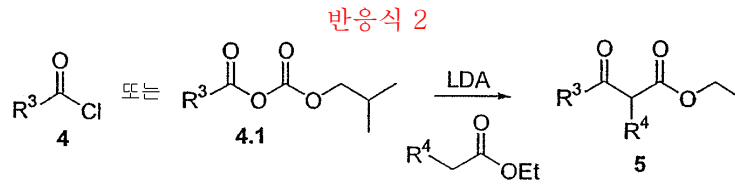
실온 또는 rt(주위온도): 약 25℃.

### 실시예

일반적으로, 본 발명의 화합물은 후술된 일반적인 경로를 통해 제조할 수 있다.

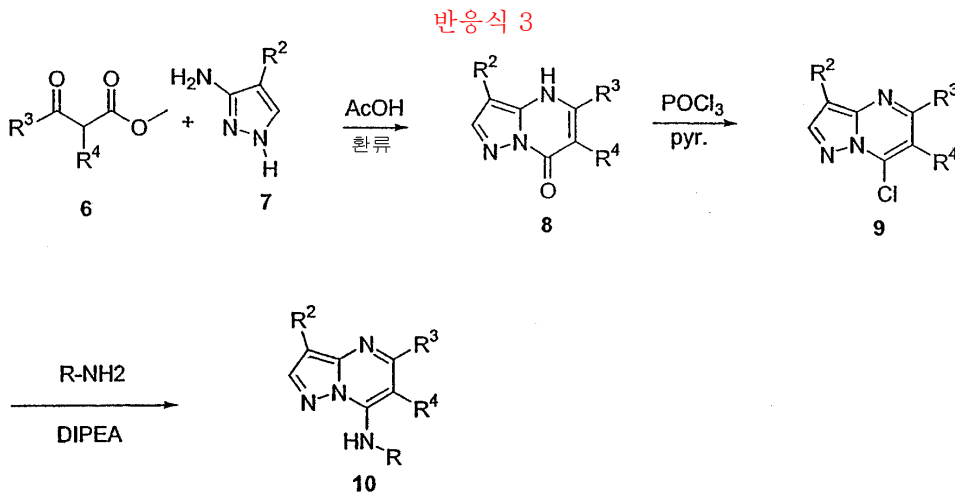


출발물질인 니트릴을 칼륨 3급-부톡사이드와 에틸 포르메이트로 처리(반응식1)하여 중간체 에놀(enol) 2를 취득하고, 이를 하이드라진으로 처리하여 목적인 치환된 3-아미노피라졸을 취득한다. 화합물 3을 적절히 작용화된 케토 에스테르 5와 축합시켜 반응식 3에 나타낸 바와 같은 피리돈 6을 취득한다. 이러한 일반 경로에 사용된 케토 에스테르는 시판되거나 반응식 2에 나열된 바와 같이 제조할 수 있다.

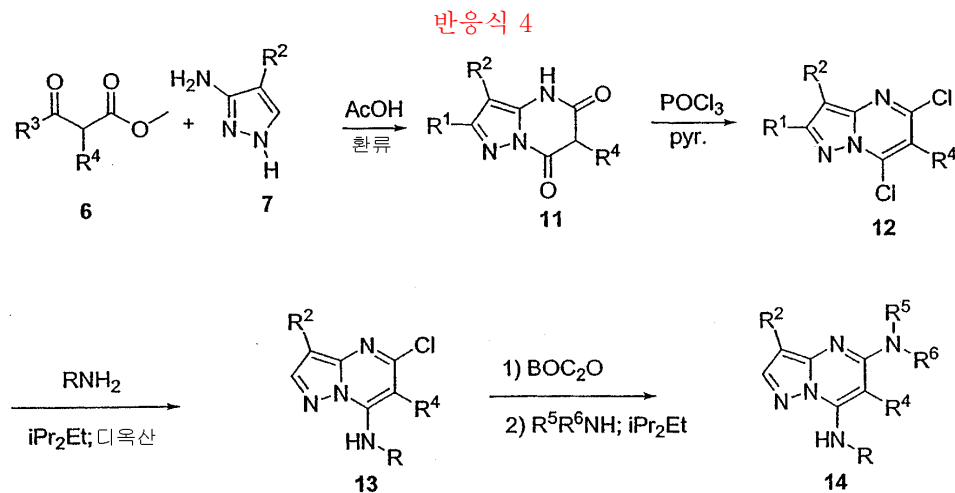


클로라이드 9는 피리돈 8을 POCl<sub>3</sub>로 처리함으로써 제조할 수 있다. R<sup>2</sup>가 H와 동일한 경우, 이 위치에서의 치환은 친전자성 할로젠화, 아실화, 및 다양한 다른 친전자성 방향족 치환에 의해 화합물 9상에서 가능하다.

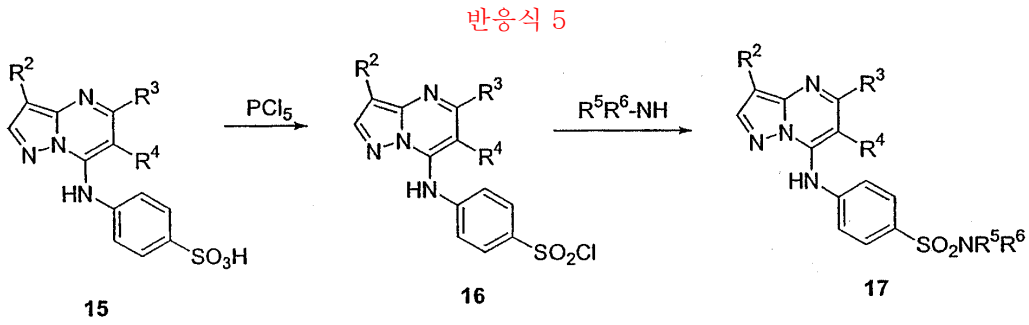
N7-아미노 관능기(functionality)의 도입은 반응식 3에 나타난 바와 같이 적절한 아민과 반응시킴에 의해 화합물 9의 클로라이드의 치환으로 달성시킬 수 있다.



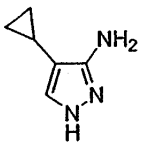
화합물 6에서 R<sup>3</sup>가 OEt인 경우, 디클로라이드 12는 반응식 4에 요약된 바와 같이 용이하게 제조할 수 있다. 7-클로라이드의 선택적인 치환으로 화합물 13이 수득되며, 이는 생성물 14로 용이하게 전환시킬 수 있다.



반응식 5에 나타난 바와 같은 화합물 15에서, 설폰산을 염소화시켜 화합물 16을 수득하고, 이후 아민을 직접 치환시켜 화합물 17을 수득한다.



제조 실시예 1:

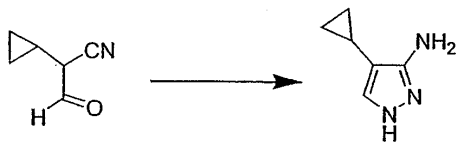


단계 A:



독일 특허 제DE 19834047 A1, p19에서의 공정은 다음과 같다. 무수 THF(40mL)중 KOtBu(6.17g, 0.055 mol)의 용액에 무수 THF(4mL)중 사이클로프로필아세토니트릴(2.0g, 0.025 mol) 및 에틸 포르메이트(4.07g, 0.055 mol)의 용액을 적가하였다. 침전물이 즉시 형성된다. 당해 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이를 감압하에 농축시키고 잔사를 Et<sub>2</sub>O(50mL)로 세척한다. 수득되는 잔사를 경사분리하고, Et<sub>2</sub>O(2 x 50mL)로 세척하고 Et<sub>2</sub>O를 진공하에 잔사로부터 제거한다. 잔사를 냉 H<sub>2</sub>O(20mL)속에 용해시키고 pH를 12N HCl을 사용하여 4 내지 5로 조절하였다. 당해 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 50mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 갈색 액체로서의 알데하이드를 수득한다.

단계 B:

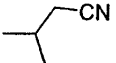
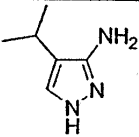


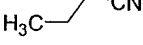
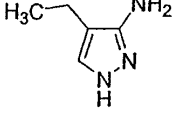
제조 실시예 1, 단계 A로부터의 생성물(2.12g, 0.0195mol), NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O(1.95g, 0.039mol) 및 1.8g(0.029mole)의 빙 CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H(1.8g, 0.029mol)을 EtOH(10mL)에 용해시켰다. 이를 6시간 동안 환류시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)속에서 슬러리화하고 pH를 1N NaOH를 사용하여 9로 조절하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키며 진공하에 농축시켜 왁스성 오렌지색 고체로서의 생성물을 수득하였다.

제조 실시예 2 및 3:

제조 실시예 1에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 2의 컬럼 2에 나타낸 니트릴을 단지 치환시킴으로써, 표 2의 컬럼 3의 화합물을 제조하였다:

[표 2]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3
2		

3		
---	---	---

제조 실시예 4

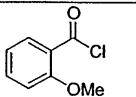
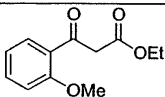
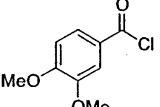
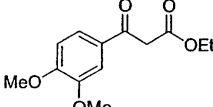


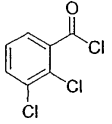
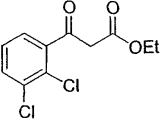
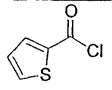
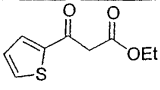
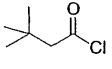
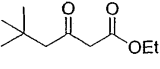
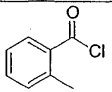
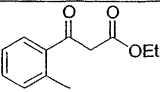
문헌[참조: K. O. Olsen, J. Org. Chem.,(1987) 52, 4531-4536]에 요약된 바와 같이 반응을 수행하였다. 따라서, -65 내지 -70°C에서 THF중 리튬 디이소프로필아미드의 교반 용액에 새로이 증류된 에틸 아세테이트를 적가하였다. 수득되는 용액을 30분 동안 교반하고 산 클로라이드를 THF중의 용액으로서 가하였다. 반응 혼합물을 -65 내지 70°C에서 30분 동안 교반한 후 1N HCl 용액을 첨가하여 종결시켰다. 수득되는 2개 상 혼합물을 주위 온도로 가온되도록 하였다. 수득되는 혼합물을 EtOAc(100mL)로 희석시키고 유기 층을 수집하였다. 수성 층을 EtOAc(100ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키며, 진공하에 농축시켜 조(crude) β-케토 에스테르를 수득하고, 이를 이후의 축합에 사용하였다.

제조 실시예 5 내지 10:

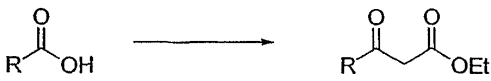
제조 실시예 4에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 3의 컬럼 2에 나타난 산 클로라이드를 단지 치환시켜, 표 3의 컬럼 3에 나타난 β-케토 에스테르를 제조하였다:

[표 3]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
5			수율 = 99% LCMS: MH <sup>+</sup> = 223
6			수율 = 99% LCMS: MH <sup>+</sup> = 253

7			수율 = 80% LCMS: MH <sup>+</sup> = 261
8			수율 = 93% MH <sup>+</sup> = 199
9			수율 = 93%
10			수율 = 100%

제조 실시예 11:

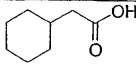
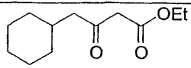
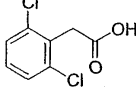
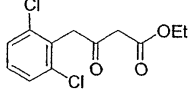
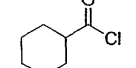
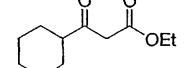
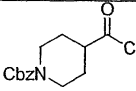
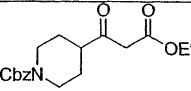
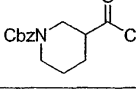
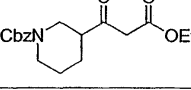


-20 내지 -30°C에서 THF중 산의 용액에 Et<sub>3</sub>N에 이어서 이소부틸 클로로포르메이트를 가하였다. 혼합물을 -20 내지 -30°C에서 30분 동안 교반하고, 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 아르곤하에 여과하고, 여액을 -65 내지 -70°C에서 LDA-EtOAc 반응 혼합물(방법 A에서 요약한 바와 같이 제조)에 가하였다. 1N HCl을 첨가한 후, 반응 혼합물을 통상적으로 후처리한 후 용매를 증발시켜, 조 β-케토 에스테르를 분리하였다. 조 물질을 후속적인 축합에 사용하였다.

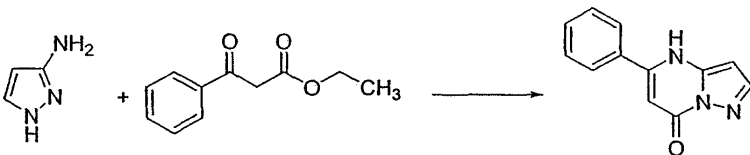
제조 실시예 12 내지 13.12:

제조 실시예 11에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 4의 컬럼 2에 나타낸 카복실산을 단지 치환시켜, 표 4의 컬럼 3에 나타낸 화합물을 제조하였다:

[표 4]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
12			수율 = 99% MH <sup>+</sup> = 213
13			수율 = 70% MH <sup>+</sup> = 275
13.10			수율 = 99 MH <sup>+</sup> = 199
13.11			수율 = 99 MH <sup>+</sup> = 334
13.12			수율 = 99 MH <sup>+</sup> = 334

제조 실시예 14:


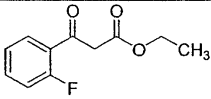
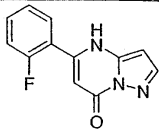

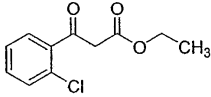
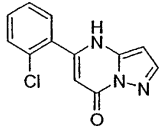

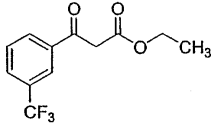
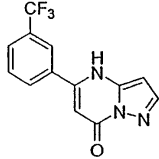

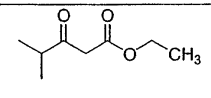
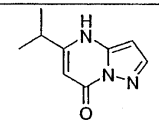

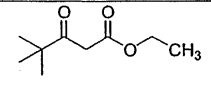
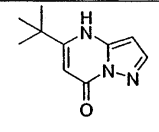
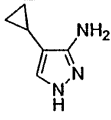
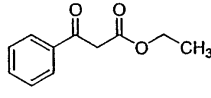
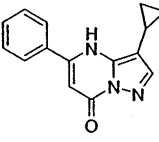


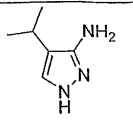
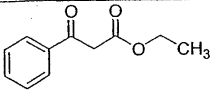
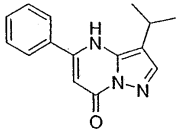
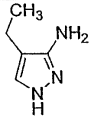
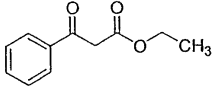
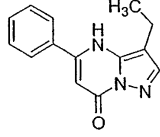

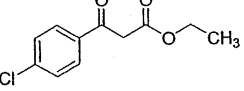
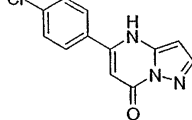
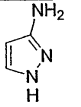
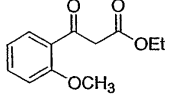
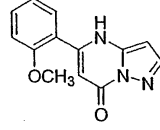
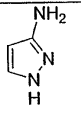
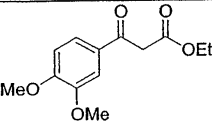
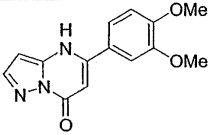
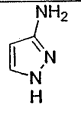
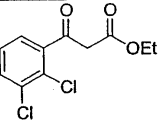
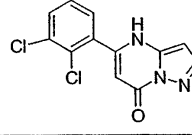
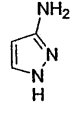
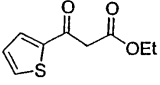
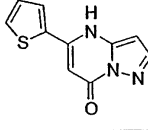
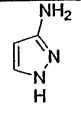
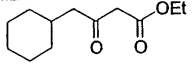
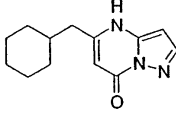
AcOH(15mL)중 3-아미노피라졸(2.0g, 24.07mmol) 및 에틸 벤조일아세테이트(4.58mL, 1.1당량)을 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 수득되는 고체를 EtOAc로 희석시키고 여과하여 백색 고체(2.04g, 40% 수율)를 수득하였다.

제조 실시예 15 내지 32.15:

제조 실시예 14에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 5의 컬럼 2에 나타낸 아미노피라졸 및 표 5의 컬럼 3에 나타낸 에스테르를 단지 치환시켜, 표 5의 컬럼 4에 나타낸 화합물을 제조하였다:

[표 5]

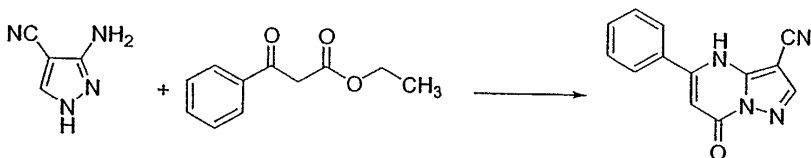
제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	컬럼 4
15			
16			
17			
18			
19			
20			

21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

29			
30			
31			
32			
32.10			
32.11			
32.12			
32.13			
32.14			

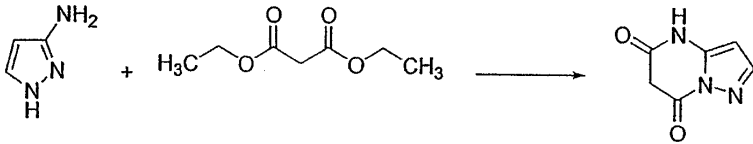
32.15			
-------	--	--	--

제조 실시예 33:



AcOH(5.0mL) 및 H<sub>2</sub>O(10mL)중 에틸 벤조일아세테이트(1.76mL, 1.1당량) 및 3-아미노-4-시아노피라졸(1.0g, 9.25mmol) 및 H<sub>2</sub>O(10mL)를 환류하에 72시간 동안 가열하였다. 수득되는 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고, EtOAc로 희석시켰다. 수득되는 침전물을 여과하고, EtOAc로 세척하고 진공하에 건조시켰다(0.47g, 21% 수율).

제조 실시예 33.10:



미국 특허 제3,907,799호의 공정을 수행하였다. 나트륨(2.3g, 2당량)을 EtOH(150mL)에 부분 방식으로 가하였다. 나트륨이 완전히 용해되면, 3-아미노피라졸(4.2g, 0.05mol) 및 디에틸 말로네이트(8.7g, 1.1당량)를 가하고 수득되는 용액을 3시간 동안 가열하여 환류시켰다. 수득되는 현탁액을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과 케이크를 EtOH(100mL)로 세척하고 물(250mL)에 용해시켰다. 수득되는 용액을 빙욕속에서 냉각시키고 pH를 진한 HCl을 사용하여 1 내지 2로 조절하였다. 수득되는 현탁액을 여과하고 물(100mL)로 세척하고 진공하에 건조시켜 백색 고체(4.75g, 63% 수율)를 수득하였다.

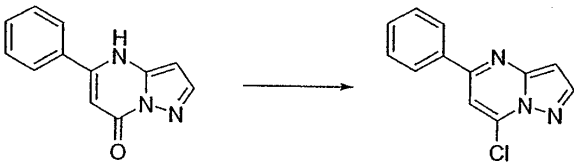
제조 실시예 33.11 및 33.12:

제조 실시예 33.10에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 5.1의 컬럼 2에 나타난 화합물을 단지 치환시켜, 표 5.1의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조하였다:

[표 5.1]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3
33.11		
33.12		

제조 실시예 34:



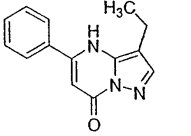
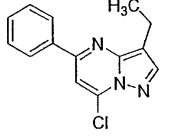
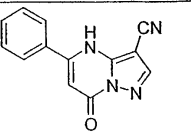
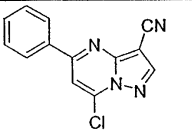
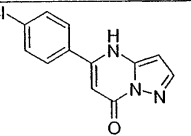
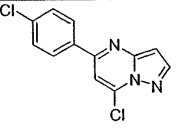
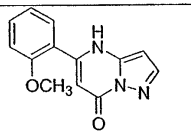
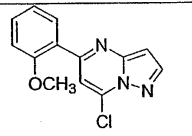
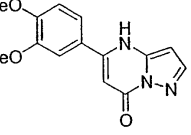
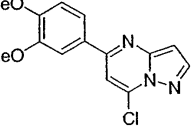
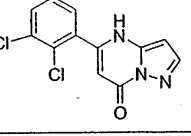
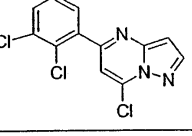
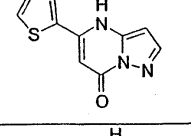
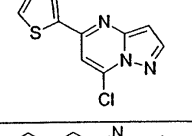
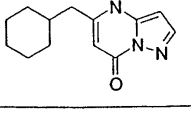
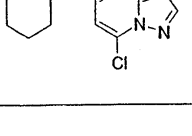
POCl<sub>3</sub>(5mL) 및 피리딘(0.25mL)중 제조 실시예 14에서 제조한 화합물(1.0g, 4.73mmol)의 용액을 실온에서 3일동안 교반하였다. 수득되는 슬러리를 Et<sub>2</sub>O로 희석시키고, 여과하며 고체 잔사를 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 합한 Et<sub>2</sub>O 세척물을 0℃로 냉각시키고 얼음으로 처리하였다. 격렬한 반응이 중지되면, 수득되는 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, 분리하고, 수성 층을 Et<sub>2</sub>O로 추출하였다. 합한 유기물을 H<sub>2</sub>O 및 포화된 NaCl로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 담황색 고체(0.86g, 79% 수율)를 수득하였다. LCMS: MH<sup>+</sup>=230.

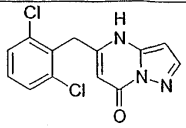
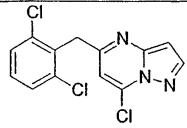
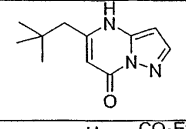
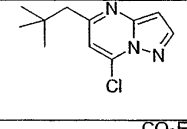
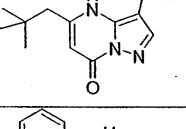
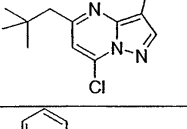
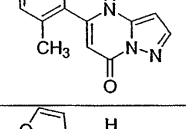
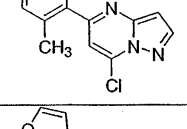
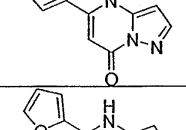
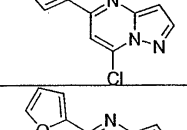
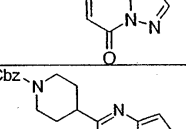
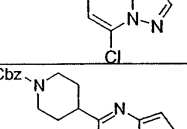
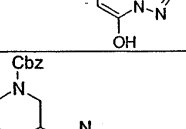
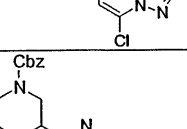
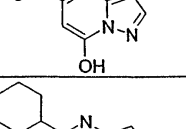
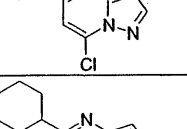
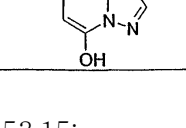
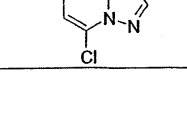
제조 실시예 35 내지 53.14:

제조 실시예 34에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 6의 컬럼 2에 나타난 화합물을 단지 치환시켜, 표 6의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조하였다:

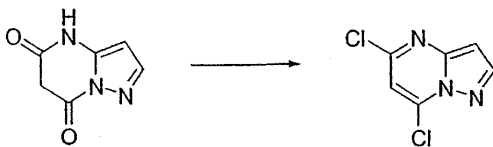
[표 6]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
35			LCMS: MH <sup>+</sup> =248
36			---
37			LCMS: MH <sup>+</sup> =298
38			LCMS: MH <sup>+</sup> =196
39			LCMS: MH <sup>+</sup> =210
40			---
41			LCMS: MH <sup>+</sup> =272

42			---
43			LCMS: MH <sup>+</sup> =255
44			---
45			수율 = 65% LCMS: MH <sup>+</sup> = 260
46			수율 = 35% LCMS: MH <sup>+</sup> = 290
47			수율 = 32% LCMS: MH <sup>+</sup> = 298
48			수율 = 45% LCMS: MH <sup>+</sup> = 236
49			수율 = 100% LCMS: MH <sup>+</sup> = 250

50			수율 = 88% LCMS: MH <sup>+</sup> = 314
51			수율 = 43% LCMS: MH <sup>+</sup> = 223
52			수율 = 30% LCMS: MH <sup>+</sup> = 295
53			수율 = 98% LCMS: MH <sup>+</sup> = 244
53.10			
53.11			
53.12			수율 = 96 MH <sup>+</sup> = 371
53.13			수율 = 99 MH <sup>+</sup> = 371
53.14			수율 = 양 MH <sup>+</sup> = 236

제조 실시예 53.15:



POCl<sub>3</sub>(62mL)를 질소 및 디메틸아닐린(11.4g, 2.8당량)과 제조 실시예 33.10에서 제조한 화합물(4.75g, 0.032mol)하에 5°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 60°C로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 30°C로 냉각시키고 POCl<sub>3</sub>를 감압하에 회석시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)에 용해시키고 얼음 속으로 부었다. 15분 동안 교반한 후, 혼합물의 pH를 고체 NaHCO<sub>3</sub>로 7 내지 8로 조절하였다. 층을 분리하고 유기 층을 H<sub>2</sub>O(3x200ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 조 생성물을 50:50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:헥산 용액을 용출제로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 디메틸 아닐린을 용출시켰다. 이후에, 용출물을 75:25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:헥산에 부하하여 목적인 생성물(4.58g, 77% 수율)을 용출시켰다. MS: MH<sup>+</sup>=188.

제조 실시예 53.16 및 53.17:

제조 실시예 53.15에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 6.10의 컬럼 2에 나타난 화합물을 단지 치환시켜, 표 6.10의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조하였다:

[표 6.10]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3
53.16		
53.17		

제조 실시예 54:



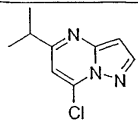
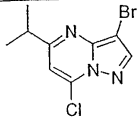
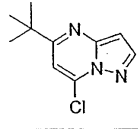
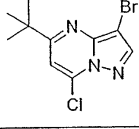
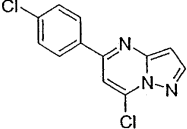
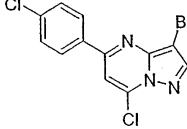
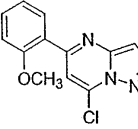
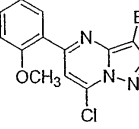
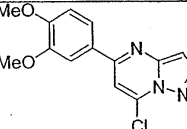
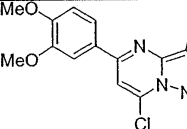
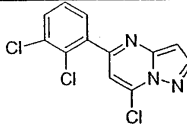
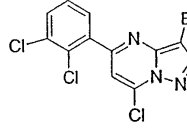
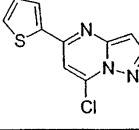
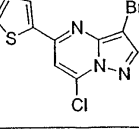
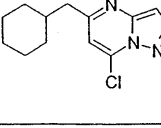
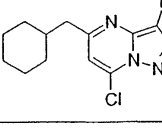
CH<sub>3</sub>CN(3mL)중 제조 실시예 34에서 제조한 화합물(0.10g, 0.435mmol)의 용액을 N-브로모석신이미드(NBS)(0.085g, 1.1당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 용출제로서 헥산용액중 20% EtOAc(0.13g, 100% 수율)를 사용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. LCMS : MH<sup>+</sup> = 308.

제조 실시예 55 내지 67.15:

제조 실시예 54에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 7의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 단지 치환시켜, 표 7의 컬럼 3에 나타낸 화합물을 제조하였다:

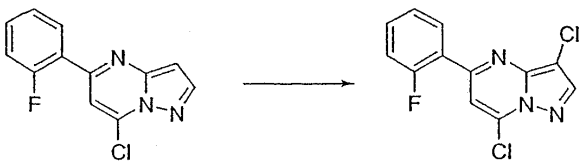
[표 7]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	CMPD
55			LCMS: MH <sup>+</sup> =326
56			LCMS: MH <sup>+</sup> =342
57			LCMS: MH <sup>+</sup> =376

58			LCMS: MH <sup>+</sup> =274
59			LCMS: MH <sup>+</sup> =288
60			LCMS: MH <sup>+</sup> =342
61			수율 = 75% LCMS: MH <sup>+</sup> = 338
62			수율 = 52% LCMS: MH <sup>+</sup> = 368
63			수율 = 87% LCMS: MH <sup>+</sup> = 376
64			수율 = 100% LCMS: MH <sup>+</sup> = 316
65			수율 = 92% LCMS: MH <sup>+</sup> = 330

66			수율 = 82% LCMS: MH <sup>+</sup> = 395
67			수율 = 100% LCMS: MH <sup>+</sup> = 322
67.10			
67.11			
67.12			수율 = 99 MH <sup>+</sup> = 449
67.13			수율 = 95 MH <sup>+</sup> = 449
67.14			MH <sup>+</sup> = 266
67.15			수율 = 양 MH <sup>+</sup> = 314

제조 실시예 68:

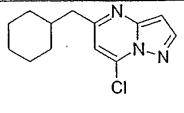
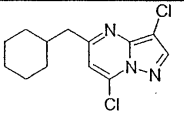


CH<sub>3</sub>CN(15mL)중 제조 실시예 35에서 제조한 화합물(0.3g, 1.2mmol)의 용액을 NCS(0.18g, 1.1당량)으로 처리하고 수득되는 용액을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 추가의 NCS(0.032g, 0.2당량)을 가하고 수득되는 용액을 밤새 환류하여 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시키고 잔사를 용출제로서 hexan용액중 20% EtOAc(0.28g, 83% 수율)를 사용한 플래쉬플래쉬마토그래피에 의해 정제하였다. LCMS : MH<sup>+</sup> = 282.

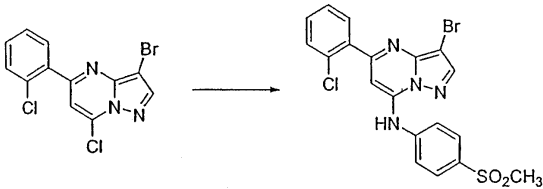
제조 실시예 69:

제조 실시예 68에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 8의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 단지 치환시켜, 표 8의 컬럼 3에 나타낸 화합물을 제조하였다:

[표 8]

제조 실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
69			수율 = 82% LCMS: MH <sup>+</sup> = 286

**실시예 1:**

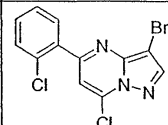
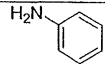
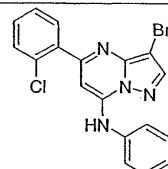
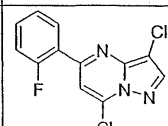
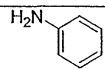
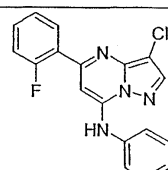
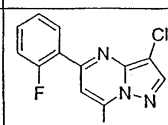
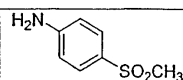
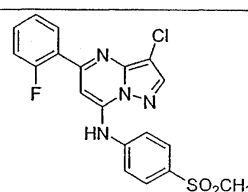


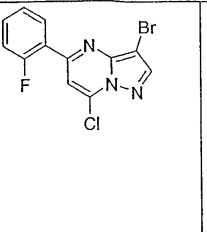
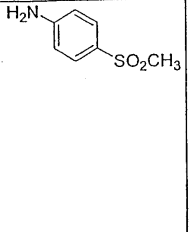
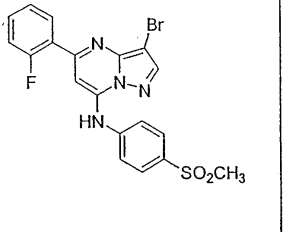
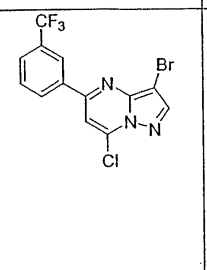
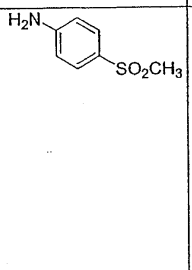
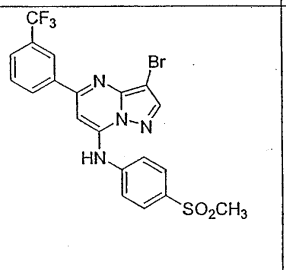
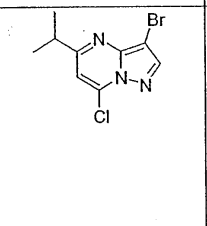
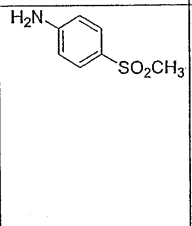
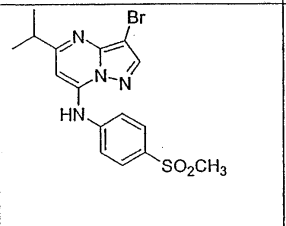
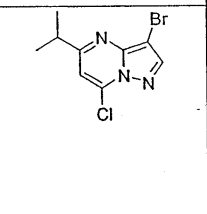
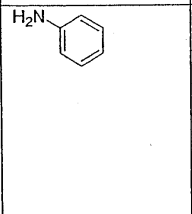
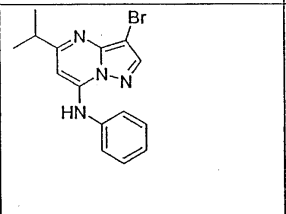
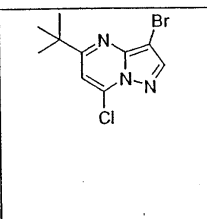
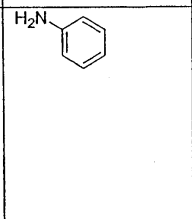
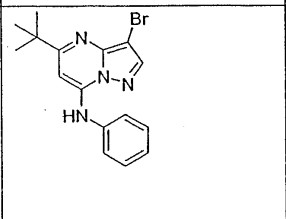
제조 실시예 56(0.12g, 0.35mmol)로부터의 생성물, 4-메틸설포닐아닐린 하이드로클로라이드(0.065g, 0.9 당량) 및 iPr<sub>2</sub>NEt(1.0mL)을 100°C에서 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용출제로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액중의 5% (MeOH중 10% NH<sub>4</sub>OH)를 사용하여 제조 박층 크로마토그래피함으로써 정제하였다(0.033 g, 23% 수율). LCMS: MH<sup>+</sup> = 477; mp = 180-182°C.

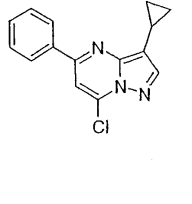
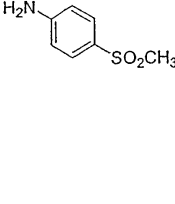
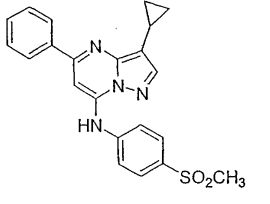
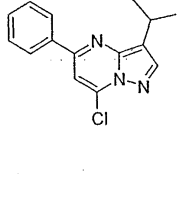
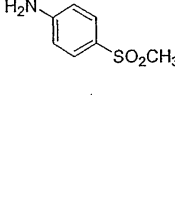
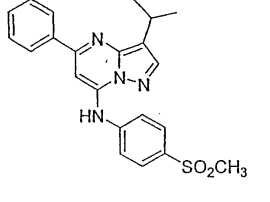
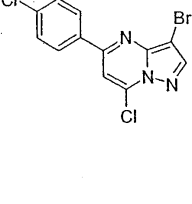
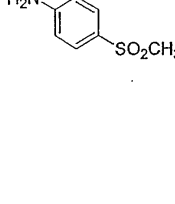
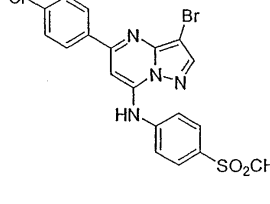
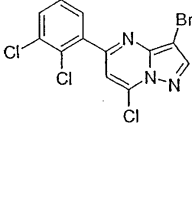
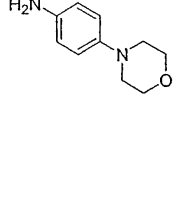
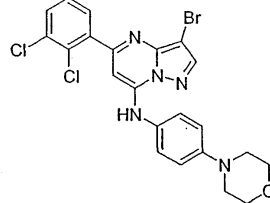
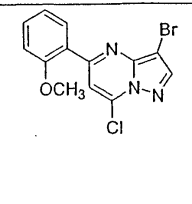
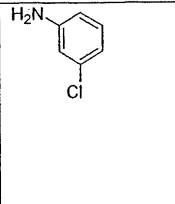
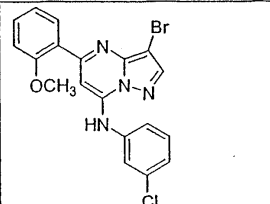
**실시예 2-21.15:**

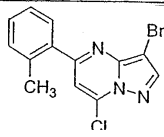
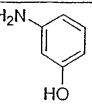
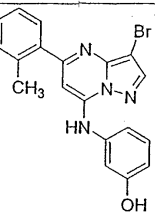
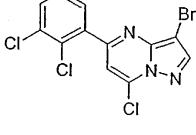
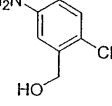
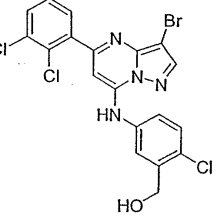
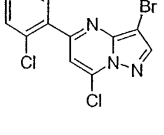
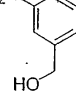
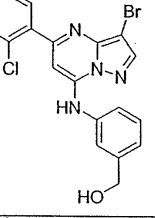
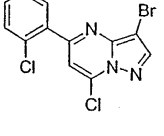
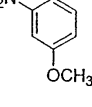
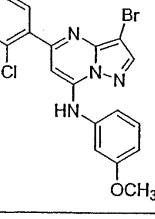
실시예 1에 나타난 바와 본질적으로 동일한 과정에 따라, 표 9의 컬럼 2에 나타난 화합물 및 표 9의 컬럼 3에 나타난 아민을 단지 대체시켜 표 9의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조할 수 있다:

[표 9]

실시예	컬럼 2	컬럼 3	컬럼 4	데이터
2				LCMS: MH <sup>+</sup> = 346; mp = 58-65°C
3				LCMS: MH <sup>+</sup> = 339; mp = 112-116°C
4				LCMS: MH <sup>+</sup> = 417; mp = 232-235°C

5				LCMS: $MH^+$ = 461; mp= 117- 118°C
6				LCMS: $MH^+$ = 511; mp= 210- 212°C
7				LCMS: $MH^+$ = 409; mp= 214- 215°C
8				LCMS: $MH^+$ = 331; mp= 166- 168°C
9				LCMS: $MH^+$ = 345; mp= 144°C

10				LCMS: MH <sup>+</sup> = 405; mp= 210- 211°C
11				LCMS: MH <sup>+</sup> = 407; mp= 213- 216°C
12				LCMS: MH <sup>+</sup> = 477; mp= 249- 253°C
13				수율 = 72% LCMS: MH <sup>+</sup> = 518.
14				수율 = 75% LCMS: MH <sup>+</sup> = 429.

15				수율 = 99% LCMS: MH <sup>+</sup> = 395
16				수율 = 45% LCMS: MH <sup>+</sup> = 497.
17				
18				

19				
20				LCMS: MH <sup>+</sup> = 393; mp= 192- 194°C
21				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 445; mp= 202- 204°C
21. 10				
21. 11				
21. 12				

21. 13				
21. 14				MH <sup>+</sup> = 401
21. 15				

선택된 실시예에 대한 추가의 데이터는 하기에 나타난다:

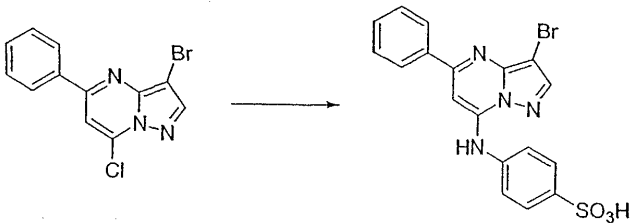
**실시예 13:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.60-7.39 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.99 (dd,  $J = 5.1, 4.5$  Hz, 4H), 3.31 (dd,  $J = 5.1, 4.5$  Hz, 4H).

**실시예 14:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16(s, 1H), 8.14(d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 2H), 7.23-7.09(m, 3H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.03 (s, 3H).

**실시예 15:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32(s, 1H), 7.51(d, 1H), 7.43-7.33(m, 4H), 6.78(d, 2H), 6.72(t, 1H), 2.52(s, 3H).

**실시예 16:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.56-7.37 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.79 (s, 2H).

실시예 22:



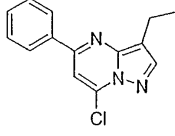
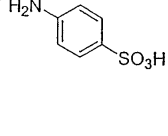
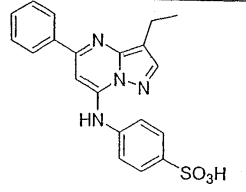
무수 DMF(80mL)를  $\text{N}_2$ 하에 설펜산(3.10g, 17.9mmol) 및 NaH(광유중 60%, 1.43g, 35.8mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 다음, 제조 실시예 54로부터의 생성물(5.00g, 16.2mmol)을 가하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서 EtOAc : MeOH(4:1)를 사용하는 실리카겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체(2.32g, 32% 수율)를 수득하였다. LCMS:  $\text{MH}^+ = 447$ . mp  $> 250^\circ\text{C}$ .

실시예 23-26:

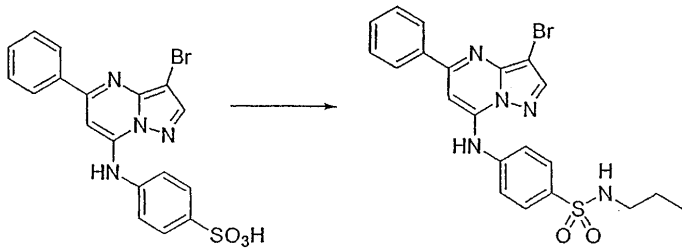
실시예 22에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 10의 컬럼 2에 나타낸 화합물 및 표 10의 컬럼 3에 나타낸 아민을 단지 치환시킴으로써, 표 10의 컬럼 4에 나타낸 화합물을 제조하였다.

[표 10]

실시예	컬럼 2	컬럼 3	컬럼 4	데이터
24				LCMS: $\text{M}2\text{H}^+ = 445$ ; mp = $206-208^\circ\text{C}$
25				LCMS: $\text{M}2\text{H}^+ = 465$ ; mp $> 250^\circ\text{C}$

26				LCMS: MH <sup>+</sup> = 395; mp >250° C
----	---	---	---	--

실시예 27:

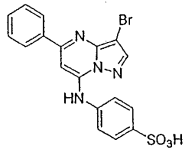
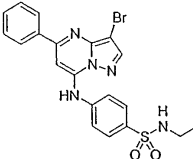
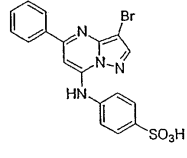
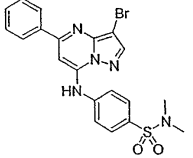
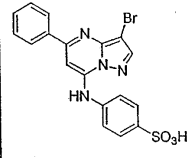
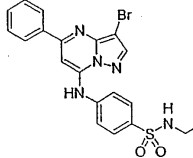
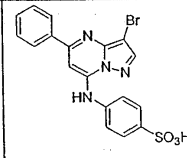
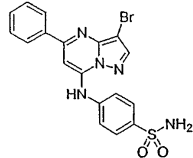
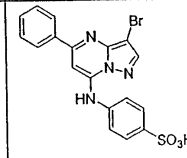
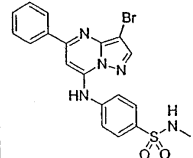


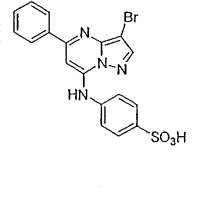
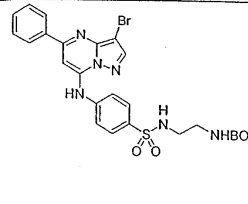
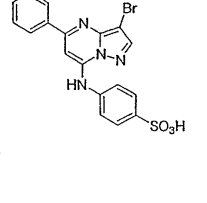
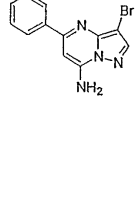
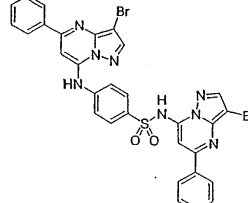
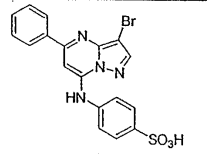
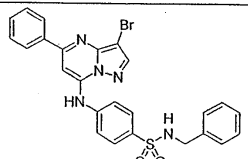
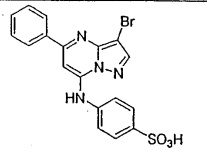
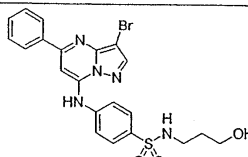
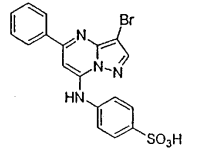
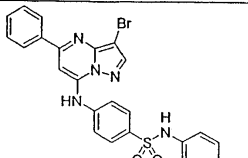
무수 1,2-디클로로에탄중 실시예 22로부터의 생성물(44mg, 0.10mmol) 및  $\text{PCl}_5$ (21mg, 0.10mmol)을 교반하고  $\text{N}_2$ 하에 2.5시간 동안 환류시켰다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 프로필아민(0.20mL, 2.4mmol)을 가하고, 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발시키고 잔사를 용출제로서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc}$ (20:1)를 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피함으로써 정제하여 담황색 고체(26mg, 54%)를 수득하였다. LCMS:  $\text{MH}^+ = 486$ . mp =  $201\text{--}203^\circ\text{C}$ .

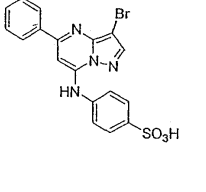
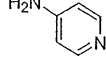
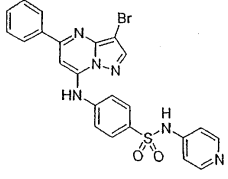
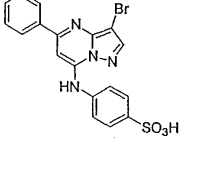
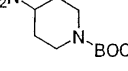
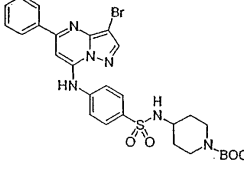
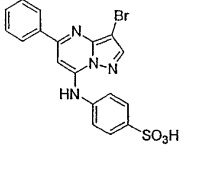
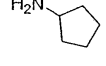
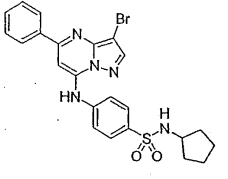
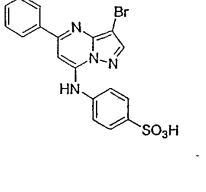
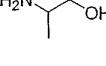
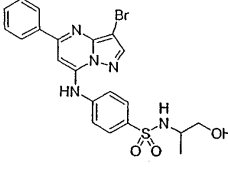
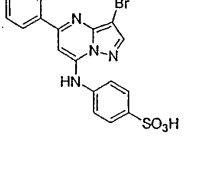
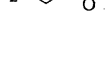
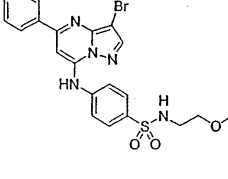
실시예 28-67:

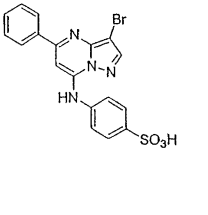

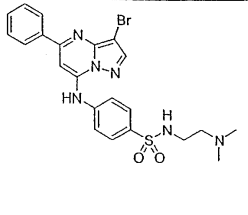
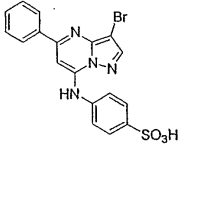
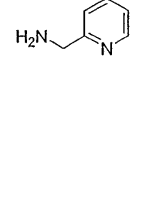
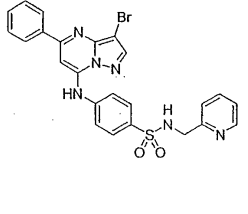
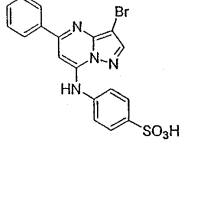
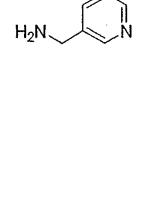
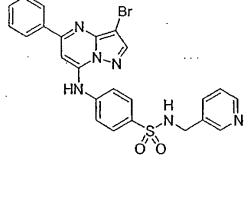
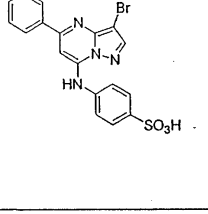
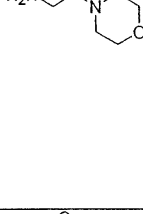
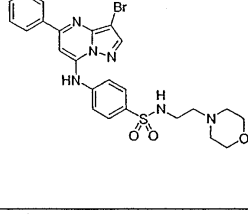
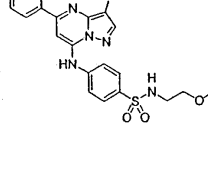
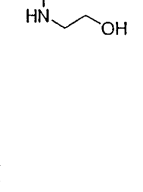
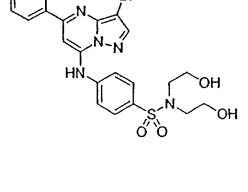
실시예 27에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 11의 컬럼 2에 나타낸 화합물 및 표 11의 컬럼 3에 나타낸 아민을 단지 치환시켜, 표 11의 컬럼 4에 나타낸 화합물을 제조하였다:

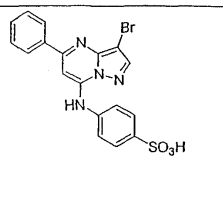
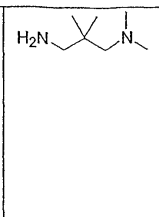
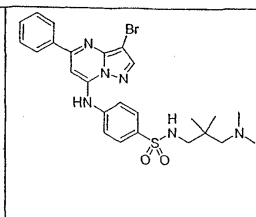
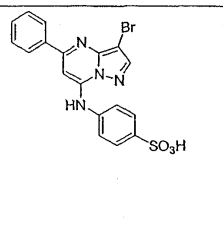
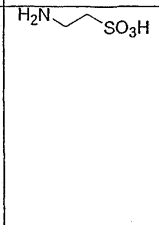
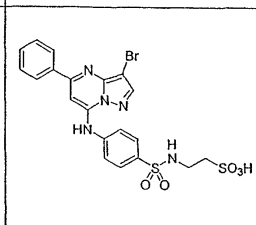
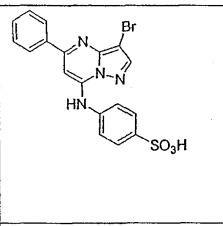
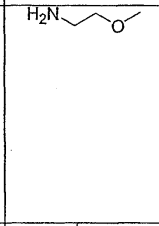
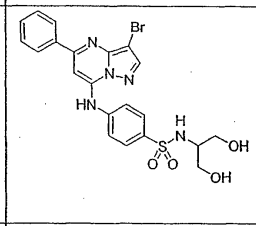
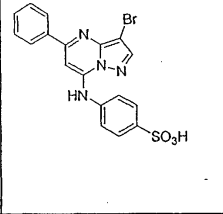
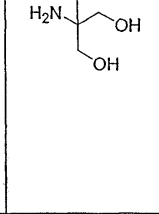
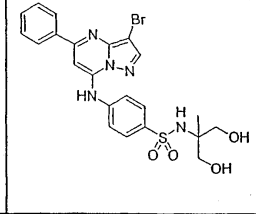
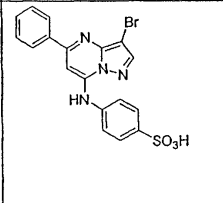
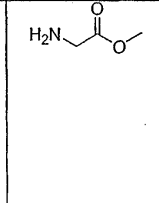
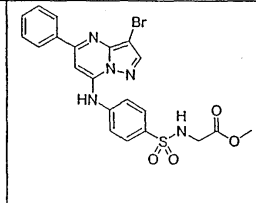
[표 11]

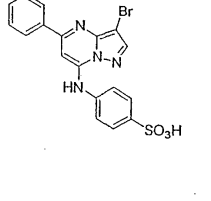
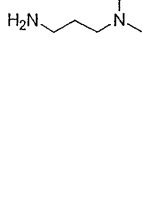
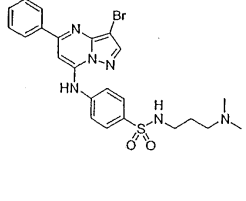
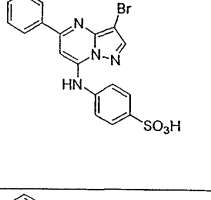
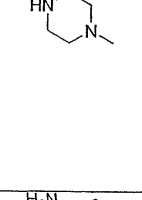
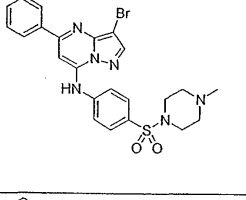
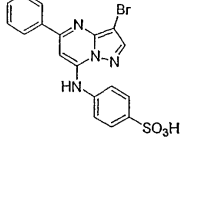
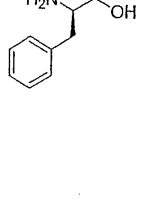
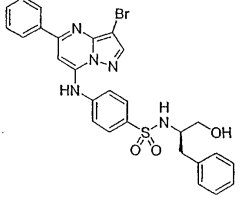
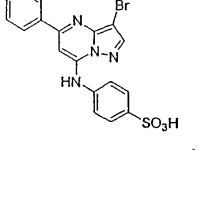
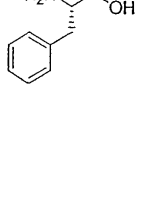
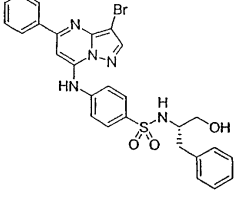
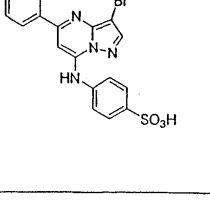
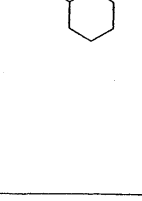
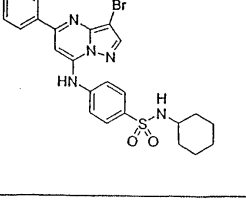
실시예	칼럼 2	칼럼 3	칼럼 4	데이터
28		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+$ = 474; mp = 101-104°C
29		$\text{HN}(\text{CH}_3)_2$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+$ = 472; mp = 237-239°C
30		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$		LCMS: $\text{M}^+$ = 488; mp = 175-177°C
31		$\text{NH}_4\text{OH}$		LCMS: $\text{MH}^+$ = 444; mp = 206-208°C
32		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_3$		LCMS: $\text{MH}^+$ = 458; mp = 231-233°C

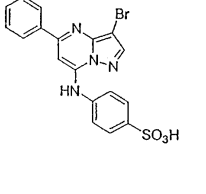
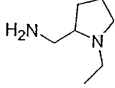
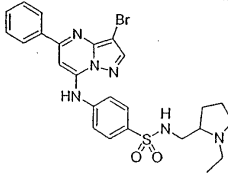
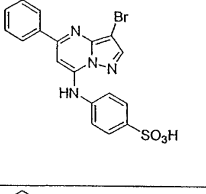
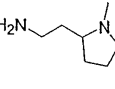
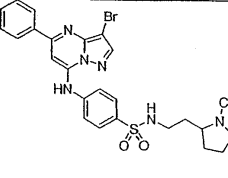
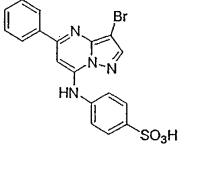
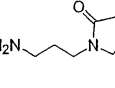
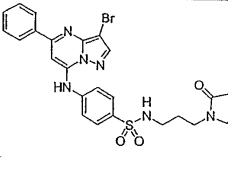
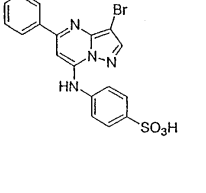
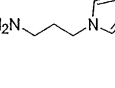
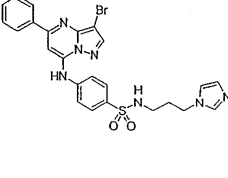
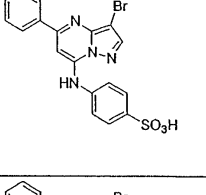
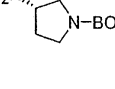
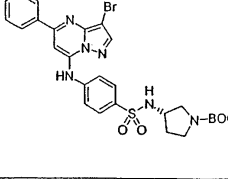
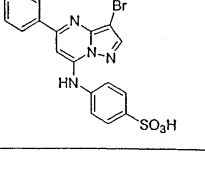
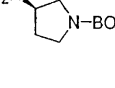
33		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{NHBOC}$		LCMS: $\text{MH}^+$ = 589; mp = 195-197°C
34				LCMS: $\text{MH}^+$ = 717;
35		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		LCMS: $\text{MH}^+$ = 536; mp = 216-218°C
36		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}^+$ = 502; mp = 165-168°C
37		$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$		LCMS: $\text{MH}^+$ = 522; mp = 147-150°C

38				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 523; mp= 192-195°C
39				LCMS: MH <sup>+</sup> = 629; mp= 127-129°C
40				LCMS: MH <sup>+</sup> = 514; mp >200°C (dec.)
41				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 504; mp >200°C (dec.)
42				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 504; mp= 172-173°C

43				LCMS: M <sup>+</sup> = 517; mp= 165-167°C
44				LCMS: M <sup>2H+</sup> = 537; mp= 101-103°C
45				LCMS: M <sup>2H+</sup> = 537; mp= 110-114°C
46				LCMS: M <sup>2H+</sup> = 559; mp=
47				LCMS: M <sup>+</sup> = 532; mp= 90-92°C

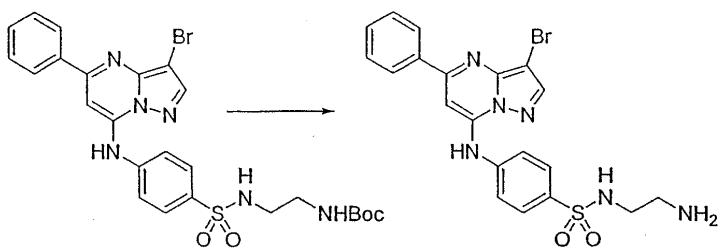
48				LCMS: $MH^+$ = 559; mp = 163-165°C
49				LCMS: $M^+$ = 552; mp = 206-208°C
50				LCMS: $MH^+$ = 520; mp = 122-124°C
51				LCMS: $M^+$ = 532; mp = 98-100°C
52				LCMS: $M2H^+$ = 518; mp = 182-184°C

53				LCMS: MH <sup>+</sup> = 531; mp= 78-80°C
54				LCMS: MH <sup>+</sup> = 529; mp= 228-230°C
55				LCMS: MH <sup>+</sup> = 580; mp= 108-110°C
56				LCMS: MH <sup>+</sup> = 580; mp= 102-105°C
57				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 528; mp=

58				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 557 m.p.= 204-207
59				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 557
60				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 571 m.p.= 114 -117
61				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 554 m.p.= 127- 130
62				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 613 m.p.= 145 -149
63				LCMS: M2H <sup>+</sup> = 613 m.p.= 137 -140

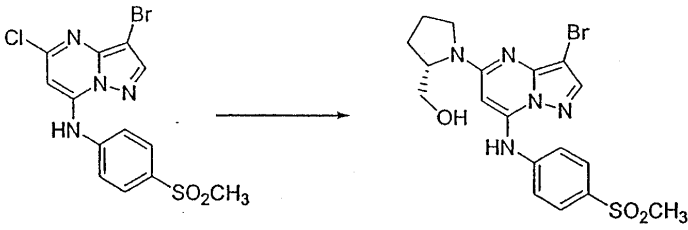
64		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+$ = 490; mp = 87-90°C
65		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+$ = 504; mp = 115-120°C
66		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		LCMS: $\text{M}2\text{H}^+$ = 508; mp =
67		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		LCMS: $\text{M}1^+$ = 465; mp = 99-101°C

**실시예 68:**



트리플루오로아세트산(2.0mL)를 0°C에서 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 제조 실시예 33으로부터의 생성물(200mg, 0.34mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하고 이어서 25°C에서 90분 동안 교반한 후, 이를 고체  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.0g)에 부었다.  $\text{H}_2\text{O}$ (150mL)를 가하고 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x25mL)로 추출하였다. 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키며, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용출제로서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH : 농  $\text{NH}_4\text{OH}$ (10:1:0.1)을 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체(100mg, 60% 수율)를 수득하였다. LCMS:  $\text{M}^+$  = 487. mp = 110-112°C.

**실시예 69:**



실시예 21.14에서 제조된 화합물(0.10g, 0.25mmol) 및 프로필리놀(0.12mL, 5 당량) 및  $iPr_2NEt$ (0.22mL, 5 당량)의 용액을 24시간 동안 가열하여 환류시켰다. MS:  $MH^+ = 466$ . mp = 177-180°C.

**실시예 70-78:**

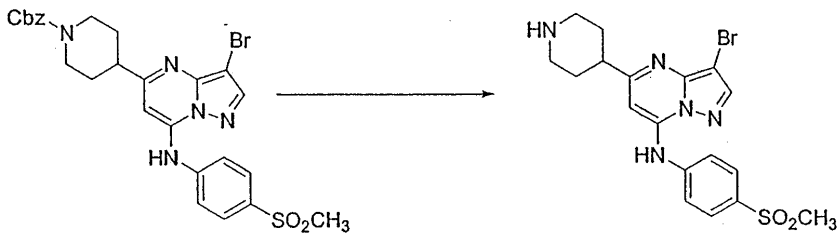
실시예 69에 설정된 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 12의 컬럼 2에 나타난 아민을 단지 치환시켜, 표 12의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조한다:

[표 12]

실시예	컬럼 2	컬럼 3
70		
71		
72		
73		
74		

75		
76		
77		
78		

**실시예 79:**



무수 아세트니트릴중 실시예 21.12에서 제조된 화합물의 용액에 TMSI(4 당량)을 주위 온도에서 적가한다. 10분 후, 아세트니트릴을 진공하에 제거한다. 수득되는 황색 거품을 2N HCl 용액(7mL)으로 처리한 후 즉시 Et<sub>2</sub>O(5X)로 세척한다. 수성상의 pH를 50% NaOH(수성)을 사용하여 10으로 조절하고 생성물을 NaCl을 사용한 용액의 포화에 이어 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5X)를 사용한 추출에 의해 분리하여 목적 생성물을 수득한다.

**실시예 80:**

실시예 79에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 13의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 단지 치환시켜, 표 13의 컬럼 3에 나타낸 화합물을 제조한다.

[표 13]

실시예	컬럼 2	컬럼 3
80		

**검정:**

바큘로바이러스(baculovirus) 작제: 사이클린 E를, 아미노-말단에서 5 히스티딘 잔사를 가하여 니켈 수지상에서 정제를 수행하도록 하면서, PCR에 의해 pVL1393 (캘리포니아주 라졸라 소재의 Pharmingen) 상으로 클로닝(cloning)한다. 발현된 단백질의 크기는 대략 46kDa이었다. CDK2는 카복시-말단(YDVPDYAS)에서 헤마글루티닌 에피토프 태그(epitope tag)를 첨가하면서, PCR에 의해 pVL1393내로 클로닝하였다. 발현된 단백질의 크기는 대략 34kDa이었다.

효소 생산:

사이클린 E 및 CDK2를 발현하는 재조합 바큘로바이러스를 동일한 다중 감염도(MOI=5)에서 SF9 세포내로 48시간 동안 동시-감염시켰다. 세포를 1000RPM에서 10분 동안 원심분리하여 수거한 다음, 펠렛을 30분 동안 빙상에서 용적이 펠렛 용적의 5배인, 50mM 트리스 pH 8.0, 150mM NaCl, 1% NP40, 1mM DTT 및 프로테아제 억제제(제조원-독일 만하임에 소재하는 Roche Diagnostics GmbH)를 함유하는 분해 완충액속에서 분해하였다. 분해물을 15000RPM에서 10분 동안 회전시키고 상층액을 보유하였다. 5ml의 니켈 비드(SF9 세포 1리터에 대해)를 분해 완충액중에서 3회 세척하였다. 바큘로 바이러스 상층액에 이미다졸을 가하여 최종 농도를 20mM로 만든 다음, 니켈 비드를 사용하여 4℃에서 45분 동안 배양시켰다. 단백질을 250mM 이미다졸을 함유하는 분해 완충액으로 용출시켰다. 용출물을 50mM 트리스 pH 8.0, 1mM DTT, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 100μM 나트륨 오르토바나데이트 및 20% 글리세롤을 함유하는 키나제 완충액 2 리터속에서 밤새 투석하였다. 효소를 -70℃에서 분취량으로 저장하였다.

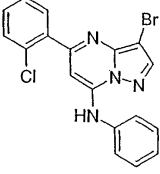
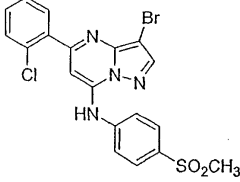
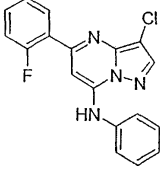
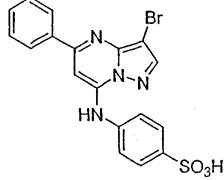
시험관내 키나제 검정:

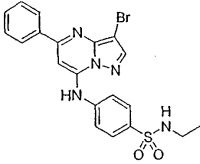
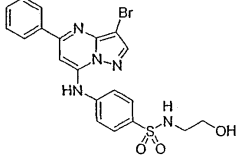
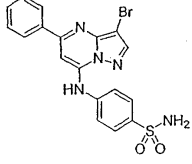
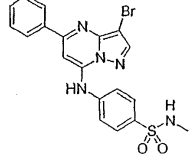
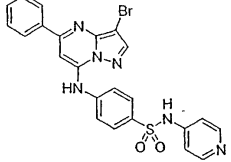
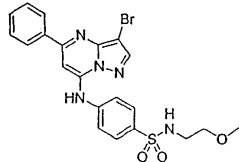
사이클린 E/CDK2 키나제 검정을 저 단백질 결합 96-웰 플레이트(뉴욕 코닝에 소재하는 Corning Inc.)에서 수행하였다. 효소를 50mM 트리스 pH 8.0, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT 및 0.1mM 나트륨 오르토바나데이트를 함유하는 키나제 완충액속에서 50μg/ml의 최종 농도로 희석시켰다. 당해 반응에 사용된 기질은 히스톤 H1(제조원-영국 소재의 Amersham)으로부터 기원한 바이오티닐화된 펩타이드이었다. 기질을 빙상에서 해동시키고 키나제 완충액속에서 2μM로 희석시켰다. 화합물을 10% DMSO 속에서 목적한 농도로 희석시켰다. 각각의 키나제 반응을 위해, 20μl의 50μg/ml 효소 용액(1μg의 효소) 및 20μl의 2μM 기질 용액을 혼합한 후, 시험을 위해 각각의 웰에서 희석된 화합물 10μl와 합하였다. 키나제 반응을 50μl의 2μM ATP 및 1μCi의 33P-ATP(제조원-영국 소재의 Amersham)를 첨가하여 개시하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 수행하였다. 0.1% 트리톤 X-100, 1mM ATP, 5mM EDTA 및 5mg/ml의 스트렙트아비딘이 피복된 SPA 비드(제조원-영국 소재의 Amersham)을 함유하는 정지 완충액 200μl를 15분 동안 가하여 반응을 정지시켰다. 이후에 SPA 비드를 필터메이트 유니버설 하베스터(제조원-Filtermate universal harvester: Packard/Perkin Elmer Life Sciences)를 사용하여 96-웰 GF/B 여과기 플레이트(제조원-Packard/Perkin Elmer Life Sciences)상에 포획시켰다. 비 특이적 신호는, 비드를 2M NaCl로 2회 및 이어서 1% 인산과 2M NaCl로 2회 세척하여 제거하였다. 이어서, 방사활성 신호를 TopCount 96 웰 액체 신틸레이션 계수기(제조원-Packard/Perkin Elmer Life Sciences)을 사용하여 측정하였다.

IC<sub>50</sub> 측정:

억제 화합물의 8점 일련 희석물로부터 각각 2회 산출된 억제 데이터로부터 용량-반응 그래프를 도시하였다. 화합물의 농도를, 처리한 샘플의 CPM을 처리하지 않은 샘플의 CPM으로 나누어 계산한 키나제 활성 %에 대해 도시하였다. IC<sub>50</sub> 값을 산출하기 위해, 이후에 용량-반응 그래프를 표준 S자 곡선에 대해 조정하고 IC<sub>50</sub> 값을 비선형 회귀 분석(nonlinear regression analysis)으로 유도하였다. 본 발명의 화합물에 대해 이렇게 수득한 IC<sub>50</sub> 값을 표 14에 나타낸다.

[표 14]

화합물	실시예	IC <sub>50</sub> (μM)
	2	0.51
	1	0.4 1.4
	3	0.042
	22	0.082

	28	0.080
	30	0.029
	31	0.045
	32	0.057
	38	0.040
	42	0.070

	43	0.034
	47	0.034
	48	0.025
	50	0.030
	53	0.011

검정 값에 의해 위에서 입증되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 탁월한 CDK 억제 특성을 나타낸다.

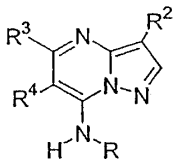
본 발명은 위에서 나타낸 특정 양태와 관련지어 기술되었지만, 이의 많은 변경, 변형 및 기타 변화가 당해 분야의 숙련가들에게는 익숙할 것이다. 모든 이러한 변경, 변형 및 변화는 본 발명의 취지 및 영역내에 있는 것으로 의도된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 3의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

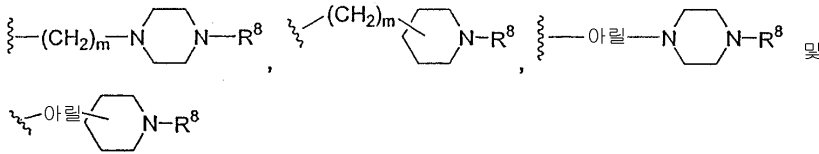
화학식 3



상기식에서,

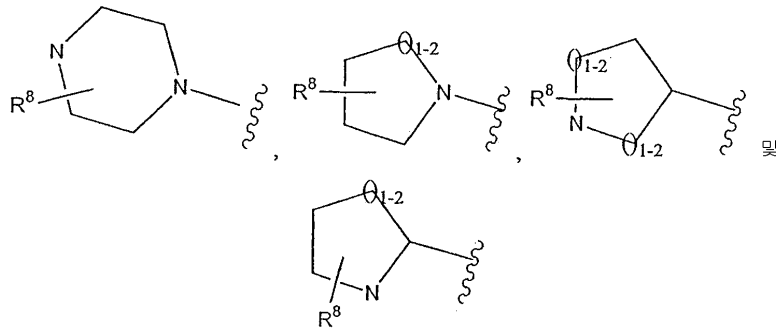
R은 치환되지 않은 아릴 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴이고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, CN, -OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>2</sup>는 R<sup>9</sup>, 알킬, 알킬닐, 알킬닐알킬, 사이클로알킬, -CF<sub>3</sub>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 및 동일하거나 상이할 수 있고 각각 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 R<sup>9</sup> 그룹으로 치환된 알킬, 동일하거나 상이할 수 있고 페닐, 피리딜, 티오펜일, 푸라닐 및 티아졸로 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 아릴 또는 헤테로아릴 그룹으로 치환된 아릴,



로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R<sup>3</sup>은 H, 할로젠, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 알킬, 알킬닐, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, R<sup>3</sup>에 대한 각각의 상기한 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 및 R<sup>3</sup>에 대해 바로 위에서 나타낸 구조의 헤테로사이클릴 잔기는 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>4</sup>는 H, 할로 또는 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 H 또는 알킬이고;

R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 당해 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)Boc, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>10</sup>은 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 당해 알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)Boc, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>3</sub>H, -SR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

임의로 (i) 잔기 -NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>에서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>10</sup> 또는 (ii) 잔기 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>에서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>10</sup>은, 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기를 형성할 수 있고, 당해 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 잔기는 각각 치환되지 않거나 하나 이상의 R<sup>9</sup> 그룹에 의해 임의로 독립적으로 치환되며;

R<sup>7</sup>은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 각각의 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>5</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>10</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

$R^8$ 은  $R^6$ ,  $-C(O)NR^5R^{10}$ ,  $-S(O_2)NR^5R^{10}$ ,  $-C(O)R^7$  및  $-S(O_2)R^7$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^9$ 는 할로젠,  $-CN$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-C(O_2)R^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O_2)R^7$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-N(R^5)S(O_2)R^7$ ,  $-N(R^5)C(O)R^7$  및  $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$m$ 은 0 내지 4이며;

$n$ 은 1 내지 4이고;

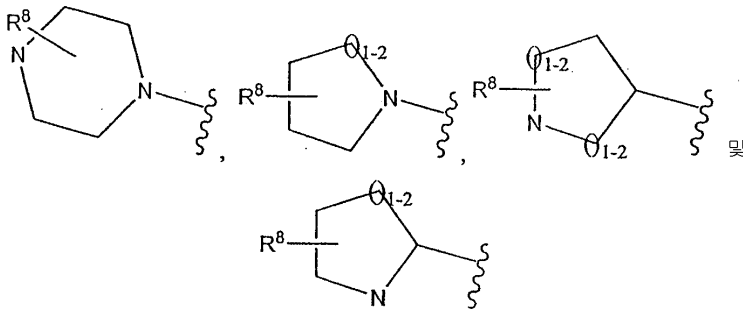
단, (i)  $R$ 이 치환되지 않은 페닐인 경우,  $R^2$ 는 알킬,  $-C(O_2)R^6$ , 아릴 또는 사이클로알킬이 아니며, (ii)  $R$ 이 하이드록실 그룹으로 치환된 페닐인 경우,  $R^2$ 는 단지 할로젠이다.

### 청구항 2.

제1항에 있어서,  $R$ 이 치환되지 않은 아릴, 또는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 할로젠,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-SO_3H$ ,  $CH_2OR^5$ ,  $-S(O_2)R^6$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  및 헤테로사이클릴로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴이고;

$R^2$ 가 할로젠,  $CF_3$ ,  $CN$ , 저급 알킬 및 사이클로알킬이며;

$R^3$ 이  $H$ ; 치환되지 않은 아릴; 치환되지 않은 헤테로아릴; 할로젠,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 저급 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 아릴; 헤테로사이클릴; 할로젠,  $CN$ ,  $-OR^5$ ,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ , 알킬 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 헤테로아릴,



이며;

$R^4$ 가  $H$  또는 저급 알킬이며;

$R^5$ 가  $H$  또는 저급 알킬이고;

$m$ 이 0 내지 2이며;

$n$ 이 1 또는 2인 화합물.

### 청구항 3.

제2항에 있어서,  $R$ 이 치환되지 않은 페닐인 화합물.

### 청구항 4.

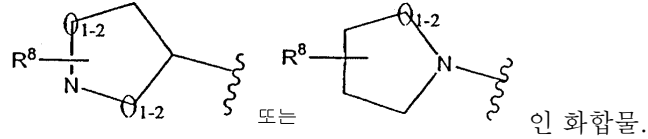
제2항에 있어서,  $R$ 이  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $CN$ ,  $-SO_3H$ ,  $-S(O_2)NR^5R^6$ ,  $-S(O_2)CH_3$ ,  $-NR^5R^{10}$ ,  $-OH$ , 하이드록시메틸,  $CF_3$  및 모르폴리닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 5.**

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, 저급 알킬 및 사이클로알킬인 화합물.

**청구항 6.**

제2항에 있어서, R<sup>3</sup>이 H; 저급 알킬; 치환되지 않은 아릴; 동일하거나 상이할 수 있고 각각 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, 저급 알킬, 메톡시 및 CN으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 잔기로 치환된 아릴, 또는



**청구항 7.**

제6항에 있어서, 저급 알킬이 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 3급-부틸인 화합물.

**청구항 8.**

제2항에 있어서, R<sup>4</sup>가 H인 화합물.

**청구항 9.**

제2항에 있어서, R<sup>5</sup>가 H인 화합물.

**청구항 10.**

제2항에 있어서, m이 0인 화합물.

**청구항 11.**

제2항에 있어서, R이 4-(메틸설포닐)페닐인 화합물.

**청구항 12.**

제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 Cl, Br, 이소프로필, 에틸, 사이크로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸인 화합물.

**청구항 13.**

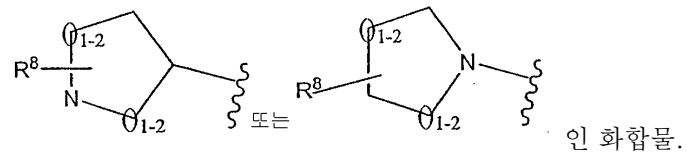
제6항에 있어서, R<sup>3</sup>이 치환되지 않은 페닐 또는 -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 14.**

제6항에 있어서, R<sup>3</sup>이 3급 부틸 또는 이소프로필인 화합물.

청구항 15.

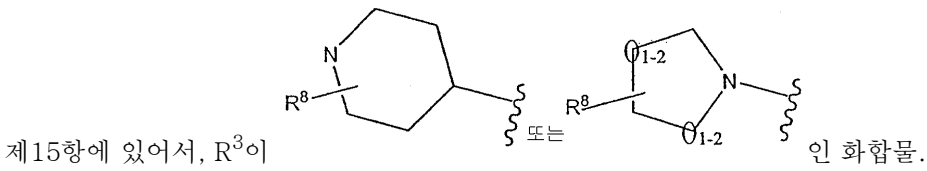
제6항에 있어서, R<sup>3</sup>이 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐,



청구항 16.

제6항에 있어서, R<sup>3</sup>이 3-(트리플루오로메틸)페닐인 화합물.

청구항 17.

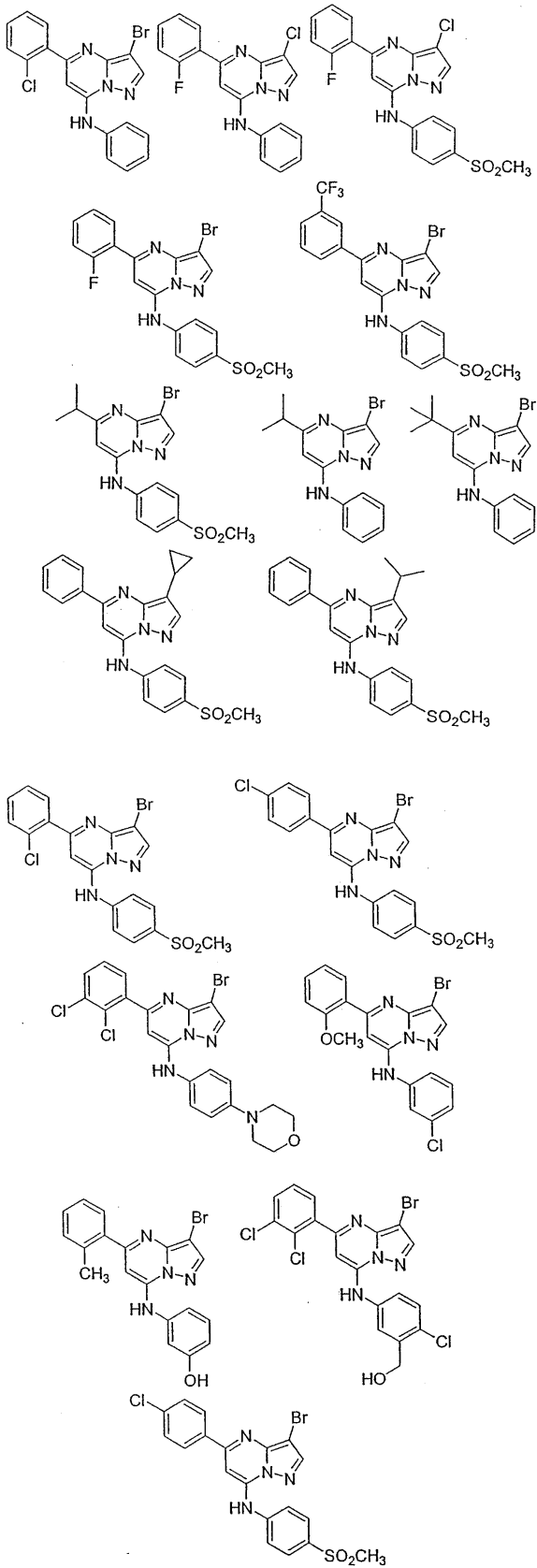


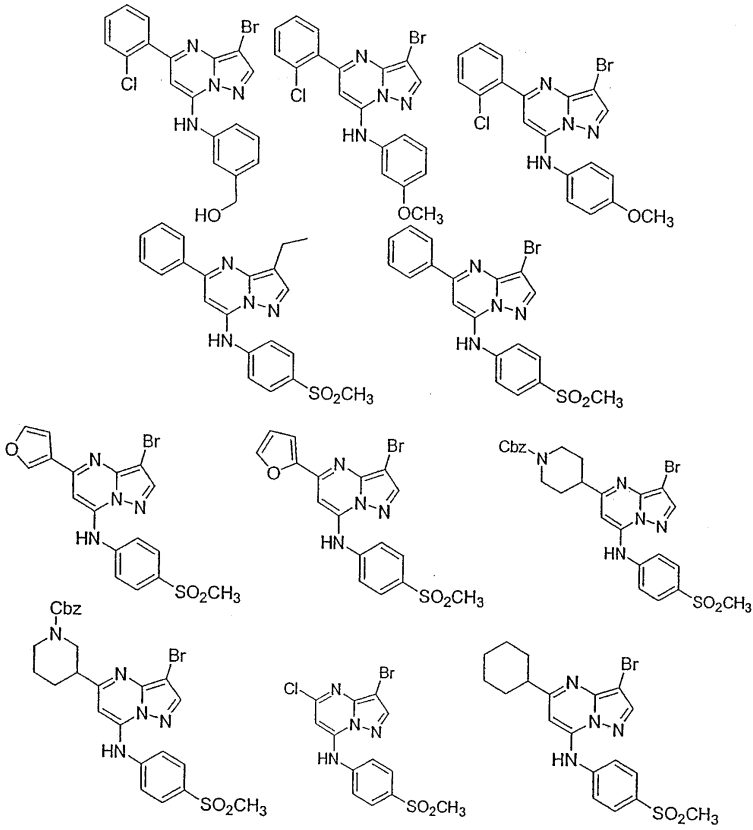
청구항 18.

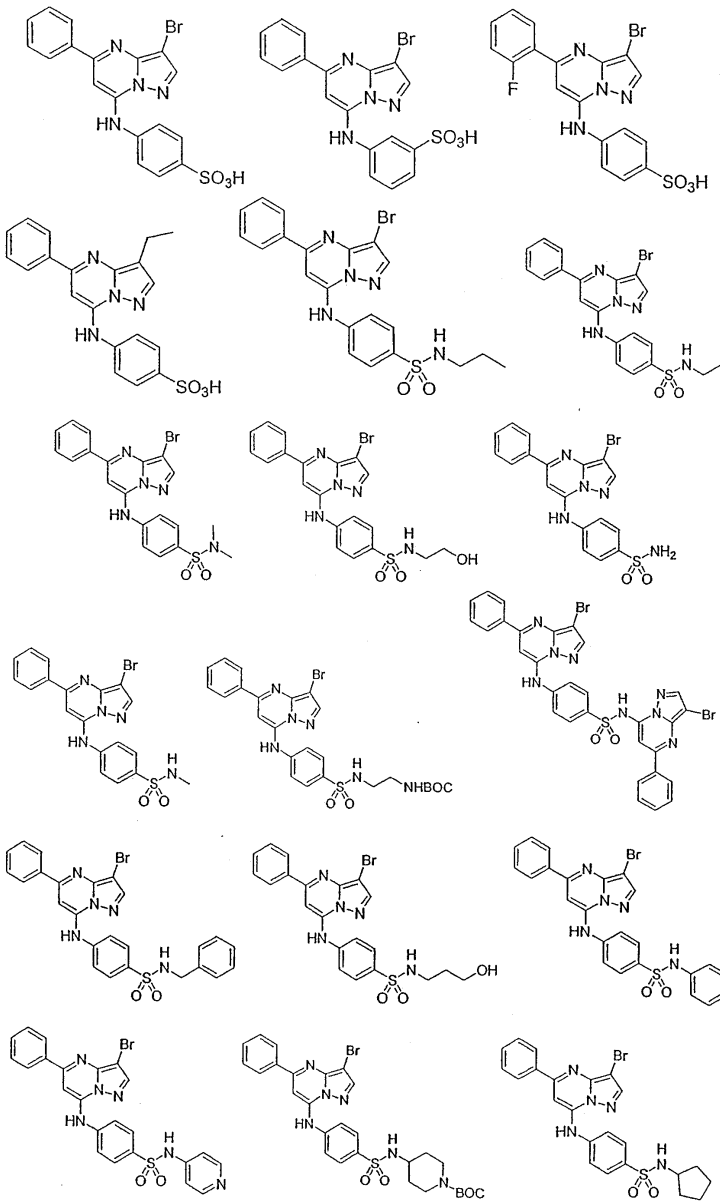
제17항에 있어서, R<sup>8</sup>이 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>이고 n이 1 또는 2인 화합물.

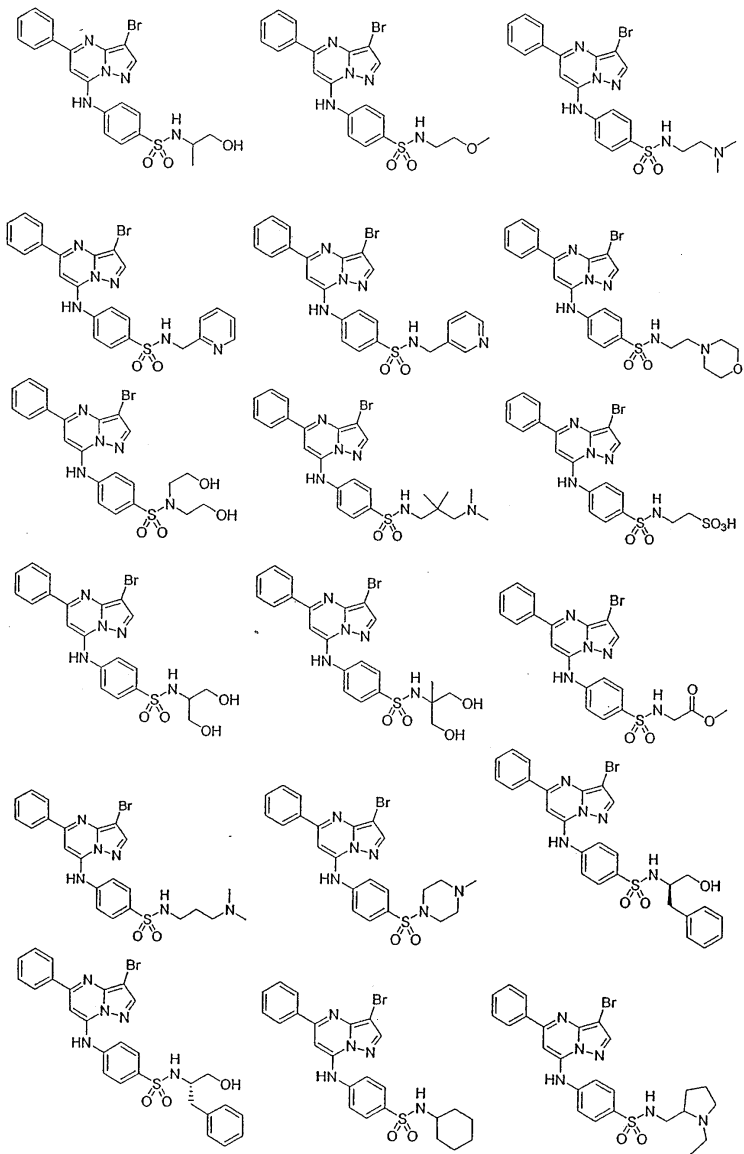
청구항 19.

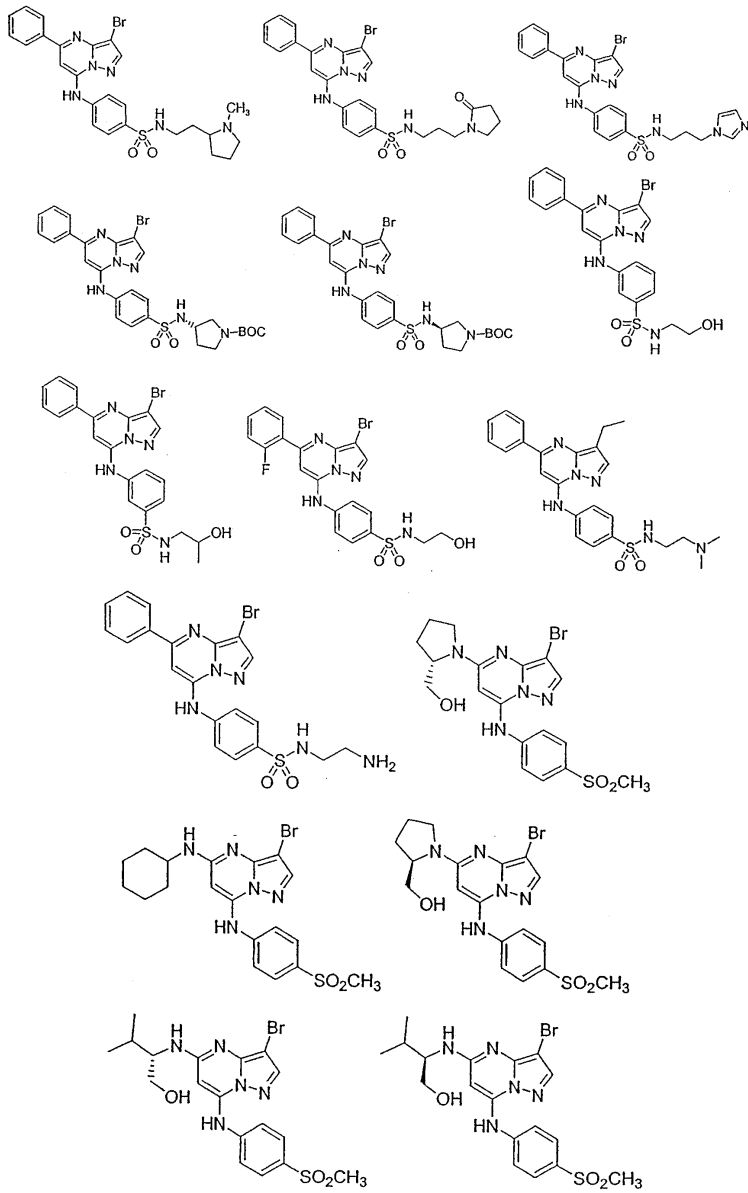
다음으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

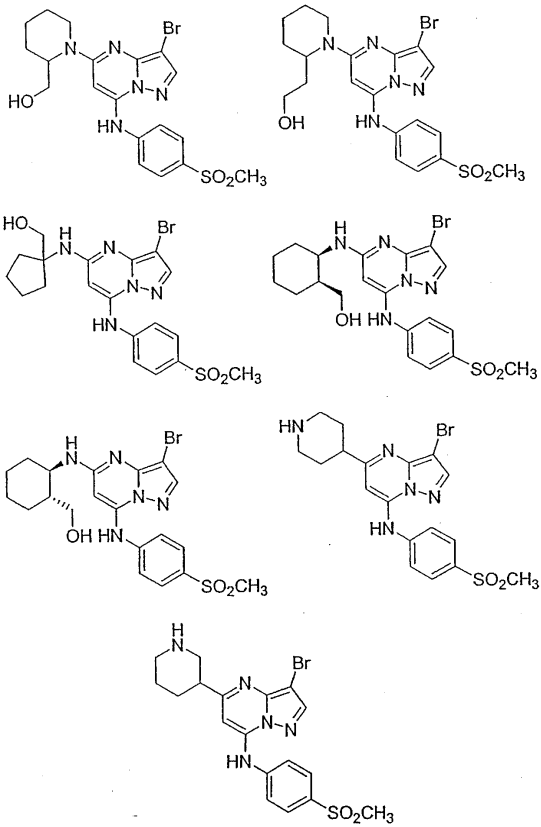












청구항 20.

다음으로 이루어진 그룹중에서 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.



**청구항 21.**

치료학적 유효량의 제1항에 따른 하나 이상의 화합물을, 사이클린 의존성 키나제를 억제할 필요가 있는 환자에게 투여함을 포함하여, 하나 이상의 사이클린 의존성 키나제를 억제하는 방법.

**청구항 22.**

치료학적 유효량의 제1항에 따른 하나 이상의 화합물을, 사이클린 의존성 키나제와 관련된 질환의 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함하여, 사이클린 의존성 키나제와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

**청구항 23.**

제22항에 있어서, 사이클린 의존성 키나제가 CDK2인 방법.

**청구항 24.**

제22항에 있어서, 상기 질환이 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 소세포 폐암, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부, 편평 세포 암종; 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버켓 림프종(Burkett's lymphoma); 급성 및 만성 골수 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 전골수구 백혈병; 섬유육종, 횡문근육종; 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경집종; 및 흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성건피증, 각질가시세포종, 갑상샘소포암 및 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)으로 이루어진 그룹중에서 선택되는 방법.

**청구항 25.**

치료학적 유효량의 제1항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 제1 화합물; 및 치료학적 유효량의 항암제인 하나 이상의 제2 화합물을 사이클린 의존성 키나제와 관련된 질환의 치료가 요구되는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 사이클린 의존성 키나제와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

**청구항 26.**

제25항에 있어서, 방사선 치료요법을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 27.**

제25항에 있어서, 항암제가 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁술, 에토포시드, 이리노테칸(또는 CPT-11), 캄프토스타, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메톡스트렉세이트, 5-플루오로우라실, 테모졸로마이드, 사이클로포스파미드, 4-[2-[4-[(11R)-3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헥타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-피페리딘일]-2-옥소에틸]-1-피페리딘카복사미드, 티피파르니브, L778,123(파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제), BMS 214662(파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제), 이레싸(Iressa), 타르세바(Tarceva), EGFR에 대한 항체, 글리벡(GLEEVEC), 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이투산, 겐시타빈, 우라실 무스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부셀판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, 옥살리플라틴, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17a-에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 데스톨라톤, 메게스톨아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테쓰이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벤, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페스타빈, 텔록사핀, 드롤록사핀 또는 헥사메틸멜라민으로 이루어진 그룹중에서 선택된 방법.

**청구항 28.**

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된, 치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 29.

제28항에 있어서, 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁술, 에토포시드, CPT-11, 이리노테칸, 캄프토스타, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메톡스트렉세이트, 5-플루오로우라실, 테모졸로마이드, 사이클로포스파미드, 4-[2-[4-[(11R)-3,10-디브로모-8-클로로-6,11-디하이드로-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일]-1-피페리디닐]-2-옥소에틸]-1-피페리딘카복스아미드, Zaresta<sup>R</sup>(티미파니브), L778,123(파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제), BMS 214662(파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제), 이레싸, 타르세바, EGFR에 대한 항체, 글리벡, 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 겐시타빈, 우라실 무스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부셀판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17 $\alpha$ -에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테스이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벵, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 델록사핀, 드롤록사핀 및 헥사메틸멜라민로 이루어진 그룹중에서 선택된 항암제 하나 이상을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 30.

제1항에 있어서, 분리 및 정제된 형태의 화합물.

#### 요약

본 발명은, 이의 많은 양태에서, 사이클린 의존성 키나제의 억제제로서의 피라졸로[1,5-a]피리미딘 화합물의 신규한 부류, 당해 화합물을 제조하는 방법, 당해 화합물 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물, 당해 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 제형을 제조하는 방법, 및 당해 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 CDK와 관련된 하나 이상의 질환을 치료, 예방, 억제 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

#### 색인어

피라졸로피리미딘, 사이클린-의존성 키나제 억제제, CDK 관련 질환