



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월13일
(11) 등록번호 10-0802367
(24) 등록일자 2008년02월01일

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7012916
(22) 출원일자 2002년09월28일
심사청구일자 2006년01월13일
번역문제출일자 2002년09월28일
(65) 공개번호 10-2002-0083532
(43) 공개일자 2002년11월02일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/001264
국제출원일자 2001년03월23일
(87) 국제공개번호 WO 2001/72717
국제공개일자 2001년10월04일
(30) 우선권주장
0007371.8 2000년03월28일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO 9833798 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 13 항

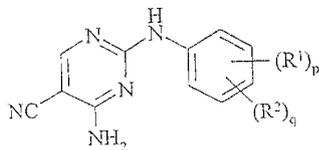
(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
토마스앤드류피터
영국체셔에스케이104티취맥클레스필드앨더리파크
(74) 대리인
김성기, 김진희

심사관 : 이민정

(54) 4-아미노-5-시아노-2-아닐리노-피리미딘 유도체 및 세포주기 키나제 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르에 관한 것이다, 화학식 I



상기 식에서,

R¹은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 C₂₋₆알키닐이고;

p는 0~4이고; 이때 R¹은 같거나 다를 수 있으며;

R²는 설파모일 또는 B-E기이고; 이때

B는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬, 페닐, 복소환기, 페닐C₁₋₆알킬 또는 (복소환기)C₁₋₆알킬 중에서 선택되고;

E는 -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r, -SO₂N(R^a)- 또는 N(R^a)SO₂-이고; 상기 R^a는 수소 또는 전술한 바와 같이 임의로 치환된 C₆알킬이고, r은 1~2이며;

q는 0~2이고, 이때 R²는 같거나 다를 수 있으며; p + q = 1~5이다.

또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법 및 세포 주기 키나제, 특히 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6의 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌

Archiv Der Pharmazie, 1996, 329(7), 371-376

WO2000039101 A1

J. Het. Chem. 1989, 26, 161-168

J. Het. Chem. 1987, 24, 1305-1307

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 크로아티아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 감비아, 시에라리온, 인도네시아, 짐바브웨, 콜롬비아

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

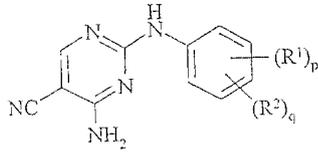
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염:

화학식 I



상기 식에서,

R¹은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캡토, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 C₂₋₆알키닐이고;

p는 0~4이고; 이때 R¹은 같거나 다를 수 있으며;

R²는 설파모일 또는 B-E-기이고; 이때

B는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬, 페닐, 복소환기, 페닐C₁₋₆알킬 또는 (복소환기)C₁₋₆알킬 중에서 선택되고; 이때 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬, 페닐, 복소환기, 페닐C₁₋₆알킬 또는 (복소환기)C₁₋₆알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D에 의해 치환 또는 비치환되며; 상기 복소환기가 -NH- 부분을 함유한다면, 그 질소는 G로부터 선택되는 기에 의해 치환 또는 비치환될 수 있으며;

E는 -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- 또는 -N(R^a)SO₂-이고; 상기 R^a는 수소 또는 1 이상의 D로 치환 또는 비치환된 G-알킬이고, r은 1~2이며;

D는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캡토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, C₁₋₆알킬 S(O)_a[여기서, a는 0~2임], C₁₋₆알콕시카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일 중에서 독립적으로 선택되고;

G는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알킬설포닐, C₁₋₄알콕시카르보닐, 카르바모일, N-(C₁₋₄알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)카르바모일, 벤질, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐설포닐 중에서 선택되고;

q는 0~2이고; 이때 R²는 같거나 다를 수 있으며; p + q = 1~5이며;

상기 복소환기는 1 이상의 원자가 질소, 황 또는 산소 중에서 선택되는 4~12개의 원자를 포함하는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 또는 불포화된 단환 또는 이환 고리이며, 이것은 탄소 또는 질소 결합일 수 있고, -CH₂-기는 -C(O)-에 의해 치환될 수 있고, 고리 질소 원자는 C₁₋₆알킬기를 보유하여 4차 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 고리 질소 및/또는 황 원자는 산화되어 N-옥시드 및/또는 S-옥시드를 형성할 수 있고;

단, 상기 화합물은 2-(2,4-디메틸아닐리노)-4-아미노-5-시아노피리미딘은 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 3

제1항에 있어서, p가 0 또는 1인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^2 가 설펜모일 또는 B-E-기이고, 이때 B는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고; 이때 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D에 의해 치환 또는 비치환되며; 상기 복소환기가 -NH- 부분을 함유한다면, 그 질소는 G로부터 선택되는 기에 의해 치환 또는 비치환될 수 있으며;

E는 $-N(R^3)SO_2-$ 또는 $-N(R^3)C(O)-$ 이고; 이때 R^3 는 수소이며;

D는 할로, 히드록시, G_1 -알콕시 또는 N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노 중에서 독립적으로 선택되고;

G는 C_{1-4} 알킬이고;

상기 복소환기는 1 이상의 원자가 질소, 황 또는 산소 중에서 선택되는 4~12개의 원자를 포함하는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 또는 불포화된 단환 또는 이환 고리이며, 이것은 탄소 또는 질소 결합할 수 있고, $-CH_2-$ 기는 $-C(O)-$ 에 의해 치환될 수 있고, 고리 질소 원자는 C_{1-6} 알킬기를 보유하여 4차 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 고리 질소 및/또는 황 원자는 산화되어 N-옥시드 및/또는 S-옥시드를 형성할 수 있는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2 가 설펜모일, N-(시클로프로필메틸)설펜모일, N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설펜모일, N-(2-메톡시에틸)설펜모일, N-(2-피리드-2-일에틸)설펜모일, N-(2-피페리딘-2-일메틸)설펜모일, N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]설펜모일, N-(2-이소프로필아미노에틸)설펜모일, N-(2,2,2-트리플루오로에틸)설펜모일, N-(2-디메틸아미노에틸)설펜모일, N-(3-메톡시프로필)설펜모일, N-(3-에톡시프로필)설펜모일, N-(3-이소프로폭시프로필)설펜모일, N-(3-디메틸아미노프로필)설펜모일, N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]설펜모일, N-(3-모르폴리노프로필)설펜모일, N-(3-이미다졸-1-일프로필)설펜모일, N-(3-이소프로필아미노프로필)설펜모일, N-(프로필)설펜모일, N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)설펜모일, N-(펜틸)설펜모일, N-(알릴)설펜모일, N-(시클로프로필)설펜모일, N-(시클로부틸)설펜모일, N-(3-메톡시벤질)설펜모일, N-(4-플루오로벤질)설펜모일, N-(벤에틸)설펜모일, N-(4-히드록시벤에틸)설펜모일, N-(4-메톡시벤에틸)설펜모일 및 N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일 중에서 선택되는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 6

제1항에 있어서, q가 0 또는 1인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 7

제1항에 있어서, p + q가 1인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-메톡시에틸)설펜모일]아닐리노}피리미딘;

4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설펜모일]아닐리노}피리미딘;

4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(4-플루오로벤질)설펜모일]아닐리노}피리미딘;

4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-메톡시프로필)설펜모일]아닐리노}피리미딘;

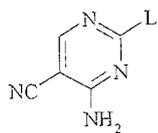
4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(시클로프로필)설펜모일]아닐리노}피리미딘;
 4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-알릴설펜모일)아닐리노]피리미딘;
 4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-프로필설펜모일)아닐리노]피리미딘;
 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-이소프로필아미노에틸)설펜모일]아닐리노}피리미딘;
 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-이소프로필아미노프로필)설펜모일]아닐리노}피리미딘; 및
 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-피페리디노에틸)설펜모일]아닐리노}피리미딘
 중에서 선택되는 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 9

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염의 제조 방법으로서,

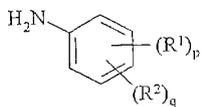
- (a) 하기 화학식 II의 피리미딘과 하기 화학식 III의 아닐린을 반응시키는 공정;
 - (b) 하기 화학식 IV의 피리미딘과 암모니아를 반응시키는 공정; 또는
 - (c) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물을 반응시키는 공정;
 - (d) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VII의 화합물을 반응시키는 공정;
 - (e) R²가 설펜모일 또는 B-E-기이고 E가 -NHSO₂-인 경우, 하기 화학식 VIII의 피리미딘과 하기 화학식 IX의 아민을 반응시키는 공정; 및 그 후에 필요에 따라
 - (i) 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계;
 - (ii) 보호기를 제거하는 단계;
 - (iii) 약학적 허용 염을 형성하는 단계
- 를 포함하는 방법.

화학식 II

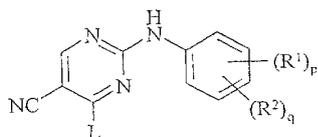


(식 중, L은 치환 가능한 기임)

화학식 III

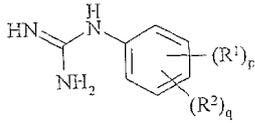


화학식 IV

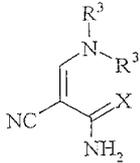


(식 중, L은 치환 가능한 기임)

화학식 V

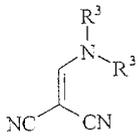


화학식 VI

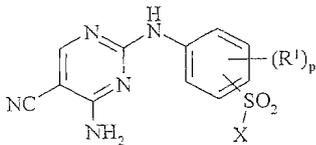


(식 중, X는 O 또는 S이고; R³는 C₁₋₆알킬임)

화학식 VII



화학식 VIII



(식 중, X는 치환 가능한 기임)

화학식 IX

B-NH₂

(상기 식들 중, R¹, R², p 및 q는 달리 명시하지 않는다면 제1항에서 정의된 바와 같음)

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염, 및 약학적 허용 희석제 또는 담체를 포함하는, 암(고형암 및 백혈병), 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 아테롬, 아테롬성경화증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 및 만성 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 인체 또는 동물체의 치료 방법에 사용하기 위한 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 것인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 13

암(고형암 및 백혈병), 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 아테롬, 아테롬성경화증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 및 만성 염증 치료용 약제의 제조에 사용되는 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염.

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 세포 주기 억제 활성을 보유하고, 따라서 항-세포 증식(예, 항암) 활성에 유용하며, 이로 인해 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 유용한 피리미딘 유도체, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 피리미딘 유도체의 제조 방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 온혈 동물(예, 사람)에서 항-세포 증식 효과를 유발하는 데 유용한 약제의 제조에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 사이클린이라 불리는 세포내 단백질의 일군은 세포 주기에 있어서 중요한 역할을 한다. 세포 주기 동안 사이클린의 발현 레벨이 변동하게 되도록 사이클린의 합성 및 분해는 엄격하게 조절된다. 사이클린은 사이클린 의존적 세린/트레오닌 키나제(CDK)에 결합하며, 이러한 결합은 세포내 CDK(예, CDK1 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6) 활성에 있어서 필수적인 것이다. 이들 인자들 각각이 어떤 방식으로 연합하여 CDK 활성을 조절하는가에 대한 정확한 세부사항은 충분히 파악되고 있지 않지만, 둘 사이의 균형이 세포의 세포 주기로의 진행 여부를 결정한다.

<3> 종양유전자 및 종양 억제 유전자에 대한 최근의 집중적인 연구 결과, 세포 주기로의 진입의 조절이 종양에서의 유사분열촉진의 주요 제어점인 것으로 확인되었다. 게다가, CDK는 다수의 종양유전자 신호전달 경로의 하류에 존재하는 것으로 보인다. 사이클린의 상향조절 및/또는 내인성 억제제의 결실에 의한 CDK 활성의 부조절 (dysregulation)은 종양 세포의 유사분열촉진성 신호전달 경로와 종양 세포의 증식 사이에서 중요한 축을 이루는 것으로 보인다.

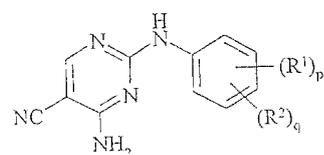
<4> 세포 주기 키나제의 억제제, 구체적으로 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6(이들은 각각 S-단계, G1-S 및 G1-S 단계에서 작용한다)의 억제제는 세포 증식, 예컨대 포유동물 암 세포 성장의 선택적 억제제로서 유용한 것으로 인식되고 있다.

발명의 상세한 설명

<5> 본 발명은 특정 피리미딘 화합물이 놀랍게도 CDK2, CDK4 및 CDK6에 대한 선택성을 보이면서 세포 주기 키나제의 효과를 억제하고, 그로 인해 항-세포 증식 특성을 보유한다는 사실의 발견에 기초한 것이다. 이러한 특성들은 비정상적 세포 주기 및 세포 증식과 관련된 질병 상태, 예컨대 암(고형암 및 백혈병), 섬유증성 질환 및 분화성 질환, 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 아테롬, 아테롬성경화증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 및 만성 염증, 골 질환 및 망막 혈관 증식과 관련된 안 질환의 치료에 유용할 것으로 예측된다.

<6> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.

화학식 I



<7>

<8> 상기 식에서,

- <9> R¹은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캡토, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 또는 C₂₋₆알키닐이고;
- <10> p는 0~4이고; 이때 R¹은 같거나 다를 수 있으며;
- <11> R²는 설펜모일 또는 B-E기이고; 이때
- <12> B는 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬, 페닐, 복소환기, 페닐C₁₋₆알킬 또는 (복소환기)C₁₋₆알킬 중에서 선택되고; 이때 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬, 페닐, 복소환기, 페닐C₁₋₆알킬 또는 (복소환기)C₁₋₆알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D로 임의로 치환되며; 상기 복소환기는 질소가 G에서 선택되는 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 -NH- 부분을 함유하고;
- <13> E는 -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- 또는 -N(R^a)SO₂-이고; 상기 R^a는 수소 또는 1 이상의 D로 임의로 치환된 G_r알킬이고, r은 1~2이고;
- <14> D는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캡토, 설펜모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, C₁₋₆알킬 S(O)_s[a는 0~2임], C₁₋₆알콕시카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)설펜모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설펜모일 중에서 독립적으로 선택되고;
- <15> G는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알킬설포닐, C₁₋₄알콕시카르보닐, 카르바모일, N-(C₁₋₄알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카르바모일, 벤질, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐설포닐 중에서 선택되고;
- <16> q는 0~2이고; 이때 R²은 같거나 다를 수 있으며; p + q = 1~5이다.
- <17> 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공하는데, 단 이 화합물은 2-(2,4-디메틸아닐리노)-4-아미노-5-시아노피리미딘은 아니다.
- <18> 본 명세서에서 "알킬"이란 용어는 직쇄 및 분지쇄 알킬기 모두를 포함하지만, "프로필"과 같은 개개의 알킬기는 직쇄 형태에만 한정되는 것이다. 예컨대, "C₁₋₆알킬"은 C₁₋₄알킬, C₁₋₃알킬, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다. 그러나, "프로필"과 같은 개개의 알킬기는 직쇄 형태에만 한정되는 것이며, "이소프로필"과 같은 개개의 분지쇄 알킬기는 분지쇄 형태에만 한정되는 것이다. 다른 라디칼에도 유사한 방식이 적용되며, 예컨대 "페닐C₁₋₆알킬"은 페닐C₁₋₄알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함한다. "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 말한다.
- <19> 임의의 치환기가 "1 이상의" 기에서 선택되는 경우, 이 정의는 한정된 기들 중 하나로부터 선택되는 모든 치환기, 또는 한정된 기들 중 2 이상으로부터 선택되는 치환기를 포함한다.
- <20> "복소환기"는 1 이상의 원자가 질소, 황 또는 산소 중에서 선택되는 4~12개의 원자를 포함하는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 또는 불포화된 단환 또는 이환 고리이며, 이때 다른 언급이 없다면 이것은 탄소 또는 질소 결합일 수 있고, -CH₂-기는 -C(O)-에 의해 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 원자는 임의로 C₁₋₆알킬기를 보유하여 4차 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드 및/또는 S-옥시드를 형성할 수 있다. "복소환기"로 적절한 것의 예로는 모르폴리노, 피페리딜, 피리딜, 피라닐, 피롤릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 티에닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리노, 피롤리닐, 호모피페라지닐, 3,5-디옥사피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 이미다졸릴, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸릴, N-메틸피롤릴, 4-피리돈, 1-이소퀴놀론, 2-피롤리돈, 4-티아졸리돈, 피리딘-N-옥시드 및 퀴놀린-N-옥시드를 들 수 있다. 바람직하게는 "복소환기"는 1 이상의 원자가 질소, 황 또는 산소 중에서 선택되는 5 또는 6개의 원자를 포함하는 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 또는 불포화된 단환 또는 이환 고리로서, 다른 언급이 없다면 이것은 탄소 또는 질소 결합일 수 있으며, -CH₂-기는 임의로 -C(O)-에 의해 치환될 수 있고, 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있다. "복소환기"는 테트라히드로

푸릴, 피리딜, 피롤리디노닐, 모르폴리노, 이미다졸릴, 피페리디닐 또는 피롤리디닐인 것이 보다 바람직하다.

<21> "C₁₋₆알카노일옥시"의 일 예로는 아세톡시가 있다. "C₁₋₆알콕시카르보닐"의 예는 C₁₋₄알콕시카르보닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n- 및 t-부톡시카르보닐을 포함한다. "C₁₋₆알콕시"의 예는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다. "C₁₋₆ 알카노일아미노"의 예는 폼아미노, 아세트아미노 및 프로피오닐아미노를 포함한다. "C₁₋₆알킬 S(O)_a[a는 0~2임]"의 예는 C₁₋₄알킬설포닐, 메틸티오, 에틸티오, 메틸설피닐, 에틸설피닐, 메실 및 에틸설포닐을 포함한다. "C₁₋₆알킬S(O)_r[r은 1~2임]"의 예는 메틸설피닐, 에틸설피닐, 메실 및 에틸설포닐을 포함한다. "C₁₋₆알카노일"의 예는 C₁₋₄알카노일, 프로피오닐 및 아세틸을 포함한다. "N-C₁₋₆알킬아미노"의 예는 메틸아미노 및 에틸아미노를 포함한다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노"의 예는 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노를 포함한다. "C₂₋₆알케닐"의 예로는 비닐, 알릴 및 1-프로페닐이 있다. "C₂₋₆알킬닐"의 예로는 에틸닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐이 있다. "N-(C₁₋₆알킬)설파모일"의 예로는 N-(메틸)설파모일 및 N-(에틸)설파모일이 있다. "N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일의 예로는 N,N-(디메틸)설파모일 및 N-(메틸)-N-(에틸)설파모일이 있다. "N-(C₁₋₆알킬)카르바모일"의 예로는 N-(C₁₋₄알킬)카르바모일, 메틸아미노카르보닐 및 에틸아미노카르보닐이 있다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일"의 예로는 N,N-(C₁₋₄알킬)₂카르바모일, 디메틸아미노카르보닐 및 메틸에틸아미노카르보닐이 있다. "C₃₋₈시클로알킬"의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필 및 시클로헥실이 있다. "(복소환기)C₁₋₆알킬"의 예는 피리딜메틸, 3-모르폴리노프로필 및 2-피리미드-2-일에틸을 포함한다. "C₃₋₈시클로알킬C₁₋₆알킬"의 예로는 시클로프로필에틸, 시클로부틸메틸, 2-시클로프로필프로필 및 시클로헥실에틸이 있다.

<22> 본 발명의 화합물의 적절한 약학적 허용 염은, 예컨대 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가 염, 예컨대 무기산 또는 유기산(예, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산)과의 산 부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적절한 약학적 허용 염은 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 염 또는 마그네슘 염, 암모늄 염, 또는 생리적 허용 양이온을 제공하는 유기 염기와 염, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피레리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

<23> 화학식 I의 화합물은 사람이나 동물의 체내에서 분해되어 화학식 I의 화합물을 제공하는 전구약물 형태로 투여될 수 있다. 전구약물의 예로는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르를 들 수 있다.

<24> 카르복시기 또는 히드록시기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르는, 예컨대 사람 또는 동물의 체내에서 가수분해되어 모산 또는 모알코올을 생성하는 약학적 허용 에스테르이다. 카르복시의 경우 적절한 약학적 허용 에스테르는 C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르, C₃₋₈시클로알콕시카르보닐옥시C₁₋₆알킬 에스테르, 예컨대 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르, 예컨대 1-메톡시카르보닐옥시에틸을 포함하며, 본 발명의 화합물내 임의의 카르복시기에서 형성될 수 있다.

<25> 히드록시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르는 무기 에스테르, 예컨대 인산염 에스테르 및 α-아실옥시알킬 에테르 및 에스테르의 생체내 가수분해의 결과로서 분해되어 모 히드록시기를 제공하는 관련 화합물을 포함한다. α-아실옥시알킬 에테르의 예로는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시를 들 수 있다. 히드록시의 경우 생체내 가수분해성 에스테르 형성기는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐(알킬 카르보네이트 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일(카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸 중에서 선택할 수 있다. 벤조일 상의 치환기의 예로는 고리 질소 원자로부터 메틸렌기를 통해 벤조일 고리의 3- 또는 4-위치에 결합된 모르폴리노 및 피레라지노를 들 수 있다.

<26> 화학식 I의 일부 화합물은 키랄 중심 및/또는 기하 이성체 중심(E- 및 Z-이성체)을 보유할 수 있으며, 본 발명은 CDK 억제 활성을 보유하는 이러한 모든 광학 이성체, 부분입체이성체 및 기하 이성체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

<27> 본 발명은 CDK 억제 활성을 보유하는 화학식 I의 화합물의 임의의 모든 호변이성체에 관한 것이다.

- <28> 화학식 I의 특정 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태, 예컨대 수화형으로 존재할 수 있다. 본 발명은 CDK 억제 활성을 보유하는 이러한 모든 용매화 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- <29> R^1 , R^2 , p 및 q로 바람직한 것은 아래와 같다. 이러한 바람직한 구체에는 전술한, 또는 후술하는 정의, 청구범위 또는 실시형태 중 임의의 것과 적절한 곳에서 사용될 수 있다.
- <30> R^1 은 할로 또는 C_{1-2} 알킬인 것이 바람직하다.
- <31> R^1 은 플루오로, 클로로 또는 메틸인 것이 보다 바람직하다.
- <32> R^1 은 플루오로 또는 클로로인 것이 특히 바람직하다.
- <33> R^1 은 클로로인 것이 보다 바람직하다.
- <34> R^1 은 화학식 I의 아닐린의 아미노기에 대해 메타 또는 파라인 것이 바람직하다.
- <35> R^1 은 화학식 I의 아닐린의 아미노기에 대해 메타인 것이 보다 바람직하다.
- <36> p는 0~2인 것이 바람직하고; R^1 은 같거나 다를 수 있다.
- <37> p는 0 또는 1인 것이 보다 바람직하다.
- <38> 본 발명의 일 양상에서 p는 0인 것이 바람직하다.
- <39> 본 발명의 또 다른 양상에서 p는 1인 것이 바람직하다.
- <40> 본 발명의 또 다른 양상에서 p는 2인 것이 바람직하며; 이때 R^1 은 같거나 다를 수 있다.
- <41> R^2 는 설페모일 또는 B-E기인 것이 바람직하고, 이때
- <42> B는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고; 이때 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D에 의해 임의로 치환되며, 상기 복소환기는 질소가 G에서 선택되는 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 -NH- 부분을 함유하고;
- <43> E는 $-N(R^a)SO_2-$ 이고; 이때 R^a 는 수소이며;
- <44> D는 할로, 히드록시, G_1 -알콕시 또는 $N-(C_{1-6}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-6}알킬)_2아미노$ 중에서 독립적으로 선택되고;
- <45> G는 C_{1-4} 알킬이다.
- <46> R^2 는 설페모일 또는 B-E기인 것이 보다 바람직하고;
- <47> B는 D로 임의로 치환되며, 에틸, 프로필, 헥실, 알릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 벤질, 헥 에틸, 테트라히드로푸릴메틸, 피리딜에틸, 피롤리디노닐프로필, 모르폴리노프로필, 이미다졸릴프로필, 피페리디닐에틸, 피롤리디닐에틸(고리 질소 상에서 메틸에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되고;
- <48> E는 $-NHSO_2-$ 이고;
- <49> D는 플루오로, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 이소프로필아미노 및 디메틸아미노 중에서 독립적으로 선택된다.
- <50> R^2 는 설페모일, $N-(시클로프로필메틸)설페모일$, $N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설페모일$, $N-(2-메톡시에틸)설페모일$, $N-(2-피리드-2-일메틸)설페모일$, $N-(2-피페리딘-1-일메틸)설페모일$, $N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]설페모일$, $N-(2-이소프로필아미노에틸)설페모일$, $N-(2,2,2-트리플루오로에틸)설페모일$, $N-(3-메톡시프로필)설페모일$, $N-(3-에톡시프로필)설페모일$, $N-(3-이소프로폭시프로필)설페모일$, $N-(3-디메틸아미노프로필)설페모일$, $N-$

[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]설패모일, N-(3-모르폴리노프로필)설패모일, N-(3-이미다졸-1-일프로필)설패모일, N-(3-이소프로필아미노프로필)설패모일, N-(프로필)설패모일, N-(펜틸)설패모일, N-(알릴)설패모일, N-(시클로프로필)설패모일, N-(시클로부틸)설패모일, N-(3-메톡시벤질)설패모일, N-(4-플루오로벤질)설패모일, N-(펜에틸)설패모일, N-(4-히드록시펜에틸)설패모일 및 N-(4-메톡시펜에틸)설패모일 중에서 선택된다.

<51> 본 발명의 또 다른 양상에서, R^2 는 설패모일 또는 B-E기인 것이 바람직하고; 이때 B는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D로 임의로 치환되며, 상기 복소환기는 질소가 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 -NH- 부분을 함유하고;

<52> E는 $-N(R^a)SO_2-$ 또는 $-N(R^a)CO-$ 이고; 이때 R^a 는 수소이며;

<53> D는 할로, 히드록시, G_1 -알콕시 또는 N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노 중에서 독립적으로 선택되고;

<54> G는 C_{1-4} 알킬이다.

<55> 본 발명의 또 다른 양상에서, R^2 는 설패모일 또는 B-E기인 것이 보다 바람직하고; 이때 B는 에틸, 프로필, 펜틸, 2,2-디메틸프로필, 알릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 벤질, 펜에틸, 테트라히드로푸릴메틸, 피리딜에틸, 피롤리디노닐프로필, 모르폴리노프로필, 이미다졸릴프로필, 피페리디닐에틸, 피롤리디닐에틸 (고리 질소 원자 상에서 메틸에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되고;

<56> E는 $-NHSO_2-$ 또는 $-N(R^a)C(O)-$ 이고;

<57> D는 플루오로, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 이소프로필아미노 및 디메틸아미노 중에서 독립적으로 선택된다.

<58> 본 발명의 또 다른 양상에서, 구체적으로 R^2 는 설패모일, N-(시클로프로필메틸)설패모일, N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설패모일, N-(2-메톡시에틸)설패모일, N-(2-피리드-2-일메틸)설패모일, N-(2-피페리딘-1-일메틸)설패모일, N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]설패모일, N-(2-이소프로필아미노에틸)설패모일, N-(2,2,2-트리플루오로에틸)설패모일, N-(2-디메틸아미노에틸)설패모일, N-(3-메톡시프로필)설패모일, N-(3-에톡시프로필)설패모일, N-(3-이소프로폭시프로필)설패모일, N-(3-디메틸아미노프로필)설패모일, N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]설패모일, N-(3-모르폴리노프로필)설패모일, N-(3-이미다졸-1-일프로필)설패모일, N-(3-이소프로필아미노프로필)설패모일, N-(프로필)설패모일, N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)설패모일, N-(펜틸)설패모일, N-(알릴)설패모일, N-(시클로프로필)설패모일, N-(시클로부틸)설패모일, N-(3-메톡시벤질)설패모일, N-(4-플루오로벤질)설패모일, N-(펜에틸)설패모일, N-(4-히드록시펜에틸)설패모일, N-(4-메톡시펜에틸)설패모일 및 N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일 중에서 선택된다.

<59> R^2 는 화학식 I의 아닐린의 아미노기에 대해 메타 또는 파라인 것이 바람직하다.

<60> R^2 는 화학식 I의 아닐린의 아미노기에 대해 파라인 것이 보다 바람직하다.

<61> E는 $-NHSO_2-$ 인 것이 바람직하다.

<62> 본 발명의 또 다른 양상에서, E는 $-NHSO-$ 또는 $-N(R^a)C(O)-$ 인 것이 바람직하다.

<63> q는 0 또는 1인 것이 바람직하다.

<64> 본 발명의 일 양상에서 q는 0인 것이 바람직하다

<65> 본 발명의 또 다른 양상에서 q는 1인 것이 바람직하다.

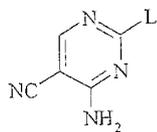
<66> 본 발명의 또 다른 양상에서 q는 2인 것이 바람직하고; R^2 는 같거나 다를 수 있다.

<67> $p + q = 1$ 또는 2인 것이 바람직하다.

- <68> $p + q = 1$ 인 것이 보다 바람직하다.
- <69> 따라서, 본 발명의 일 양상에서 본 발명은
- <70> R^1 은 할로 또는 C_{1-2} 알킬이고;
- <71> p 는 0~2이고; 이때 R^1 은 같거나 다를 수 있으며;
- <72> R^2 는 설파모일 또는 B-E기이고; 이때
- <73> B는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬 중에서 선택되고; 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 페닐 C_{1-6} 알킬 또는 (복소환기) C_{1-6} 알킬은 탄소 상에서 1 이상의 D에 의해 임의로 치환되며; 상기 복소환기는 질소가 G에서 선택되는 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 -NH- 부분을 함유하고;
- <74> E는 $-N(R^a)SO_2-$ 이고; 이때 R^a 는 수소이며;
- <75> D는 할로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노 중에서 독립적으로 선택되며;
- <76> G는 C_{1-4} 알킬이고;
- <77> q 는 0 또는 1이고; $p + q = 1$ 또는 2인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.
- <78> 따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서 본 발명은
- <79> R^1 은 플루오로, 클로로 또는 메틸이고;
- <80> p 는 0 또는 1이고;
- <81> R^2 는 설파모일 또는 B-E기이고; 이때
- <82> B는 D에 의해 임의로 치환되고, 에틸, 프로필, 펜틸, 알릴, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, 벤질, 펜에틸, 테트라히드로푸릴메틸, 피리딜에틸, 피롤리디노닐프로필, 모르폴리노프로필, 이미다졸릴프로필, 피페리디닐에틸, 피롤리디닐에틸(고리 질소 상에서 메틸에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되며,
- <83> E는 $-NHSO_2-$ 이고;
- <84> D는 플루오로, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 이소프로필아미노 및 디메틸아미노 중에서 독립적으로 선택되고;
- <85> q 는 0 또는 1이고; $p + q = 1$ 또는 2인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.
- <86> 따라서, 본 발명의 또 다른 양상에 있어서 본 발명은
- <87> p 는 0이고;
- <88> R^2 는 설파모일, N-(시클로프로필메틸)설파모일, N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설파모일, N-(2-메톡시에틸)설파모일, N-(2-피리드-2-일에틸)설파모일, N-(2-피페리딘-1-일에틸)설파모일, N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]설파모일, N-(2-이소프로필아미노에틸)설파모일, N-(2,2,2-트리플루오로에틸)설파모일, N-(3-메톡시프로필)설파모일, N-(3-에톡시프로필)설파모일, N-(3-이소프로폭시프로필)설파모일, N-(3-디메틸아미노프로필)설파모일, N-[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]설파모일, N-(3-모르폴리노프로필)설파모일, N-(3-이미다졸-1-일프로필)설파모일, N-(3-이소프로필아미노프로필)설파모일, N-(프로필)설파모일, N-(펜틸)설파모일, N-(알릴)설파모일, N-(시클로프로필)설파모일, N-(시클로부틸)설파모일, N-(3-메톡시벤질)설파모일, N-(4-플루오로벤질)설파모일, N-(펜에틸)설파모일, N-(4-히드록시펜에틸)설파모일 및 N-(4-메톡시펜에틸)설파모일 중에서 선택되고;
- <89> q 는 1인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.

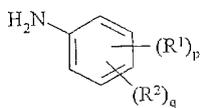
- <90> 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 실시예 1~27 중 어느 하나, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.
- <91> 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 실시예 1~31 중 어느 하나, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.
- <92> 본 발명의 또 다른 양상에서, 화학식 I의 바람직한 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르는
- <93> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-메톡시에틸)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <94> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <95> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(4-플루오로벤질)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <96> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-메톡시프로필)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <97> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(시클로프로필)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <98> 4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-알릴설파모일)아닐리노]피리미딘;
- <99> 4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-프로필설파모일)아닐리노]피리미딘;
- <100> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-이소프로필아미노에틸)설파모일]아닐리노}피리미딘;
- <101> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-이소프로필아미노프로필)설파모일]아닐리노}피리미딘; 및
- <102> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-피페리디노에틸)설파모일]아닐리노}피리미딘이다.
- <103> 본 발명의 바람직한 양상은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염에 관한 것들이다.
- <104> 본 발명의 또 다른 바람직한 양상은 하기 반응 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 제조 방법을 제공한다.
- <105> (a) 하기 화학식 II의 피리미딘과 하기 화학식 III의 아닐린을 반응시키는 단계;
- <106> (b) 하기 화학식 IV의 피리미딘과 암모니아를 반응시키는 단계; 또는
- <107> (c) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VI의 화합물을 반응시키는 단계;
- <108> (d) 하기 화학식 V의 화합물과 하기 화학식 VII의 화합물을 반응시키는 단계;
- <109> (e) 하기 화학식 VIII의 피리미딘과 하기 화학식 IX의 아민을 반응시키는 단계; 및 그 후에 필요에 따라
- <110> (i) 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환시키는 단계;
- <111> (ii) 임의의 보호기를 제거하는 단계;
- <112> (iii) 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 형성하는 단계.

화학식 II



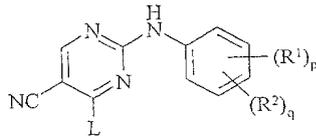
<113>

화학식 III



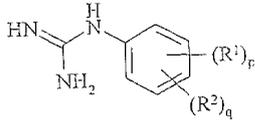
<114>

화학식 IV



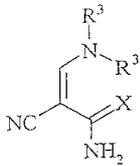
<115>

화학식 V



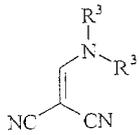
<116>

화학식 VI



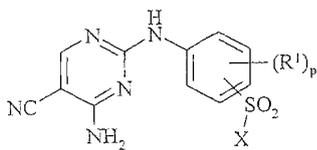
<117>

화학식 VII



<118>

화학식 VIII



<119>

화학식 IX

<120> B-NH₂

<121> 상기 식에서, R¹, R², p 및 q는 다른 언급이 없다면 화학식 I에서 정의한 바와 같으며, L은 치환가능한 기이고, X는 O 또는 S이고, R³는 C₁₋₆알킬이고, R²는 설포모일 또는 B-E기이고, E는 -NHSO₂-이다.

<122> L은 치환가능한 기이며, L로 바람직한 것의 예로는 할로게노 또는 설포닐옥시 기, 예컨대 클로로, 브로모, 메탄 설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기가 있다.

<123> X는 치환가능한 기이며, X로 적절한 것의 예로는 할로게노기, 예컨대 플루오로, 클로로 또는 브로모 기가 있다. X는 플루오로인 것이 바람직하다.

<124> 상기 반응에 대한 구체적인 반응 조건은 아래와 같다.

<125> (a) 및 (b) 단계

<126> 화학식 II의 피리미딘, 화학식 III의 아닐린, 화학식 IV의 피리미딘 및 암모니아는 하기 조건에서 함께 반응시킬 수 있다.

<127> (i) 적절한 용매, 예컨대 케톤(예, 아세톤) 또는 알코올(예, 에탄올 또는 부탄올) 또는 방향족 탄화수소(예, 톨루엔 또는 N-메틸 피롤리딘)의 존재하에, 경우에 따라서는 적절한 산, 예컨대 무기산(예, 염산 또는 황산), 또는 유기산(예, 아세트산 또는 포름산)(또는 적절한 루이스산)의 존재하에 0℃~환류 온도에서, 바람직하게는 환류 온도에서; 또는

<128> (ii) 표준 부흐발트 조건(참조 문헌의 예: *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 및 6066)하에서, 예컨대 팔라듐 아세테이트의 존재하에 적절한 염기, 예컨대 무기 염기(예, 탄산세슘) 또는 유기 염기(예, 칼륨-t-부톡시드)를 포함하는 적절한 용매, 예컨대 방향족 용매(예, 톨루엔, 벤젠 또는 자일렌) 중에서 적절한 리간드, 예컨대 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸의 존재하에 25~80℃의 온도에서.

<129> 화학식 II 및 IV의 피리미딘과 화학식 III의 아닐린은 시판되는 화합물이거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조된다.

<130> (c) 및 (d) 단계

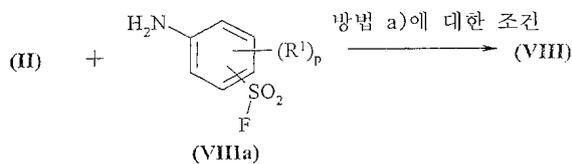
<131> 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물은 적절한 용매, 예컨대 N-메틸피롤리딘 또는 부탄올 중에서 100~200℃의 온도에서, 바람직하게는 150~170℃의 온도에서 함께 반응시킨다. 이 반응은 적절한 염기, 예컨대 나트륨 메톡시드 또는 탄산칼륨의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

<132> 화학식 V 및 VI의 화합물은 시판되는 화합물이거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조된다.

<133> (e) 단계

<134> 화학식 VIII의 화합물과 화학식 IX의 화합물은 염기, 예컨대 무기 염기(예, 탄산세슘)의 존재하에 불활성 용매(예, 톨루엔 또는 테트라히드로푸란)의 존재하에, 또는 유기 염기, 예컨대 과량의 화학식 IX의 화합물의 존재하에 25~80℃의 온도에서 함께 반응시킬 수 있다.

<135> X가 플루오린인 화학식 VIII의 화합물은 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다.



<136> 화학식 VIIIa 및 IX의 화합물은 시판되는 화합물이거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조된다.

<138> 본 발명의 화합물의 각종 고리 치환기 중 일부는 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나, 또는 전술한 방법 전 또는 직후에 통상의 작용기 변형에 의해 생성될 수 있으며, 이러한 것들은 본 발명의 방법의 양상에 속하는 것이다. 이러한 반응 및 변형의 예로는 방향족 치환 반응에 의한 치환기의 도입, 치환기의 환원, 치환기의 알킬화 및 치환기의 산화가 있다. 이러한 방법을 위한 시약과 반응 조건은 화학분야에 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 구체적 예로는 진한 질산을 사용하는 니트로기의 도입, 예컨대 프리델 크래프트 조건하에 아실 할라이드 및 루이스산(예, 삼염화알루미늄)을 사용하는 아실기의 도입, 프리델 크래프트 조건하에 아실 할라이드 및 루이스산(예, 삼염화알루미늄)을 사용하는 알킬기의 도입, 및 할로게노기의 도입을 들 수 있다. 변형의 구체적 예로는, 예컨대 니켈 촉매를 사용한 촉매적 수소화 또는 염산의 존재하에 철의 가열 처리에 의한 니트로기의 아미노기로의 환원, 알킬티오의 알킬설피닐 또는 알킬설폰닐로의 산화를 들 수 있다.

<139> 또, 본 명세서에서 언급한 반응의 일부에서는 화합물 내의 임의의 민감성 기를 보호하는 것이 바람직하고 필요한 경우가 있다. 보호가 필요하거나 바람직한 경우와 적절한 보호 방법의 예들은 당업자가 주지하고 있는 사항이다. 통상의 보호기는 표준 방식에 따라 사용할 수 있다(T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991 참조). 따라서, 반응물질이 아미노, 카르복시 또는 히드록시 기와 같은 기를 포함하는 경우, 전술한 반응 중 일부에서는 상기 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

<140> 아미노기 또는 알킬아미노기에 적절한 보호기의 예로는 아실기, 예컨대 아세틸과 같은 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 예컨대 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 또는 t-부톡시카르보닐기, 아릴메톡시카르보닐기, 예컨대

벤질옥시카르보닐기, 또는 아로일기, 예컨대 벤조일기가 있다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 물론 사용되는 보호기에 따라 달라진다. 따라서, 예컨대 알카노일기 또는 알콕시카르보닐기와 같은 아실기 또는 아로일기는, 예컨대 알칼리 금속 수산화물(예, 수산화리튬 또는 수산화나트륨)과 같은 적절한 염기를 사용하여 가수분해에 의해 제거할 수 있다. 또는, t-부톡시카르보닐기와 같은 아실기는, 예컨대 염산, 황산 또는 인산, 또는 트리플루오로아세트산과 같은 적절한 산을 사용하는 처리에 의해 제거할 수 있고, 벤질옥시카르보닐기와 같은 아릴메톡시카르보닐기는, 예컨대 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해, 또는 루이스산[예, 보론 트리(트리플루오로아세테이트)]을 사용한 처리에 의해 제거할 수 있다. 1차 아미노기에 대한 적절한 다른 보호기의 예로는 알킬아민(예, 디메틸아미노프로필아민) 또는 히드라진을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있는 프탈로일기가 있다.

<141> 히드록시기에 대한 적절한 보호기의 예로는 아실기, 예컨대 알카노일기(예, 아세틸기), 아로일기, 예컨대 벤조일기, 또는 아릴메틸기, 예컨대 벤질기가 있다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 물론 사용된 보호기에 따라 달라진다. 따라서, 아실기(예, 알카노일) 또는 아로일기는 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬 또는 수산화나트륨과 같은 적절한 염기를 사용한 가수분해에 의해 제거할 수 있다. 또는, 벤질기와 같은 아릴메틸기는, 예컨대 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거할 수 있다.

<142> 카르복시기의 경우 적절한 보호기의 예로는 에스테르화기, 예컨대 수산화나트륨과 같은 염기를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있는 메틸기 또는 에틸기, 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있는 t-부틸기, 또는 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질기가 있다.

<143> 보호기는 화학분야에 주지된 통상의 기법을 이용하여 합성의 임의의 편리한 단계에서 제거할 수 있다.

<144> 전술한 바와 같이, 본 발명에서 정의된 화합물은 이 화합물의 CDK 억제 활성으로부터 유래되는 것으로 생각되는 항암 활성과 같은 항-세포 증식 활성을 보유한다. 이러한 특성들은, 예컨대 후술하는 방법을 이용하여 평가할 수 있다.

<145> **분석**

<146> 하기 약어를 사용하였다.

<147> HEPES는 N-[2-히드록시에틸]피페라진-N'-[2-에탄설폰산]이다.

<148> DTT는 디티오프로판올이다.

<149> PMSF는 페닐메틸설포닐 플루오라이드이다.

<150> [γ -33-P]-아데노신 트리포스페이트가 테스트 기질(GST-망막아세포종 단백질; GST-Rb)로 혼입된 양을 측정하기 위해 신틸레이션 프록시미터 분석(SPA - 아마삼에서 입수)을 이용하여 96웰 포맷에서 시험관내 키나제 분석으로 화합물들을 테스트하였다. 각 웰에 테스트할 화합물(농도를 보정하기 위해 DMSO 및 물에 희석시킴)을 넣고, 대조군 웰에는 억제제 대조군으로서 로스코비틴, 또는 양성 대조군으로서 DMSO를 넣었다.

<151> 항온처리 완충액 25 μ l 중에 희석시킨 약 0.2 μ l의 CDK2/사이클린 E 부분 정제 효소(효소 활성을 기준으로 한 양)를 각 웰에 첨가한 후, GST-Rb/ATP/ATP33 혼합물(항온처리 완충액 중에 0.5 μ g GST-Rb, 0.2 μ M ATP 및 0.14 μ Ci [γ -33-P]-아데노신 트리포스페이트를 함유함) 20 μ l를 첨가하고, 형성된 혼합물을 약하게 진탕시킨 후 실온에서 60분간 항온처리하였다.

<152> 그 후 각 웰에, 단백질 A-PVT SPA 비이드(아머삼) 0.8 mg/웰, 항-글루타티온 트랜스퍼라제 20 pM/웰, 토끼 IgG (몰리쿨러 프로브즈에서 입수), 61 mM EDTA 및 0.05% 나트륨 아지드를 함유하는 50 mM HEPES pH 7.5를 포함하는 종결 용액 150 μ l를 첨가하였다.

<153> 플레이트를 탑실-S 플레이트 실러로 밀폐시키고, 2시간 동안 방치한 다음 2500 rpm, 1124 x g에서 5분간 스핀하였다. 탑카운트 상에서 웰당 30초씩 플레이트를 판독하였다.

<154> 효소와 기질 혼합물을 희석시키기 위해 사용된 항온처리 완충액은 50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 100 μ M 나트륨 바나데이트, 100 μ M NaF, 10 mM 나트륨 글리세로포스페이트, BSA(최종 1 mg/ml)를 포함하였다.

<155> **테스트 기질**

<156> 이 분석에서는 망막아세포종 단백질(*Science* 1987 Mar 13;235(4794):1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong

F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.)의 일부만을 사용하여 GST 태그에 융합시켰다. 아미노산 379-928을 암호화하는 망막아세포종 유전자(망막아세포종 플라스미드 ATCC pLRbRNL로부터 입수)의 PCR을 수행하고, 그 서열을 pGEX 2T 융합 벡터[Smith D.B. 및 Johnson, K.S. *Gene* 67, 31(1998)]로 클로닝하였다. 이 벡터는 유도성 발현을 위한 tac 프로모터, 임의의 이.콜리 숙주에서 사용하기 위한 내부 lac I^q 유전자 및 아미노산 792-928을 증폭시키는 데 사용되는 트롬빈 절단을 위한 암호화 영역(파마시아 바이오테크에서 입수)을 포함하였다. 이 서열을 다시 pGEX 2T로 클로닝하였다.

<157> 이렇게 얻은 망막아세포종 792-928 서열을 표준 유도성 발현 기법을 이용하여 이.콜리[BL21(DE3) pLysS 세포]에서 발현시키고 아래와 같이 정제하였다.

<158> 이.콜리 페이스트를 NETN 완충액(50 mM Tris pH 7.5, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.5% v/v NP-40, 1 mM PMSF, 1 μg/ml 루펩틴, 1 μg/ml 아프로티닌 및 1 μg/ml 펩스타틴) 10 ml/g에 재현탁시키고, 100 ml 균질물당 45초씩 2회 초음파처리하였다. 원심분리 후 상청액을 10 ml 글루타티온 세파로스 컬럼(영국 허츠 소재의 파마시아 바이오테크)에 로딩하고, NETN 완충액으로 세척하였다. 키나제 완충액(50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 μg/ml 루펩틴, 1 μg/ml 아프로티닌 및 1 μg/ml 펩스타틴)으로 세척한 후, 키나제 완충액 중의 50 mM 환원 글루타티온으로 단백질을 용출시켰다. GST-Rb(792-927)을 포함하는 분획을 모아서 키나제 완충액에 대해 밤새 투석하였다. 최종 생성물은 8~16% 트리스-글리신 겔(미국 샌디애고 소재의 노벡스)을 사용하여 나트륨 도데카 설페이트(SDS) PAGE(폴리아크릴아미드 겔)에 의해 분석하였다.

<159> **CDK2 및 사이클린 E**

<160> HeLa 세포 및 주형으로서 활성화된 T 세포 mRNA를 사용하여 역전사효소-PCR에 의해 CDK2 및 사이클린 E의 오픈 리딩 프레임을 분리하고, 곤충 발현 벡터 pVL1393(인비트로젠으로부터 입수, 1995 카탈로그 번호: V1392-20)으로 클로닝하였다. 이어서 곤충 SF21 세포계(폴 아미 워의 난소 조직 유래의 스포도테라 프루기페르다 세포 - 시판됨)에서 CDK2와 사이클린 E를 이중발현시켰다(표준 바이러스 배컬로골드 동시감염 기법 이용).

<161> **사이클린 E/CDK2의 생산 예**

<162> 하기 실시예는 사이클린 E 및 CDK2의 각각의 바이러스에 대해 MOI 3으로 이중감염시킨 SF21 세포(TC 100 + 10% FBS(TCS) + 0.2% 플루로닉 중)에서 사이클린 E/CDK2를 생산하는 것에 대한 상세한 설명을 제공한다.

<163> 롤러 병 배양액 중에서 2.33 x 10⁶ 세포/ml로 증식시킨 SF21 세포를 사용하여 0.2 x 10⁶ 세포/ml의 농도로 10 x 500 ml 롤러 병을 접종하였다. 롤러 병은 28°C에서 롤러 리그 상에서 항온처리하였다.

<164> 3일(72시간) 후 세포의 수를 세었더니 2개 병의 평균이 1.86 x 10⁶ 세포/ml(99% 생존)인 것으로 확인되었다. 그 후 배양액을 각 바이러스에 대해 MOI 3이 되도록 두가지 바이러스로 감염시켰다.

<165> 배양액에 첨가하기 전에 바이러스를 함께 혼합하였고, 배양액은 다시 28°C 롤러 리그로 옮겼다.

<166> 감염시킨지 2일(48시간) 후 배양액 5 리터를 회수하였다. 회수시 총 세포수는 1.58 x 10⁶ 세포/ml(99% 생존)이었다. 250 ml 분액으로 헤라우스 옴니퓨지 2.0 RS에서, 4°C, 2500 rpm으로 30분간 스핀하였다. 상청액은 버렸다.

<167> **Cdk2 및 사이클린 E의 부분 동시 정제**

<168> Sf21 세포를 용해 완충액(50 mM Tris pH 8.2, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM 글리세로포스페이트, 0.1 mM 나트륨 오르토바나테이트, 0.1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1 μg/ml 루펩틴 및 1 μg/ml 아프로티닌)에 재현탁시키고, 10 ml 다운스 균질기에서 2분간 균질화하였다. 원심분리 후, 상청액을 포로스 HQ/M 1.4/100 음이온 교환 컬럼(영국 허트포드 소재의 PE 바이오시스템즈)에 로딩하였다. Cdk2 및 사이클린 E는 0~1 M NaCl 농도 구배(프로테아제 억제제를 제외한 용해 완충액에서 런닝)에서 시작하여 20배 이상의 컬럼 부피를 사용하여 동시 용출시켰다. 동시 용출물은 항-Cdk2 및 항-사이클린 E 항체(미국 캘리포니아주 소재의 산타 크루즈 바이오테크날러지) 둘다를 사용하여 웨스턴 블롯으로 확인하였다.

<169> 이와 유사하게, CDK4 및 CDK6의 억제제를 평가하기 위해 고안된 분석을 구축할 수 있다. CDK2(EMBL 등록 번호: X62071)를 사이클린 A 또는 사이클린 E(EMBL 등록 번호: M73812 참조)와 함께 사용할 수 있으며, 이러한 분석에 대한 더 상세한 내용은 PCT 국제 공보 W099/21845에 포함되어 있고, 이 공보의 관련 생화학 및 생물학적 평가

색션은 본원에서 참고로 인용한다.

- <170> 화학식 I의 화합물의 약학적 특성은 구조적 변화에 따라 달라지지만, 일반적으로 화학식 I의 화합물이 보유한 활성은 250 μM ~1 nM 범위의 IC_{50} 농도 또는 용량에서 입증될 수 있다.
- <171> 시험관내 분석에서 테스트할 때 실시예 21의 CDK2 억제 활성은 $\text{IC}_{50} = 0.033 \mu\text{M}$ 인 것으로 측정되었고, 실시예 23의 경우에는 $\text{IC}_{50} = 0.017 \mu\text{M}$ 인 것으로 측정되었다.
- <172> 본 발명의 화합물의 생체내 활성은 표준 기법에 의해, 예컨대 세포 성장의 억제를 측정하고 세포독성을 평가함으로써 평가할 수 있다.
- <173> 세포 성장의 억제는 설포로다민 B(SRB)로 세포를 염색하여 측정할 수 있는데, 설포로다민 B는 단백질을 염색하는 형광 염료이기 때문에 웰에서 단백질(즉, 세포)의 양을 측정할 수 있다(Boyd, M.R.(1989)의 문헌[Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac. Oncol.* 10:1-12] 참조). 따라서, 아래의 상세한 설명은 세포 성장의 억제를 측정하는 것에 관한 것이다.
- <174> 96웰 플레이트에 100 ml 부피의 적절한 배지 중에 세포를 플레이팅하였다. 배지는 MCF-7, SK-UT-1B 및 SK-UT-1의 경우 돌베코 변형 이글 배지였다. 세포가 밤새 부착되도록 한 다음, 최대 농도 1%의 DMSO(v/v) 중의 다양한 농도로 억제제 화합물을 첨가하였다. 대조군 플레이트를 분석하여 첨가하기 전의 세포에 대한 값을 얻었다. 세포는 37°C, 5% CO_2 에서 3일간 배양하였다.
- <175> 배양 3일째 저녁에 플레이트에 최종 농도가 16%(v/v)가 되도록 TCA를 첨가하였다. 그 후 플레이트를 4°C에서 1시간 동안 항온처리하고, 상청액을 제거한 후 플레이트는 수돗물로 세척하였다. 건조시킨 후, SRB 염료(1% 아세트산 중의 0.4% SRB) 100 ml를 37°C에서 30분간 첨가하였다. 과량의 SRB를 제거하고 플레이트를 1% 아세트산에서 세척하였다. 단백질에 결합된 SRB를 10 mM Tris pH 7.5에 가용화시키고, 실온에서 30분간 진탕시켰다. 540 nm에서 OD를 판독하고, 억제제 농도 대 흡광도의 세미로그 플롯으로부터 성장을 50% 억제하는 억제제의 농도를 측정하였다. 흡광도를, 실험 시작시 세포를 플레이팅하였을 때 측정된 흡광도 이하로 낮추는 화합물의 농도가 독성값을 산출하였다.
- <176> SRB 분석에서 테스트시 본 발명의 화합물의 일반적인 IC_{50} 값은 1 mM~1 nM이다.
- <177> 본 발명의 또 다른 양상에 의하면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 피리미딘 유도체, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르와 약학적 허용 희석제 또는 담체를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <178> 이 조성물은 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 정제나 캡슐, 비경구 주사(예, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입)에 적합한 형태, 예컨대 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전, 국소 투여에 적합한 형태, 예컨대 연고나 크림, 또는 좌약과 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.
- <179> 일반적으로 상기 조성물은 통상의 부형제를 사용하여 통상의 방식으로 제조할 수 있다.
- <180> 본 발명의 화학식 I의 화합물은 온혈 동물에게, 동물의 체적 1 m²당 5~5000 mg의 범위에 속하도록, 즉 대략 0.1~100 mg/kg의 단위 투여량으로 투여되며, 이는 보통 치료적 유효량이 된다. 정제 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 통상, 예컨대 1~250 mg의 활성 성분을 포함한다. 1일 투여량은 1~50 mg/kg이 되도록 하는 것이 바람직하다. 그러나, 치료 대상 숙주, 특정 투여 경로 및 치료할 병의 심각도에 따라 1일 투여량은 달라지는 것이 당연하다. 따라서, 최적 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하고 있는 의사가 결정할 수 있다.
- <181> 본 발명의 또 다른 양상에 의하면, 본 발명은 사람 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.
- <182> 본 발명자들은 본 발명에서 정의된 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르가 유효한 세포 주기 억제제(항-세포 증식제)라는 사실을 발견하였는데, 이러한 특성은 이 화합물의 CDK 억제 특성으로부터 기인된 것으로 생각된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 전적으로 또는 부분적으로 CDK 효소에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 증상을 치료하는 데 유용할 것으로 예측된다. 즉, 이 화합물은 상기 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게서 CDK 억제 효과를 유발하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 CDK 효소를 억제하는 것을 특징으로 하는, 악성 세포의 증식을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 즉, 이 화합물은 전적으로 또는 부분적으로 CDK 억제에 의해 매개되는 항-증식 효과를 유발하는 데 사용될 수 있다. CDK는 수많은 일반적인 인

간 암, 예컨대 백혈병 및 유방암, 폐암, 결장암, 직장암, 위암, 전립선암, 방광암, 췌장암 및 난소암에 연루되어 있기 때문에 본 발명의 이러한 화합물은 광범위한 항암 활성을 보유할 것으로 예측된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 상기 암들에 대해 항암 활성을 보유할 것으로 예측된다. 또한, 본 발명의 화합물은 일련의 백혈병, 림프계 악성종양 및 고형암, 예컨대 간, 신장, 전립선 및 췌장과 같은 조직의 암종 및 육종에 대해 작용하는 활성을 보유할 것으로 예측된다. 구체적으로 본 발명의 이러한 화합물은, 예컨대 결장, 유방, 전립선, 폐 및 피부의 원발성 및 재발성 고형 종양의 성장을 유리하게 늦출 것으로 예측된다. 보다 구체적으로, 본 발명의 이러한 화합물들, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르는 CDK와 관련된 원발성 및 재발성 고형 종양, 특히 그 성장 및 확산이 CDK에 크게 의존하는 종양, 예컨대 직장, 유방, 전립선, 폐, 외음부 및 피부의 특정 종양의 성장을 억제할 것으로 예측된다.

<183> 또한, 본 발명의 화합물은 백혈병, 섬유증식성 및 분화성 질병, 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 아테롬, 아테롬성경화증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 및 만성 염증, 골 질환 및 망막 혈관 증식과 관련된 안 질환을 비롯하여 기타의 광범위한 질환 상태에 있어서 다른 세포 증식 질환에 대해 작용하는 활성을 보유할 것으로 예측된다.

<184> 따라서, 본 발명의 이러한 양상에 의하면, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르, 및 사람을 비롯한 온혈 동물에서 세포 주기 억제(항-세포 증식) 효과를 유발하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에 전술한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 사용하는 용도를 제공한다. 구체적으로, 억제 효과는 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6, 특히 CDK2의 억제에 의해 S 단계로의 진입 또는 진행을 막음으로써 유발된다.

<185> 따라서, 본 발명의 또 다른 양상에 의하면, 본 발명은 암(고형 종양 및 백혈병), 섬유증식성 및 분화성 질병, 건선, 류머티스성 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신장병증, 아테롬, 아테롬성경화증, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 및 만성 염증, 골 질환 및 망막 혈관 증식과 관련된 안 질환의 치료, 구체적으로 암의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.

<186> 본 발명의 또 다른 특징에 의하면, 본 발명은 전술한 화합물의 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 사람을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 동물에서 세포 주기 억제(항-세포 증식) 효과를 유발하기 위한 방법을 제공한다. 구체적으로, 억제 효과는 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6, 특히 CDK2의 억제에 의해 S 단계로의 진입 또는 진행을 막음으로써 유발된다.

<187> 본 발명의 또 다른 특징에 의하면, 본 발명은 전술한 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 사람을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 동물에서 세포 주기 억제(항-세포 증식) 효과를 유발하기 위한 방법을 제공한다. 구체적으로, 억제 효과는 CDK2, CDK4 및/또는 CDK6, 특히 CDK2의 억제에 의해 S 단계로의 진입 또는 진행을 막음으로써 유발된다.

<188> 본 발명의 또 다른 특징에 의하면, 본 발명은 전술한 화합물, 또는 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 유효량을 상기 치료를 필요로 하는 사람을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 동물에서의 암의 치료 방법을 제공한다.

<189> 전술한 바와 같이, 특정 세포-증식 질환의 치료 또는 예방적 처치에 요구되는 투여량의 크기는 물론 치료 대상 숙주, 투여 경로 및 치료할 병의 심각도에 따라 달라진다. 단위 투여량은, 예컨대 1~100 mg/kg이고, 바람직하게는 1~50 mg/kg이다.

<190> 전술한 CDK 억제 활성은 단독 치료법으로 이용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물 외에도 1 이상의 다른 성분 및/또는 치료제와 함께 이용될 수도 있다. 이러한 병행 치료는 치료제의 개개의 성분들을 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여함으로써 수행될 수 있다. 의학 종양학 분야에서는 암 환자 개개인을 치료하기 위해 상이한 형태의 치료법을 복합적으로 적용하는 것이 일반적이다. 의학 종양학 분야에서는, 전술한 세포 주기 억제 치료 외에도 상기 병행 치료법의 다른 구성요소(들)로서 수술, 방사선요법 또는 화학요법이 있다. 화학요법은 하기 3가지 주요 치료제 모두를 포함한다.

<191> (i) 전술한 것과 같거나 상이한 메카니즘에 의해 작용하는 기타의 세포 주기 억제제;

<192> (ii) 세포증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐(예, 테목시펜, 토레미펜, 라록시펜, 드물록시펜, 요오독시펜), 프로게스토겐(예, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예, 아나스트로졸, 레트라졸, 보라졸, 엑세메스탄), 항프로게스토겐, 항안드로겐(예, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 시프로테론 아세테이트), LHRH

작동제 및 길항제(예, 고세레린 아세테이트, 루프롤리드), 테스토스테론 5 α -디히드로리터타제의 억제제(예, 피나스테라이드), 항-침입제(예, 마리마스타트와 같은 메탈로프로티나제 억제제 및 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제) 및 성장 인자 기능의 억제제(성장 인자의 예: 혈소판 유래 성장 인자 및 간세포 성장 인자; 성장 인자 억제제의 예: 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제); 및

- <193> (iii) 의학 종양학에서 사용되는 항증식 약물/항종양 약물 및 이의 조합물, 예컨대 항대사물질(예, 메토트렉세이트와 같은 항엽산제, 5-플루오로우라실과 같은 플루오로피리미딘, 푸린 및 아데노신 유사체, 시토신 아라비노사이드); 항종양 항생제(예, 독소루비신과 같은 안트라사이클린, 다우노마이신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신); 백금 유도체(예, 시스플라틴, 카르보플라틴); 알킬화제(예, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부셀판, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아스, 티오테파); 항유사분열제(예, 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드 및 택솔, 텍소테레와 같은 텍소이드); 토포이소머라제 억제제(예, 에토포사이드 및 테니포사이드와 같은 에피도도필로톡신, 암사크린, 토포테칸). 본 발명의 이러한 양상에 의하면, 본 발명은 암의 병행 치료를 위해 진술한 화학식 I의 화합물 및 진술한 추가의 항-종양 성분을 포함하는 약학 생성물을 제공한다.
- <194> 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용 염은 치료 의약에서의 용도 외에도, 신규 치료제 탐색의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스와 같은 실험 동물에서 세포 주기 활성의 억제제 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체 테스트 시스템의 개발 및 표준화에서의 약학적 도구로서 유용하다.
- <195> 진술한 기타의 약학 조성물, 공정, 방법, 용도 및 약제 제조 특징에서는, 진술한 본 발명의 화합물의 다른 바람직한 구체에도 적용된다.

실시예

- <196> 이하에서는 본 발명을 하기의 비제한적인 실시예에 의해 설명한다. 다른 언급이 없다면
- <197> (i) 온도는 셀시우스 도(°C)로 나타내고, 조작은 실온 또는 상온, 즉 18~25°C의 온도에서 수행하였다.
- <198> (ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매의 증발은 회전 증발기를 사용하여 감압(600~4000 파스칼; 4.5~30 mmHg)하에 욕 온도 60°C 이하에서 수행하였다.
- <199> (iii) 크로마토그래피란 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피를 말하며; 얇은 막 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 플레이트 상에서 수행하였다.
- <200> (iv) 일반적으로 반응 방법 후에 TLC를 수행하였고, 반응 시간은 단지 예로 든 것에 불과하다.
- <201> (v) 최종 생성물은 양성자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼 및/또는 질량 스펙트럼 데이터를 가졌다.
- <202> (vi) 수율은 단지 예를 든 것으로서, 반드시 성실하게 공정을 수행하여 얻을 수 있는 값은 아니며, 보다 많은 물질이 필요할 경우 재조를 반복하였다.
- <203> (vii) 제시한 NMR 데이터는 주요 진단 양성자에 대한 델타값의 형태로 나타낸 것이며, 다른 언급이 없다면 용매로서 퍼듀트리오 디메틸 설펝시드(DMSO-d₆)를 사용하여 300 MHz에서 측정된 값을, 내부 표준으로서 사용한 테트라메틸실란(TMS)에 대해 백만부당 해당 부(ppm)로 나타낸 것이다.
- <204> (viii) 화학 기호는 통상적인 의미를 가지며, SI 단위 및 기호를 사용하였다.
- <205> (ix) 용매 비율은 부피:부피(v/v)로 나타내었다.
- <206> (x) 질량 스펙트럼은 직접 노출 프로브를 사용하여 화학적 이온화(CI) 방식으로 70 전자 볼트의 전자 에너지로 수행하였으며, 이때 표시된 이온화는 전자 충격(EI), 빠른 원자 충격(FAB) 또는 전자분무(ESP)에 의해 실시되었고, m/z에 대한 값을 기재하였다. 일반적으로 모질량을 나타내는 이온만을 기록하였다.
- <207> (xi) 다른 언급이 없다면 비대칭적으로 치환된 탄소 및/또는 황 원자를 포함하는 화합물은 분해하지 않았다.
- <208> (xii) 합성이 이전 실시예에 기술된 것과 유사하다고 설명한 경우, 사용된 양은 이전 실시예에서 사용된 양과 밀리몰 비율의 등가이다.
- <209> (xvi) 하기 약어를 사용하였다.

- <210> NMP 1-메틸-2-피롤리돈; 및
- <211> DMSO 디메틸설폭사이드
- <212> **실시예 1**
- <213> 4-아미노-5-시아노-2-(4-설파모일아닐리노)피리미딘
- <214> NMP(2 ml) 중의 4-아미노-2-클로로-5-시아노피리미딘(0.5 g, 3.24 mmol) 및 4-설파모일아닐린(0.58 g, 3.4 mmol)의 용액을 80℃에서 20시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고 물로 희석시켰다. 형성된 침전물을 여과에 의해 모아서, 물로 세척하고 진공하 60℃에서 건조시켜서 표제 화합물(889 mg, 95%)을 얻었다. NMR: 7.08(s,2H), 7.60(s,2H), 7.67(d,2H), 7.95(d,2H), 8.40(s,1H), 10.03(s,1H); m/z 291(MH)⁺.
- <215> **실시예 2**
- <216> 4-아미노-5-시아노-2{4-[N-(3-디메틸아미노프로필)설파모일]아닐리노}피리미딘
- <217> 3-디메틸아미노프로필아민(3 ml)을 4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘(방법1; 250 mg, 0.853 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 90℃에서 45분간 가열한 후 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/헥산/메탄올[극성을 50:50:0에서 80:0:20으로 증가시킴]을 사용하여 용출시키면서 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 에테르 및 몇 방울의 메탄올로 분쇄하고, 형성된 고체를 여과를 통해 모아서 표제 화합물(176 mg, 55%)을 얻었다. NMR: 1.45(t,2H), 2.04(s,6H), 2.10(t,2H), 2.72(t,2H), 7.60(s,2H), 7.62(d,2H), 7.98(d,2H), 8.40(s,1H); m/z 376(MH)⁺.
- <218> **실시예 3~20**
- <219> 실시예 2의 방법에 따르면, 4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘(방법1) 및 적절한 아민을 사용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z (MH) ⁺
3 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2-피페리디노에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.30-1.48 (m, 6H), 2.19-2.28 (m, 6H), 2.78 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	402
4 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.18-1.30 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 4H), 1.9- 2.0 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.42 (s, 1H)	402
5 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2-이소프로필아미노에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	0.86 (d, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	376
6 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-이소프로필아미노프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	0.89 (d, 6H), 1.42 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	390
7 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2-메톡시에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	2.84 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	349
8 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-메톡시프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.56 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	363
9 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-이소프로톡시프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	0.99 (d, 6H), 1.53 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.40 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	391
10 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-에톡시프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.02 (t, 3H), 1.58 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	377
11 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(테트라히드로푸르-2-일메틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.46-1.52 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H), 2.72 (d, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	375
12 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2-피리드-2-일에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	2.82 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.60-7.68 (m, 4H), 7.95 (d, 2H), 8.39-8.42 (m, 2H)	394

13 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.46-1.58 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 5.98 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	416
14 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-모르폴리노프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.50 (t, 2H), 2.15-2.20 (m, 6H), 2.72 (t, 2H), 3.48 (t, 4H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	418
15 ¹	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-이미다졸-1-일프로필)설파모일]아닐리노)피리미딘	1.7-1.8 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 4H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	399
16 ^{1,2}	4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-펜틸설파모일)아닐리노]피리미딘	0.80 (t, 3H), 1.11-1.2 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	361
17 ^{1,2}	4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-알릴설파모일)아닐리노]피리미딘	3.35 (t, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	331
18 ^{1,2}	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(4-히드록시펜에틸)설파모일]아닐리노)피리미딘	2.50-2.58 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)	411
19 ^{1,2}	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(4-플루오로벤질)설파모일]아닐리노)피리미딘	3.92 (s, 2H), 7.08 (dd, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	397 (M-H) ⁻
20 ^{1,2}	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(벤에닐)설파모일]아닐리노)피리미딘	2.66 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.58 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	393 (M-H) ⁻
¹ 반응 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 가열하였다. ² 크로마토그래피 용출액은 극성이 (50:50)에서 (100:0)으로 증가되는 에틸 아세테이트/헥산이었다.			

<221>

<222>

실시예 21

<223>

4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(시클로부틸)설파모일]아닐리노)피리미딘

<224>

4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘(방법 1; 250 mg, 0.853 mmol)에 시클로부틸아민(2 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 가열한 후 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/헥산(50:50)으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물은 에테르/헥산으로 분쇄하고, 형성된 고체는 여과를 통해 모아서 표제 화합물(91 mg, 31%)을 얻었다. NMR: 1.41-1.50(m,2H), 1.62-1.78(m,2H), 1.82-1.90(m,2H), 3.59(m,1H), 7.60(s,2H); 7.62(d,2H), 7.98(d,1H), 8.40(s,1H); m/z: 345(MH)⁺.

<225>

실시예 21~27

<226>

실시예 21의 방법에 따르면, 4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘(방법1) 및 적절한 아민을 사용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z (MH) ⁺
22	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(시클로프로필)실파모일]아닐리노)피리미딘	1.41-1.50 (m, 2H); 1.62-1.78 (m, 2H); 1.82-1.90 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.62 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.40 (s, 1H)	331
23	4-아미노-5-시아노-2-[4-(N-프로필실파모일)아닐리노]피리미딘	0.78 (t, 3H); 1.35 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.62 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.40 (s, 1H)	333
24	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(2,2,2-트리플루오로에틸)실파모일]아닐리노)피리미딘	3.62 (q, 2H); 7.60 (s, 2H); 7.70 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.40 (s, 1H)	373
25	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(3-메톡시펜질)실파모일]아닐리노)피리미딘	3.65 (s, 3H); 3.92 (s, 2H); 6.72-6.80 (m, 3H); 7.18 (t, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.64 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.40 (s, 1H)	409 (M-H)
26	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(시클로프로필메틸)실파모일]아닐리노)피리미딘	0.01-0.05 (m, 2H); 0.27-0.32 (m, 2H); 0.69-0.79 (m, 1H); 2.58 (t, 2H); 7.50 (t, 1H); 7.58 (s, 2H); 7.60 (d, 2H); 7.92 (d, 2H); 8.39 (s, 1H)	345
27	4-아미노-5-시아노-2-(4-[N-(4-메톡시펜에틸)실파모일]아닐리노)피리미딘	2.58 (t, 2H); 2.86 (t, 2H); 3.70 (s, 3H); 6.80 (d, 2H); 7.04 (d, 2H); 7.59 (s, 2H); 7.61 (d, 2H); 7.98 (d, 2H); 8.40 (s, 1H)	423 (M-H)

<227>

<228> 실시예 28

<229> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일]아닐리노}피리미딘

<230> NMP(10 ml) 중의 4-아미노-2-클로로-5-시아노피리미딘(200 mg, 1.3 mmol) 및 4-[N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일]아닐린(방법 3; 633 mg, 2.6 mmol)의 용액을 120°C에서 48시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고, 증발에 의해 용매를 제거하였다. 잔류물은 에테르/헥산으로 분쇄하고 생성물을 여과를 통해 모아서 표제 화합물(10 mg, 2%)을 얻었다. NMR: 1.92(q, 2H), 3.20(t, 2H), 4.00(t, 2H), 6.87(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.55(s, 2H), 7.62(s, 1H), 7.86(d, 2H), 8.32(t, 1H), 8.38(s, 1H), 9.90(s, 1H); m/z 363(MH)⁺.

<231> 실시예 29

<232> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(2-N,N-디메틸아미노에틸)실파모일]아닐리노}피리미딘

<233> 4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘(방법1; 250 mg, 0.853 mmol)에 2-디메틸아미노에틸아민(2 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물은 에틸 아세테이트/헥산/메탄올(극성율 50:50:0에서 95:0:5로 증가시킴)을 사용하여 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물은 에테르로 분쇄하고, 여과를 통해 모아서 표제 화합물(110 mg, 36%)을 얻었다. NMR: 2.05(s, 6H), 2.20(t, 2H), 2.78(t, 2H), 7.68-7.70(m, 3H), 7.98(d, 2H), 8.40(s, 1H); m/z 362(MH)⁺.

<234> 실시예 30

<235> 4-아미노-5-시아노-2-{4-[N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)실파모일]아닐리노}피리미딘

- <236> NMP(5 ml) 중의 4-아미노-2-클로로-5-시아노피리미딘(150 mg, 0.97 mmol) 및 4-[N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)설페모일]아닐린(방법 4; 274 mg, 1.07 mmol)의 용액을 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고, 증발에 의해 용매를 제거하였다. 잔류물은 에테르로 분쇄하고 생성물을 여과를 통해 모아서 표제 화합물(187 mg, 52%)을 얻었다. NMR: 0.72(s,6H), 2.52(d,2H), 3.08(d,2H), 4.40(t,1H), 7.19(t,1H), 7.60(s,1H), 7.64(s,2H), 7.96(d,2H), 8.40(s,1H); m/z 375(M-H)⁻.
- <237> **실시예 31**
- <238> 4-아미노-5-시아노-2-(3-클로로아닐리노)피리미딘
- <239> 실시예 1에 기재된 방법에 따라 3-클로로아닐린(277 mg, 2.2 mmol)을 4-아미노-2-클로로-5-시아노피리미딘(0.3 g, 2.0 mmol)으로 처리하여 표제 화합물(430 mg, 90%)을 얻었다. NMR: 7.00(d,1H), 7.28(dd,1H), 7.55(s,2H), 7.70(d,1H), 7.89(s,1H), 8.38(s,1H), 9.81(s,1H); m/z 246(MH)⁺.
- <240> **출발 물질의 제조**
- <241> 상기 실시예를 위한 출발 물질은 시판되거나, 또는 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 쉽게 제조되는 것들이다. 예를 들어 하기 반응은 상기 반응에 사용된 출발 물질의 일부를 제조하는 것에 대한 비제한적인 예시이다.
- <242> **방법 1**
- <243> 4-아미노-5-시아노-2-(4-플루오로설포닐아닐리노)피리미딘
- <244> NMP(155 ml) 중의 4-아미노-2-클로로-5-시아노피리미딘(8.0 g, 52 mmol) 및 설페닐릴 플루오라이드(9.07 g, 52 mmol)의 용액을 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시키고 물로 희석시켰다. 형성된 침전물을 여과를 통해 모아서 물로 세척하고 진공하 60℃에서 2시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물(5.45 g, 37%)을 얻었다. NMR: 7.70(s,2H), 7.93(d,2H), 8.15(d,2H), 8.45(s,1H); m/z 292(MH)⁺.
- <245> **방법 2**
- <246> 4-[N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일]니트로벤젠
- <247> 에탄올(65 ml) 중의 1-(3-아미노프로필)이미다졸(3.87 ml, 33 mmol)의 용액을 4-니트로벤조일 클로라이드(4.0 g, 22 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척한 후 건조시켰다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물은 헥산으로 분쇄하고, 생성물은 여과를 통해 모아서 표제 화합물(3.2 g, 55%)을 얻었다. NMR: 1.98(t,2H), 3.24(q,2H), 4.01(t,2H), 6.87(s,1H), 7.19(s,1H), 7.64(s,2H), 8.15(d,2H), 8.30(d,2H), 8.80(t,1H); m/z 275(MH)⁺.
- <248> **방법 3**
- <249> 4-[N-(3-이미다졸-1-일프로필)카르바모일]아닐린
- <250> 에탄올(200 ml) 및 에틸 아세테이트(50 ml) 중의 4-[N-(이미다졸-1-일프로필)카르바모일]니트로벤젠(방법 2; 3.0 g, 11 mmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐(500 mg)을 첨가하였다. 이 혼합물을 수소하에 2시간 동안 교반하였고, 규조토에 통과시켜 여과에 의해 촉매를 제거하고, 필터 패드는 메탄올로 세척하였다. 여과물로부터 용매를 증발시켜 제거하여 표제 화합물(1.5 g, 57%)을 얻었다. NMR: 1.91(t,2H), 3.19(q,2H), 3.98(t,2H), 5.58(s,2H), 6.52(d,2H), 6.86(s,1H), 7.19(s,1H), 7.58(d,2H), 7.62(s,1H), 8.00(t,1H); m/z 245(MH)⁺.
- <251> **방법 4**
- <252> 4-[N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)설페모일]아닐린
- <253> 부탄-1-올(20 ml) 중의 설페닐 플루오라이드(1 g, 5.7 mmol), 3-아미노-2,2-디메틸프로판-1-올(884 mg, 8.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.876 ml, 6.3 mmol)의 혼합물을 환류하면서 24시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. NMR: 0.72(s,6H), 2.52(d,2H), 3.08(d,2H), 4.40(t,1H), 7.19(t,1H), 7.60(s,1H), 7.64(d,2H), 7.96(d,2H),

8.40(s, 1H); m/z 259(MH)⁺.

<254> 실시예 32

<255> 아래에서는 사람에게 치료용 또는 예방용으로 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르(이하 화합물 X)를 함유하는 대표적인 약학 제형을 제시하였다.

<256>

(a) 정제 I	mg/정제
화합물 X	100
락토스 Ph.Eur	182.75
크로스카멜로스 나트륨	12.0
옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트)	2.25
스테아르산마그네슘	3.0

<257>

(b) 정제 II	mg/정제
화합물 X	50
락토스 Ph.Eur	223.75
크로스카멜로스 나트륨	6.0
옥수수 전분	15.0
폴리비닐피롤리돈(5% w/v 페이스트)	2.25
스테아르산마그네슘	3.0

<258>

(c) 정제 III	mg/정제
화합물 X	1.0
락토스 Ph.Eur	93.25
크로스카멜로스 나트륨	4.0
옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트)	0.75
스테아르산마그네슘	1.0

<259>

(d): 캡슐	mg/캡슐
화합물 X	10
락토스 Ph.Eur	488.5
스테아르산마그네슘	1.5

<260>

(e) 주사제 I	(50 mg/ml)
화합물 X	5.0% w/v
1 M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
0.1 M 염산	(pH를 7.6으로 조정)
폴리에틸렌 글리콜 400	4.5% w/v
주사제용 물	100%까지 채움

<261>

(f) 주사제 II	(10 mg/ml)
화합물 X	1.0% w/v
인산나트륨 BP	3.6% w/v
0.1 M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
주사제용 물	100%까지 채움

<262>

(g) 주사제 III	(1 mg/ml, pH 6으로 완충됨)
화합물 X	0.1% w/v
인산나트륨 BP	2.26% w/v
시트르산	0.38% w/v
폴리에틸렌 글리콜 400	3.5% w/v
주사제용 물	100%까지 채움

<263>

주

<264>

상기 제제는 제약 업계에 공지된 통상의 방법으로 얻을 수 있다. 정제 (a)~(c)는 통상의 방식으로 장용외피 코팅하여, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 코팅을 제공할 수 있다.