



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0115583
(43) 공개일자 2020년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7024587
(22) 출원일자(국제) 2019년01월29일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/015547
(87) 국제공개번호 WO 2019/148161
국제공개일자 2019년08월01일

(30) 우선권주장
62/623,516 2018년01월29일 미국(US)

(71) 출원인
베타 파마, 인크.
미국 19801 델라웨어주 월밍턴 스위트 1200 엔.
웨스트 스트리트 1000

(72) 발명자
그레코, 마이클, 니콜라스
미국 19446 펜실베이니아주 랜스데일 클리어브룩
로드 1634
코스탄조, 마이클, 존
미국 18974 펜실베이니아주 워민스터 브레켄리지
드라이브 14
(뒷면에 계속)

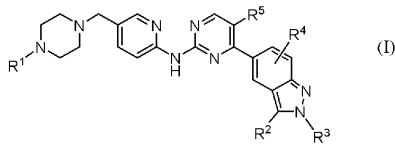
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 CDK4 및 CDK6 억제제로서의 2H-인다졸 유도체 및 그의 치료 용도

(57) 요약

시클린-의존성 키나제 (CDK) 및 세포 증식 억제제로서의 하기 화학식 I의 2-아미노피리미딘-치환된 2H-인다졸 화합물 (여기서 R¹은 수소임), 및 그의 전구약물 (여기서 R¹은 생리학적 조건 하에 대사가 가능한 기임), 및 그의 치료적 용도 및 제조 방법을 개시한다. 이들 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 및 제약 조성물은, 다양한 암 및 염증-관련 질환 또는 상태를 포함하나 그에 제한되지는 않는, 시클린-의존성 키나제, 특히 CDK4/6의 활성과 연관된 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

팽, 지룡

미국 53097 위스콘신주 매관 노스 켄싱턴 드라이브
11019

장, 돈

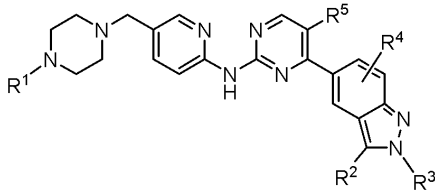
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 켄싱턴 코트 9

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



(I)

상기 식에서,

R¹은 수소, -C(O)R, 또는 -C(O)OR'이고, 여기서 R은 수소, C₁-C₈ 알킬, 또는 C₃-C₇ 시클로알킬이고; R'은 C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₇ 시클로알킬이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, 또는 C₃-C₇ 시클로알킬메틸이고;

R⁴는 수소, 할로겐, C₁-C₈ 알킬, 또는 C₃-C₇ 시클로알킬이고;

R⁵는 수소 또는 할로겐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 수소인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹이 -C(O)R이고, 여기서 R은 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, R¹이 -C(O)R이고, 여기서 R은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬메틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, 또는 시클로펜틸메틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬인 화합물, 또는 그의 제약상

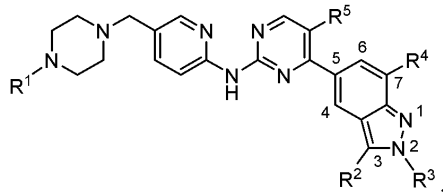
허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 시클로프로필인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 인다졸 고리의 7-위치에 위치하고, 하기 화학식 Ia에 의해 특징지어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



(Ia)

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소 또는 할로젠인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

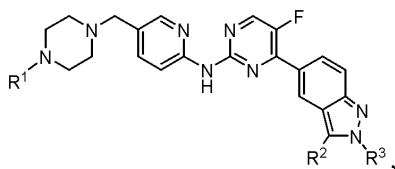
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵가 수소 또는 플루오로인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

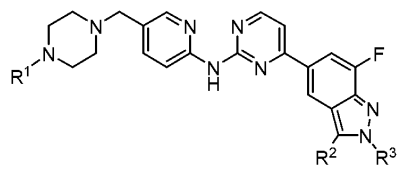
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 수소 또는 -C(O)R이고, 여기서 R은 메틸 또는 에틸이고; R²가 이소프로필, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 또는 시클로펜틸이고; R³이 메틸 또는 에틸이고; R⁴가 수소 또는 플루오로이고; R⁵가 수소 또는 플루오로인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13

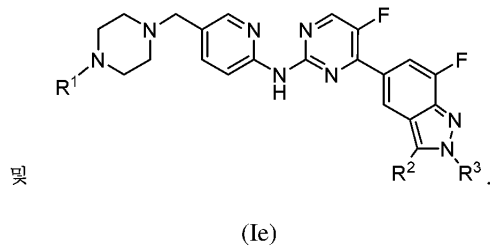
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



(Ic)



(Id)



청구항 14

제13항에 있어서, R¹이 수소 또는 CH₃C(O)-이고; R²가 이소프로필이고; R³이 메틸인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 표 1의 목록으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 아주반트, 희석제 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제16항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 적어도 1종의 CDK가 CDK4, CDK6 또는 그의 조합인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 결장직장암, 유방암, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 진립선암, 교모세포종, 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 관절염 및 남성 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 것과 조합하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 제2 치료제가 상이한 CDK 억제제, HER2 억제제, mTOR 억제제 또는 EGFR 억제제인 방법.

청구항 22

증식성 세포를 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물, 또는 제16항의 제약 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 세포 증식을 억제하는 방법.

청구항 23

시클린-의존성 키나제 (CDK)를 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 시클린-의존성 키나제 (CDK)를 억제하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 시클린-의존성 키나제가 CDK4, CDK6 또는 그의 조합인 방법.

청구항 25

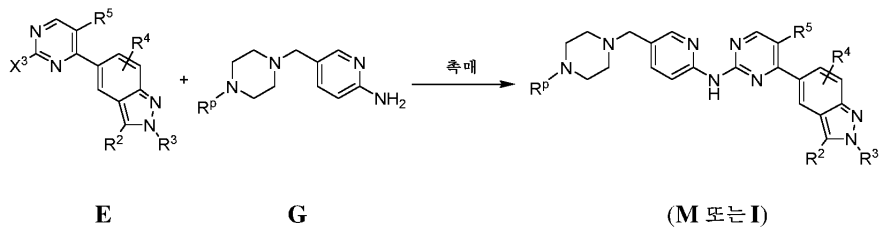
CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제16항의 조성물의 용도이며, 여기서 CDK는 CDK4, CDK6 또는 그의 조합인 용도.

청구항 26

제25항 또는 제25항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 결장직장암, 유방암, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 전립선암, 교모세포종, 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 염증-관련 질환 및 상태로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 27

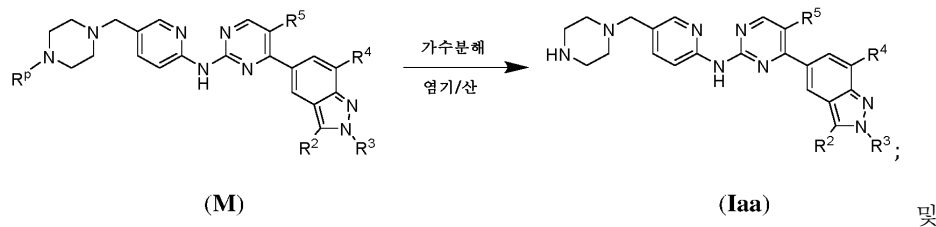
중간체 E를 중간체 G와 커플링시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이며:



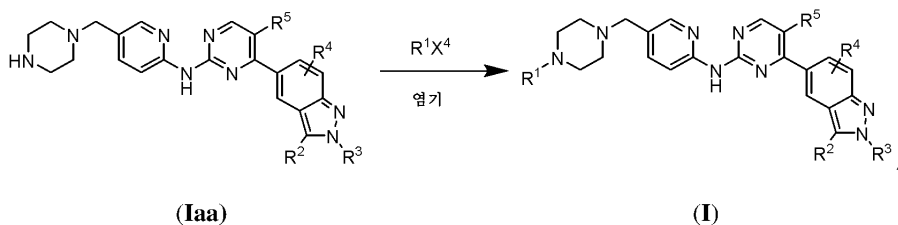
여기서 R^p는 보호기이거나, 또는 R¹이 수소가 아닌 경우 R¹과 동일하고;

여기서 R^p가 보호기인 경우, 방법은

염기 및/또는 산 매개 가수분해를 통해 R^p를 제거하여 화학식 Iaa의 화합물을 형성하는 단계:



화합물 (Iaa)를 아실화제 R¹X⁴ (여기서 R¹은 RC(O)- 또는 R'OC(O)-이고, X⁴는 Cl 또는 Br임)와 반응시켜 (I)을 형성하는 단계:



(R, R', 및 R² 내지 R⁵는 각각 독립적으로 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서와 같이 정의되고 X³은 Cl, Br, 또는 I임)

를 추가로 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

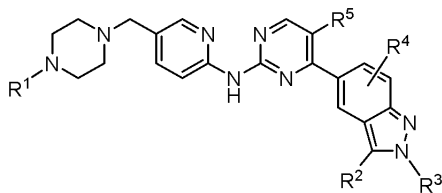
- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 1월 29일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/623,516을 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 특정 시클린-의존성 키나제 (CDK), 특히 CDK4 및 CDK6을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 화합물, 조성물 및 방법의 분야에 관한 것이다. 질환은 다양한 암을 포함한다.

배경 기술

- [0005] 시클린-의존성 키나제는 세포 분열 및 증식을 조절하는 단백질 키나제의 패밀리이다. 세포 주기의 진행은 시클린 및 그의 연관 시클린-의존성 키나제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4 및 CDK6에 의해 제어되며, 한편 다른 CDK, 예컨대 CDK7, CDK8 및 CDK9는 전사에 매우 중요하다. 시클린에 결합하는 CDK는 그의 기질을 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 인산화시키는 헤테로이량체 복합체를 형성하며, 그에 따라 세포-주기 전사 및 진행에 필요한 사건을 개시한다. 비제어된 세포 증식은 암의 특징이며, 대부분의 암 세포는 CDK의 탈조절을 나타내기 때문에, CDK의 억제에 다양한 암에 대한 잠재적 치료법으로서 부상하였다. CDK에 대해 다양한 정도의 선택성을 가진 억제제가 보고되어 있으나; 세포 증식의 조절에서의 CDK4/6의 매우 중요한 역할 및 CDK 패밀리의 다른 구성원의 억제와 연관된 독성 효과 둘 다의 이유로 선택적 CDK4/6 억제제가 현재 잠재적인 항암제 또는 항염증제의 유망한 부류로서 여겨지고 있다.
- [0006] 최근, 여러 유형의 아미노피리미딘 유도체가 선택적 CDK4/6 억제제인 것으로 보고되었다. 예를 들어, WO 2003/062236, WO 2007/140222, 및 US 2010/0160340을 참조한다. 이들 유형의 분자 각각은 2-아미노 기를 통해 아릴 또는 헤테로아릴 고리계에 결합된 2-아미노피리미딘 모이어티를 함유한다. 신규한 항암제 및/또는 항염증제로서의 신규한 CDK 4/6 억제제를 개발할 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

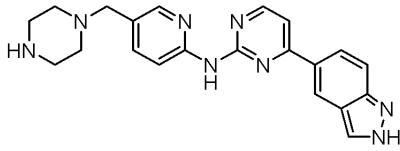
- [0007] 발명의 개요
- [0008] 본 발명은, 2-아미노 기가 5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일 기에 의해 치환되고, 피페라진 모이어티의 4-N 위치가 비치환되거나 또는 생리학적 조건 하에 가수분해될 수 있는 대사가능한 기에 의해 치환되는 것인 2-아미노 피리미딘-치환된 2H-인다졸 유도체에 관한 것이다. 이들 화합물은 선택적 CDK 억제제로서 효과적이고, 특정 CDK, 특히 CDK4 및 CDK6를 통해 매개되는 질환, 장애 또는 의학적 상태, 예컨대 다양한 유형의 암 및 염증-관련 상태의 치료 또는 예방에 유용하다. 피페라진 모이어티 상에 대사가능한 기를 포함하는 화합물은 제어 방출 하에 보다 표적화된 치료제로서 작용할 수 있다.
- [0009] 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물에 관한 것이다:



I

- [0010] 상기 식에서,
- [0011] R¹은 수소 또는 생리학적 조건 하에 제거되어 상응하는 비치환된 화합물을 형성할 수 있는 대사가능한 기이고, 여기서 대사가능한 기는 -C(O)R (여기서 R은 H, C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₇ 시클로알킬이고, 각각은 (수소 제외) 임의로 치환됨) 및 -C(O)OR' (여기서 R'은 각각 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₇ 시클로알킬임)로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니고;

- [0013] R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 시클로알킬메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 - [0014] R^3 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
 - [0015] R^4 는 수소, 할로젠, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
 - [0016] R^5 는 수소 또는 할로젠이다.
 - [0017] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 아주반트, 희석제, 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
 - [0018] 본 발명의 또 다른 측면은 시클린-의존성 키나제 (CDK) 중 적어도 1종, 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 시클린-의존성 키나제 (CDK) 중 적어도 1종, 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.
 - [0019] 본 발명의 또 다른 측면은 시클린-의존성 키나제 (CDK) 중 적어도 1종, 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 아주반트, 희석제, 및/또는 담체를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 시클린-의존성 키나제 (CDK) 중 적어도 1종, 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다,
 - [0020] 한 실시양태에서, 1종 이상의 시클린-의존성 키나제, 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합과 연관되는 질환, 장애, 또는 상태는, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 유방암, 전립선암, 결장직장암, 교모세포종, 외투 세포 림프종, 만성 골수성 백혈병 및 급성 골수성 백혈병, 및 그의 합병증을 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아닌 암을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 염증-관련 질환 및 상태, 예컨대 관절염, 예를 들어 류마티스성 관절염, 및 낭포성 섬유증을 포함한다.
 - [0021] 본 발명의 또 다른 측면은 세포를 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 세포 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다.
 - [0022] 본 발명의 또 다른 측면은 시클린-의존성 키나제 (CDK), 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 시클린-의존성 키나제 (CDK), 특히 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합을 억제하는 방법에 관한 것이다.
 - [0023] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 CDK의 연구를 위한 그리고 신규 키나제 억제제의 비교 평가를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
 - [0024] 본 발명의 또 다른 측면은 CDK 활성화와 연관되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 조성물의 용도에 관한 것이다. CDK 활성화는 바람직하게는 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합의 활성화이다.
 - [0025] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 실질적으로 개시되고 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.
 - [0026] 본 발명의 다른 측면 또는 이점은, 관련 분야에서 일반적으로 공지된 지식 및 기술과 조합하여 하기 상세한 설명 및 청구범위를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0027] 이전 특허 출원에서 출원인은, CDK, 특히 CDK4 및 CDK6 억제제로서 유용한, 피페라진-피리딘-NH-피리미딘-인다졸 모티프를 함유하는 하기 화학식 II의 코어 구조, 즉 4-(2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 코어를 갖는 신규 부류의 화합물을 개시하였다. 그의 전문이 본원에 참조로서 포함되는 US 2017/0210726을 참조한다.



(II)

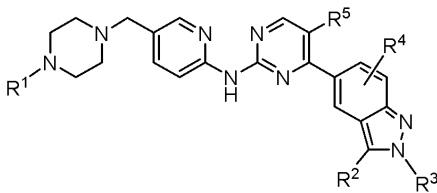
[0028]

[0029]

이전에 보고된 이러한 부류의 모든 바람직한 화합물은 하기 화학식 I에 나타낸 바와 같이 인다졸 및 피페라진 모이어티 상에 치환기를 함유한다. 특히, 피페라진 모이어티의 위치 4에서의 질소 (N)는 치환기 (화학식 I의 R¹) 예컨대 C₁-C₃ 알킬, 바람직하게는 에틸 기를 함유한다. 본 발명은 4-위치에서 비치환된 피페라진 모이어티를 갖는 화합물이 또한 CDK4 및 CDK6의 활성 억제제라는 발견을 기초로 한다. 이러한 발견은, 표적화된 전달 및/또는 제어 방출에서 다양한 이점을 가질 수 있는, 본 출원에 개시된 화합물을 비롯한 수많은 전구약물을 설계할 수 있게 하기 때문에, CDK4 및 CDK6 관련 질환 및 장애의 치료를 위한 잠재적 치료제로서 작용할 수 있는 화합물의 풀을 현저하게 확대한다.

[0030]

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(I)

[0031]

[0032]

상기 식에서,

[0033]

R¹은 수소 또는 생리학적 조건 하에 제거되어 상응하는 비치환된 화합물을 형성할 수 있는 대사가능한 기 (전구약물)이고;

[0034]

R²는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 C₃-C₆ 시클로알킬메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035]

R³은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0036]

R⁴는 수소, 할로젠, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0037]

R⁵는 수소 또는 할로젠이다.

[0038]

이러한 측면의 한 실시양태에서, R¹은 수소이다.

[0039]

이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R¹은 생리학적 조건 하에 제거되어 상응하는 비치환된 화합물을 형성할 수 있는 대사가능한 기이다.

[0040]

일부 실시양태에서, 대사가능한 기는 RC(O)-이고, 여기서 R은 C₁-C₈ 알킬 또는 C₃-C₇ 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, 보다 바람직하게는 메틸로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041]

일부 실시양태에서, 대사가능한 기는 R'OC(O)-이고, 여기서 R'은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필 등, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, 보다 바람직하게는 메틸로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042]

이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R²는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬메틸이다.

[0043]

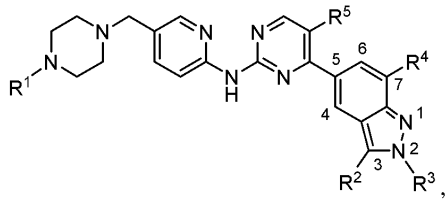
이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R²는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로

프로필메틸, 또는 시클로펜틸메틸이다.

[0044] 이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 C_1-C_6 알킬이다.

[0045] 이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필이다.

[0046] 특정 실시양태에서, 본 발명은 R^4 치환기가 인다졸 모이어티의 7-위치에 부착되고, 하기 화학식 Ia에 의해 특징지어지는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:



(Ia)

[0047]

상기 식에서,

[0048]

R^1 은 수소 또는 $RC(O)-$ 이고, 여기서 R은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0049]

R^2 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 및 시클로알킬메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0050]

R^3 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0051]

R^4 는 수소 또는 할로겐이고;

[0052]

R^5 는 수소 또는 할로겐이다.

[0053]

이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R^4 는 수소 또는 플루오로이다.

[0054]

이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R^5 는 수소 또는 플루오로이다.

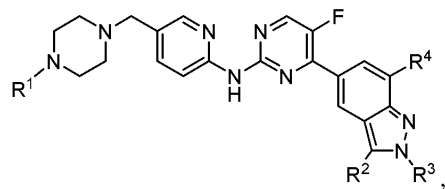
[0055]

이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 수소이고; R^2 는 이소프로필, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 또는 시클로펜틸이고; R^3 은 메틸 또는 에틸이고, R^4 는 수소 또는 플루오로이고, R^5 는 수소 또는 플루오로이다.

[0056]

이러한 측면의 특징의 바람직한 실시양태에서, R^4 치환기는 인다졸 모이어티의 7-위치에 부착되고, R^5 는 플루오로이고, 화학식 Ib에 의해 특징지어진다:

[0057]



(Ib)

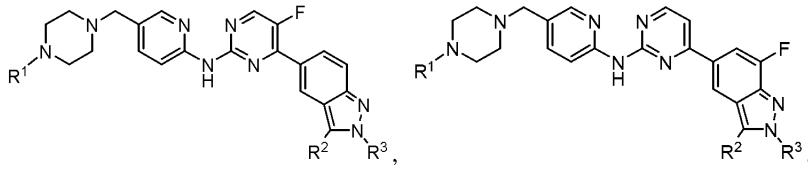
[0058]

상기 식에서 R^4 는 바람직하게는 수소 또는 할로겐이고; R^4 가 할로겐인 경우에, 이는 바람직하게는 클로로 (Cl) 또는 플루오로 (F), 보다 바람직하게는 플루오로 (F)이고; R^1 , R^2 , 및 R^3 은 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 각각 정의된다.

[0059]

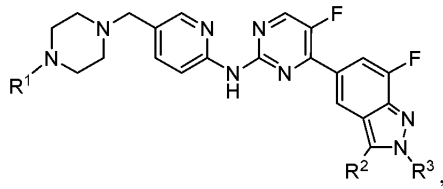
이러한 측면의 특징의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다:

[0060]



(Ic)

(Id)



및

(Ie)

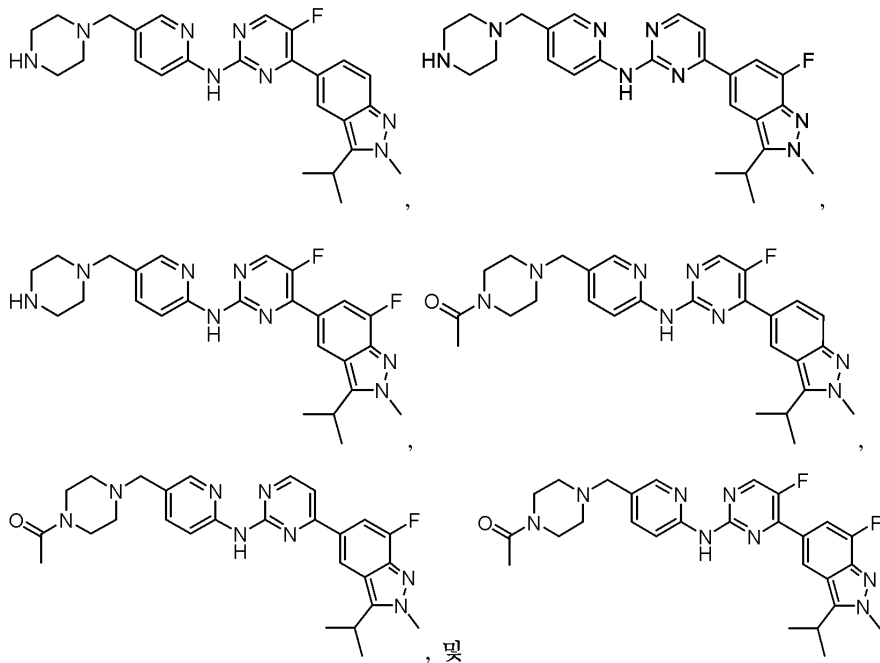
[0061]

[0062] 상기 식에서 R¹, R², 및 R³은 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 각각 정의된다.

[0063] 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 Ie 중 어느 한 화학식의 화합물과 관련하여, 본 발명은 조합이 안정한 화합물을 제공할 수 있는 한 본원에 기재된 실시양태 중 가능한 임의의 조합 및 모든 조합을 포함한다.

[0064] 이러한 측면의 특징의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 (하기) 표 1에 열거된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 전구약물을 제공한다.

[0065] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:



[0066]

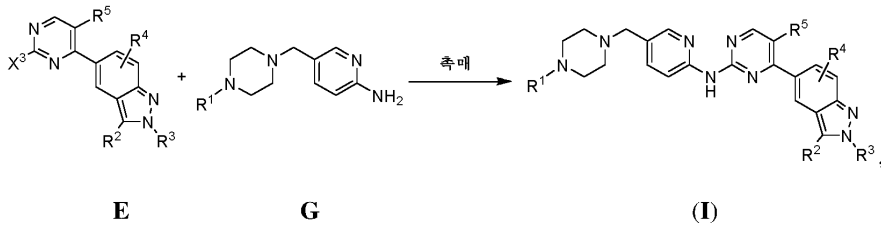
[0067] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 Ie의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 아주반트, 희석제, 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 Ie의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0069] 이러한 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는

질환, 장애, 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 Ie의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 아주반트, 희석제, 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 적어도 1종의 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 활성을 통해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

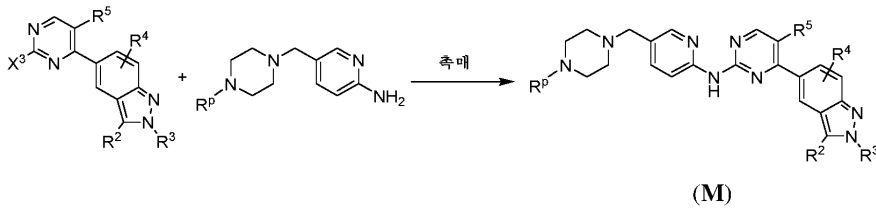
- [0070] 이러한 측면의 한 바람직한 실시양태에서, 적어도 1종의 CDK는 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합이다.
- [0071] 이러한 측면의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암 또는 염증-관련 질환 또는 상태이다.
- [0072] 이러한 측면의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 염증-관련 질환 또는 상태는 관절염, 예컨대 류마티스성 관절염, 또는 낭포성 섬유증이다.
- [0073] 이러한 측면의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 암은 결장직장암, 유방암, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 전립선암, 교모세포종, 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 그의 합병증으로부터 선택되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 대상체에게 제2 치료제의 투여와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0075] 또 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 상이한 CDK 억제제, 인간 상피 성장 인자 수용체 (예를 들어, HER2) 억제제, 세틴/트레오닌 키나제 억제제, 예컨대 포유동물 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제, 또는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제이다.
- [0076] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 유효량의 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 전구약물, 또는 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 세포 증식을 억제하는 방법을 제공한다. 세포 증식을 억제하는 방법은 생체내, 예를 들어 대상체의 신체 내부에서, 또는 시험관내, 예를 들어 대상체의 증식성 세포를 함유하는 생물학적 샘플에서 실시될 수 있다.
- [0077] 이러한 측면의 바람직한 실시양태에서, 증식성 세포는 암 세포, 예컨대 결장직장암, 유방암, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 전립선암, 교모세포종, 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 또는 그의 합병증의 세포이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0078] 또 다른 측면에서, 본 발명은 시클린-의존성 키나제 (CDK)를 유효량의 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물, 전구약물, 또는 조성물로 처리하는 것을 포함하는, 시클린-의존성 키나제 (CDK)를 억제하는 방법을 제공한다. CDK를 억제하는 방법은 생체내, 예를 들어 대상체의 신체 내부에서, 또는 시험관내, 예를 들어 대상체의 증식성 세포를 함유하는 생물학적 샘플에서 실시될 수 있다.
- [0079] 이러한 측면의 바람직한 실시양태에서, 시클린-의존성 키나제는 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합이다.
- [0080] 또 다른 측면에서, 본 발명은 CDK 활성과 연관되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의학의 제조에서의, 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, 또는 Ie의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 또는 조성물의 용도를 제공한다. CDK 활성은 바람직하게는 CDK4, CDK6, 또는 그의 조합의 활성이다.
- [0081] 이러한 측면의 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 결장직장암, 유방암, 폐암, 특히 비소세포 폐암 (NSCLC), 전립선암, 교모세포종, 외투 세포 림프종 (MCL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0082] 이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 염증-관련 질환 또는 상태, 예컨대 관절염, 특히 류마티스성 관절염, 또는 낭포성 섬유증이다.
- [0083] 또 다른 측면에서, 본 발명은 중간체 E를 중간체 G와 커플링시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0084]

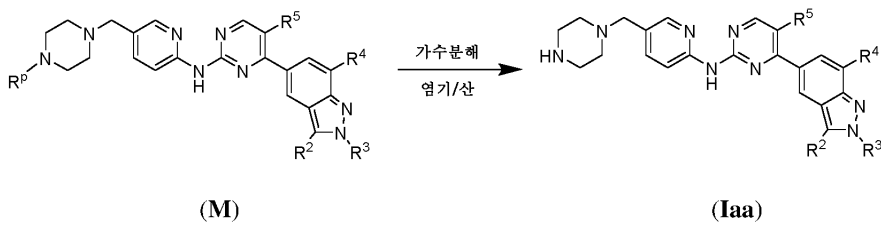
[0085] 상기 식에서, R¹은 RC(O)- 또는 R'O(CO)-이고; 여기서 R, R', 및 R² 내지 R⁵는 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따라 정의되고, X³은 Cl, Br, 또는 I이다.

[0086] R¹이 수소인 경우, 이는 중간체 (M)의 염기 또는 산 촉매된 가수분해에 의해 형성될 수 있으며, 여기서 R^p는 보호기이다.



[0087]

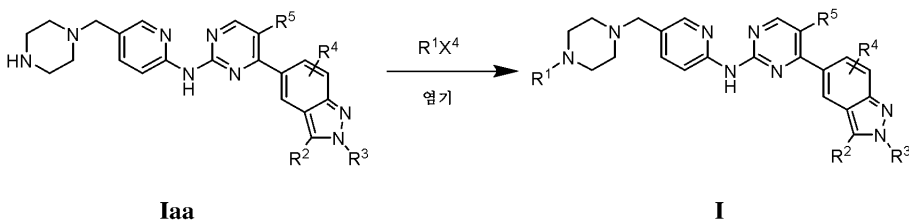
[0088] R^p가 보호기인 경우, 방법은 염기 및/또는 산 매개 가수분해를 통해 R^p를 제거 (예를 들어, HCl을 사용하여 t-Boc 기를 제거)하여 화학식 Iaa의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



[0089]

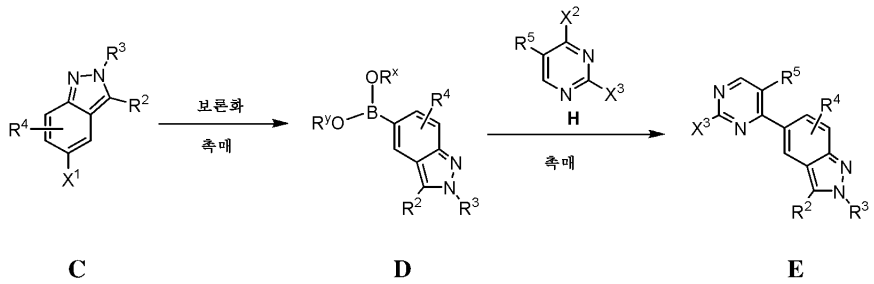
[0090] 바람직한 실시양태에서, R^p는 t-BuOC(O)- ("t-Boc")이며, 이는 산 촉매된 가수분해에 의해 용이하게 제거되어 R¹이 수소인 상응하는 비치환된 화합물을 형성할 수 있다.

[0091] 본원에 개시된 전구약물은 화학식 Iaa의 화합물과 아실화제 R¹X⁴ (여기서 R¹은 RC(O)- 또는 ROC(O)-이고, X⁴는 Cl 또는 Br임) 또는 상응하는 무수물 (RCO)₂O의 반응을 통해 R¹을 형성함으로써 임의로 제조될 수 있다.



[0092]

[0093] 이러한 측면의 한 실시양태에서, 방법은 중간체 C를 중간체 D로 전환시키는 단계 및 중간체 D를 피리미딘 화합물 H와 커플링시켜 중간체 E를 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



[0094]

[0095]

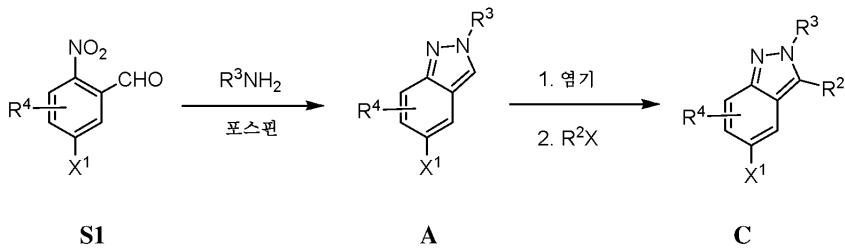
상기 식에서, R^x 및 R^y 는 독립적인 알킬, 아릴, 시클로알킬이거나, 대안적으로 함께 알킬렌 기를 형성하고, 각각은 C_1 - C_4 알킬, 할로젠 또는 페닐로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서, X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 독립적으로 Cl, Br, 또는 I이고, 단 중간체 D는 화합물 H와 X^3 부위보다는 X^2 부위에서 선택적으로, 바람직하게는 90:10 초과, 보다 바람직하게는 95:5의 선택성으로, 가장 바람직하게는 X^2 부위에서만 커플링한다.

[0096]

하나의 구체적 실시양태에서, 보론화는 촉매, 예를 들어 $Pd(dppf)Cl_2$ 의 존재 하에 브로마이드 중간체 C (X^1 은 Br임)와 비스(피나콜레이트)디보론 (B_2pin_2)의 반응을 통해 5-(피나콜레이트)붕소-치환된 2H-인다졸 중간체 D를 형성함으로써 실현되며, 여기서 R^x 및 R^y 는 함께 1,1,2,2-테트라메틸-에틸렌 기를 형성한다. 이어서, 중간체 D를 화합물 5-플루오로-2,4-디클로로피리미딘 (H, 여기서 R^5 는 플루오로이고, X^2 및 X^3 은 둘 다 클로로임)과 반응시켜 목적하는 5-(피리미딘-4-일)-치환된 2H-인다졸 중간체 E (R^5 는 F이고, X^3 은 Cl임)를 형성한다.

[0097]

이러한 측면의 한 실시양태에서, 방법은 포스핀-매개 축합/고리화를 통하여 오르토-니트로벤즈알데히드 출발 물질 S1을 중간체 A로 전환시키는 단계 및 2H-인다졸 중간체 A의 3-위치에서의 탈양성자화 및 알킬화를 통하여 중간체 A를 중간체 C로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다:



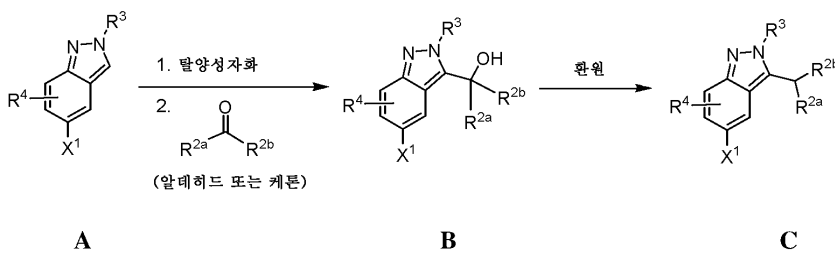
[0098]

[0099]

여기서, X^1 은 Cl, Br, I, 또는 $MeSO_3$ -이고; 여기서, R^2 및 R^3 은 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따라 정의된 바와 같다.

[0100]

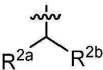
이러한 측면의 또 다른 실시양태에서, 대안적으로, 중간체 A를 중간체 C로 전환시키는 것은, 중간체 A를 알콜 중간체 B로 전환시킨 후 알콜 중간체 B를 환원시켜 중간체 C를 형성하는 것을 포함한다:



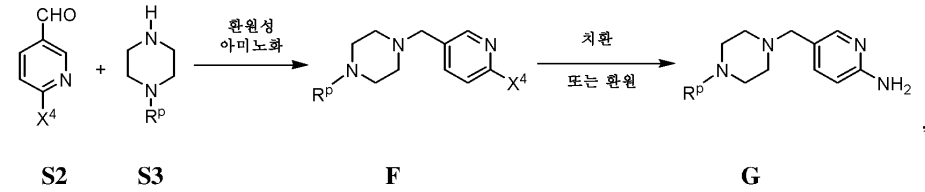
[0101]

[0102]

여기서, R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬이거나, 또는 함께 알킬렌 기를 형성하여 중간체 C

에서 형성된 기 가 본원에 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따라 정의된 바와 같은 R²가 되도록 한다. 이러한 접근법은 특히 알킬화제 또는 용매로서 상응하는 알데히드 또는 케톤을 사용함으로써 R²가 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소-부틸, 시클로알킬, 시클로알킬메틸, 등인 중간체 C를 제조하는데 용이하다.

[0103] 이러한 측면의 한 실시양태에서, 방법은 피리딘 알데히드 화합물 S2 및 피페라진 화합물 S3을 커플링시켜 중간체 F를 형성한 후, 중간체 F를 중간체 G로 전환시킴으로써 중간체 G를 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



[0104] 여기서, R^p는 보호기 또는 R¹이고, 여기서 R¹은 RC(O)- 또는 ROC(O)-이고; X⁴는 Cl, Br, I, 및 -NO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0106] 여기서, 중간체 F의 중간체 G로의 상기 전환은 X⁴가 Cl, Br, 또는 I인 경우 X⁴를 NH₂로 대체시키는 것; 또는 대안적으로 X⁴가 -NO₂인 경우 니트로 기 (-NO₂)를 아미노 기 (-NH₂)로 환원시키는 것을 포함한다.

[0107] 본 발명에 의해 제공된 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 키나제의 연구, 이러한 키나제에 의해 매개되는 신호전달 경로의 연구, 및 신규 키나제 억제제의 비교 평가에 유용하다.

[0108] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 1 내지 8개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 분쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 헵틸, 헥실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0109] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 2개의 수소 원자의 제거에 의해 알칸으로부터 유래된 2가 포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 예는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0110] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 3 내지 8개의 탄소를 갖는 포화 시클릭 탄화수소 라디칼을 포함한다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헵틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0111] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 라디칼 (예컨대 페닐 및 나프틸, 예를 들어 1-나프틸 및 2-나프틸)을 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같은 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br), 및 아이오도 (I)를 지칭한다.

[0113] 추가로, 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 및 시클로알킬메틸 기는 임의로, 할로젠 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 독립적으로 추가로 치환될 수 있다.

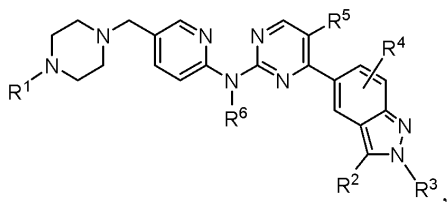
[0114] 본 발명의 화합물은 일반적으로, 제약상 허용되는 염을 형성하기 위해, 산, 구체적으로 제약상 허용되는 산과 반응할 수 있는 유기 염기로서 인식된다.

[0115] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험비에 부합하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는, 문헌 [S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]을 참조한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기산 및 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 제약상 허용되는 비독

성 산 부가 염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산으로 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성되는 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 펙틴네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 바람직한 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염을 포함한다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 예를 들어, 한 분자의 화합물은 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 용매 분자와 회합한다. 화합물의 다수개 (예를 들어, 1.5 또는 2개) 분자가 1개의 용매 분자를 공유하는 것이 또한 가능하다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 특정 경우에 용매화물은 결정질 고체로서 단리하는 것이 가능할 수 있다. 용매화물 중의 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 비정렬 배열로 존재할 수 있다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 용매화의 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0117] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물이 그 자체로 "전구약물" 형태 (즉 R¹이 아실 (즉, RC(O)-) 또는 에스테르 (즉, ROC(O)-) 기인 경우)일 수 있으나, 이들 "전구약물"은 생리학적 조건 하에 생체내에서 다른 "전구약물"로부터 생성될 수 있다. 따라서, 개시된 이들 화합물에 대하여, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어, 예를 들어, 혈액내 가수분해에 의해 모 화합물을 생성할 수 있는 화합물의 유도체를 지칭한다. 본 발명에서의 전구약물의 통상적인 예는 활성 아민 화합물의 아마이드 또는 포스포르아미드 형태, 예를 들어 하기 화학식 II의 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:



(II)

[0118] 상기 식에서, R⁶은 아실 기 (예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 포르밀 등) 또는 포스포릴 [예를 들어, -P(=O)(OH)₂] 기이거나; 또는 대안적으로, 활성 화합물에서 R³이 수소인 경우, 상응하는 아마이드 또는 포스포르아미드 화합물이 전구약물로서 작용할 수 있다. 이러한 아마이드 또는 포스포르아미드 전구약물 화합물은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0120] 요법에서 사용하기 위해, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 치료 유효량이 미가공 화학 물질로서 투여되는 것이 가능한 경우, 활성 성분을 제약 조성물로서 제공하는 것이 가능하다. 따라서, 본 개시내용은 본 발명의 임의의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의, 제약상 허용되는 담체, 희석제, 또는 기타 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 담체(들), 희석제(들), 또는 다른 부형제(들)는 제제의 다른 성분들과 상용성이고 치료될 대상체에 대해 유해하지 않아야 하는 점에서 허용되는 것이어야 한다.

[0121] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비에 부합하고, 그의 의도된 용도에 효과적인, 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태의 특성을 지칭한다.

- [0122] 제약 제제는 단위 용량 당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 전형적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 1 내지 5일마다 1회 내지 하루에 약 1-5회, 또는 대안적으로, 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 상태, 상태의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 사용되는 화합물의 배설 속도, 치료 기간, 및 환자의 연령, 성별, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 단위 투여 제제는, 본원에서 상기 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 제제이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 실질적으로 적은 소량의 투여량으로 개시된다. 그 후에, 상황에 따라 최적의 효과가 도달될 때까지 투여량을 조금씩 증가시킨다. 일반적으로, 화합물은 가장 바람직하게는, 실질적으로 해롭거나 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 일반적으로 효과적인 결과를 제공하는 농도 수준으로 투여한다.
- [0123] 본 개시내용의 조성물이, 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상, 바람직하게는 1 또는 2종의 추가 치료제 또는 예방제의 조합을 포함하는 경우, 화합물 및 추가 작용제 둘 다는 보통 단일치료 요법에서 통상적으로 투여되는 투여량의 약 10 내지 150%, 보다 바람직하게는 약 10 내지 80%의 투여량 수준으로 존재한다.
- [0124] 제약 제제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 경구 (헵측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (헵측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 피내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 병변내, 정맥내, 또는 피내 주사 또는 주입) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 제제는, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)와 회합시킴으로써 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 경구 투여 또는 주사에 의한 투여가 바람직하다.
- [0125] 경구 투여에 적합한 제약 제제는 별개의 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 식용 발포체 또는 휘프(whip); 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 에멀전으로 제공될 수 있다.
- [0126] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세한 크기로 분쇄하고 유사하게 분쇄된 제약 담체, 예컨대, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 향료, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0127] 캡슐은 상기 기재된 바와 같이, 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 시스(sheath)를 충전함으로써 제조된다. 활택제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜을 분말 혼합물에 충전 조작 전에 첨가할 수 있다. 붕해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 또한 첨가하여 캡슐이 섭취되는 경우 약물의 이용률을 개선시킬 수 있다.
- [0128] 또한, 요구되거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제를 또한 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는, 비제한적으로, 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 베노나이트, 크산탄 검 등을 포함한다. 정제는, 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 과립화 또는 슬러깅하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고, 정제로 압축함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을 상기 기재된 희석제 또는 염기, 및 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4급 염 및/또는 및 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린, 또는 인산이칼슘과 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화시키고 체에 통과시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있으며, 그 결과 불완전하게 형성된 슬러그가 과립으로 부서진다. 과립은 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석, 또는 광유의 첨가에 의하여 정제 성형 다이에 달라붙지 않도록 윤활화시킬 수 있다. 그 다음에, 윤활화된 혼합물을 압축하여 정제로 만든다. 본 개시내용의 화합물은 또한 자유 유동 불활성 담체와 조합되고, 과립화 또는 슬러깅 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압축될 수 있다. 셀락의 밀봉 코트, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어진 투명하거나 불투명한 보호 코팅이 제공될 수 있다. 상이한 단위 투여량을 구별하기 위해 이들 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.
- [0129] 경구용 액체, 예컨대 용액, 시럽제, 및 엘릭시르는 소정의 양이 미리 결정된 양의 화합물을 함유하도록 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합하게 풍미를 낸 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있으며,

한편 엘릭시르는 비독성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 풍미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료, 또는 사카린 또는 기타 인공 감미료 등이 첨가될 수 있다.

- [0130] 경우에 따라, 경구 투여용 투여 단위 제제는 미세캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어, 중합체, 왁스 등의 미립자 물질을 코팅 또는 내장함으로써 방출을 연장 또는 지속하도록 제조될 수 있다.
- [0131] 상기 특별히 언급된 성분 이외에, 제제는 해당 제제의 유형을 고려하여 관련 기술분야에서, 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제제는 향미제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0132] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간 및 다른 포유동물 둘 다, 바람직하게는 인간을 포함한다.
- [0133] 용어 "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 대상체에게 투여되는 경우, 질환에 대한 치료를 수행하기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은, 특히, 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중, 또는 다른 인자에 따라 달라질 수 있다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우, 상기 용어는 그의 성분만을 의미한다. 조합물에 적용되는 경우, 상기 용어는 조합하여, 연속적으로, 또는 동시에 투여되는 지의 여부와 상관없이, 치료 효과를 초래하는 활성 성분의 합해진 양을 의미한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환, 장애 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 저지하는 것; 또는 질환, 장애 또는 상태를 완화시키는 것, 즉 질환, 장애, 및/또는 상태의 퇴행을 유도하는 것을 지칭한다. 따라서, 일부 실시 양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는, 비록 치료되는 대상체에 의해 식별될 수 없긴 하지만, 하나 이상의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 포함할 수 있는, 질환 또는 장애를 완화시키는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 신체적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화) 또는 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 조정하는 것을 포함한다. 또 다른 일부 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 포함한다.
- [0135] 방법
- [0136] 약어
- [0137] 하기 약어가 본 출원에서 사용될 수 있다:
- [0138] B₂pin₂ = 비스(피나콜라토)디보론
- [0139] MeOH = 메탄올
- [0140] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0141] LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 [LiN(SiMe₃)₂]
- [0142] Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0143] Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
- [0144] Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0145] nBu₃P = 트리-n-부틸포스핀
- [0146] DCM = 디클로로메탄
- [0147] THF = 테트라히드로푸란;
- [0148] DIEA = DIPEA = 디이소프로필에틸아민;
- [0149] sat. = 포화 수용액;
- [0150] aq. = 수성
- [0151] FCC = 실리카를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피;
- [0152] TFA = 트리플루오로아세트산;

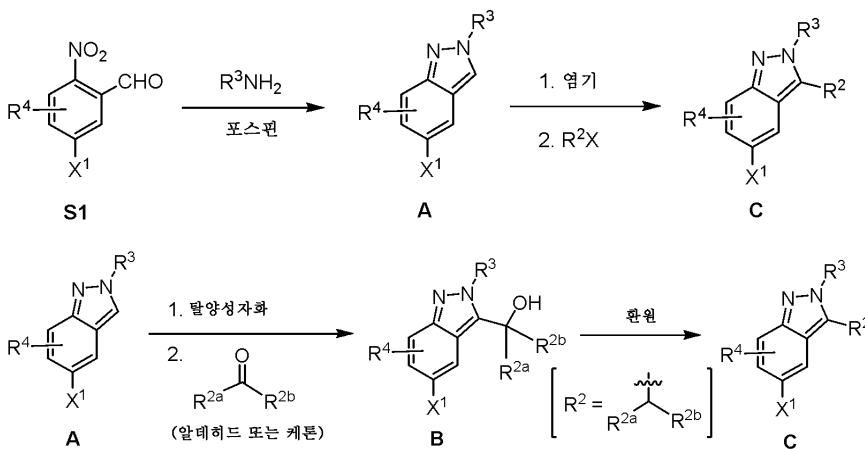
- [0153] r.t. = 실온;
- [0154] DMF = N,N-디메틸포름아미드;
- [0155] DMSO = 디메틸설폭시드;
- [0156] DMA = N,N-디메틸아세트아미드;
- [0157] EtOAc = 에틸 아세테이트;
- [0158] h = 시간(들).

- [0159] 화학적 합성
- [0160] 화학식 I의 화합물의 합성
- [0161] 화학식 I의 화합물의 합성은 일반 합성 반응식 1 내지 4에 예시된다:

[0162] 1. 인다졸 중간체 C의 합성 (반응식 1)

[0163] 적합한 5-할로-2-니트로벤zal데히드 출발 물질 S1 ($X^1 = Cl, Br, \text{ 또는 } I$)을 포스핀, 예를 들어, 트리부틸포스핀의 존재 하에 1급 아민 (R^3NH_2)과 반응시켜 인다졸 유도체 A를 형성하고 (Genung, N. E. et al. Org. Lett. 2014 16, 3114-3117), 이어서 이를 강 염기, 예를 들어 LDA를 사용하여 3-위치에서 탈양성자화시킨 후, 알킬화 시약 R^2X ($X = \text{예를 들어, } Cl, Br, I, \text{ 또는 메탄술포네이트}$)와 반응시켜 제위치에 목적하는 $R^2, R^3, \text{ 및 } R^4$ 를 갖는 중간체 C를 형성한다. 대안적으로, 탈양성자화된 화합물 A를 알데히드 또는 케톤과 반응시켜 알콜 부가물을 형성할 수 있으며, 이를 환원시켜 (예를 들어, 디알킬실란에 의해) 목적하는 중간체 C를 형성한다.

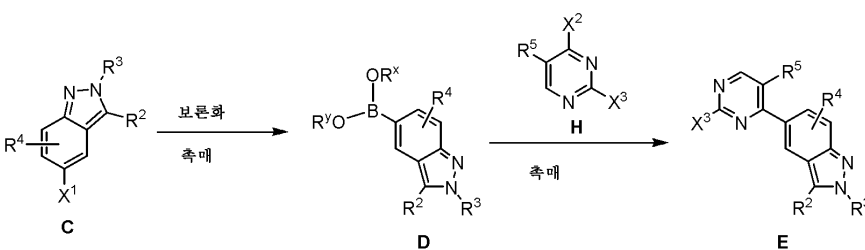
[0164] <반응식 1>



- [0165]
- [0166] 2. 피리미딘-치환된 2H-인다졸 중간체 E의 합성 (반응식 2)

[0167] 중간체 C를 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매)의 존재 하에 붕소화 반응시켜 보로네이트 중간체 D를 형성하고, 이를 할로젠-치환된 피리미딘 유도체 H와 커플링시켜 5-(피리미딘-3-일)-인다졸 중간체 E를 형성한다.

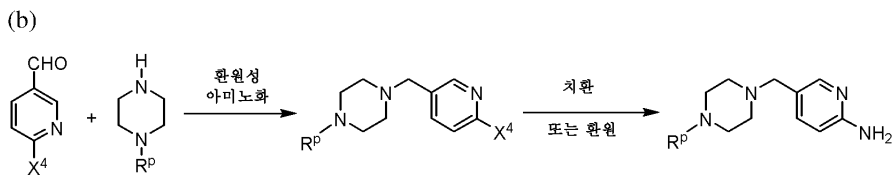
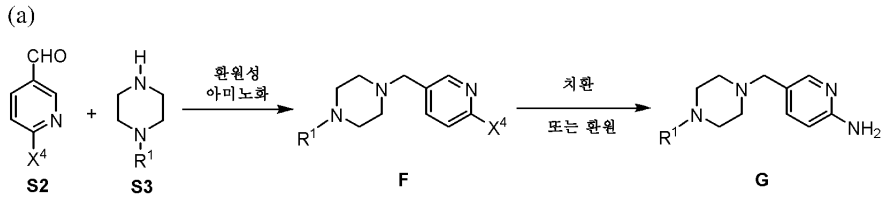
[0168] <반응식 2>



- [0169]
- [0170] 3. 2-아미노-5-피페라지닐메틸-피리딘 중간체 G의 합성 (반응식 3(a) 및 3(b))

[0171] 6-할로젠 또는 6-니트로 치환된 피리딘-3-카르보알데히드 출발 물질 S2 및 1-R¹-치환된 (여기서 R¹은 수소가 아님) 또는 1-R^p-치환된 피페라진 출발 물질 S3을 환원성 아미노화 반응시켜 2-아미노-5-피페라지닐메틸-피리딘 중간체 F를 형성하고, 이어서 이를 피리딘 고리 상의 니트로 기의 환원 또는 할로젠의 치환을 통해 2-아미노-5-피페라지닐메틸-피리딘 중간체 G로 전환시킨다.

[0172] <반응식 3>

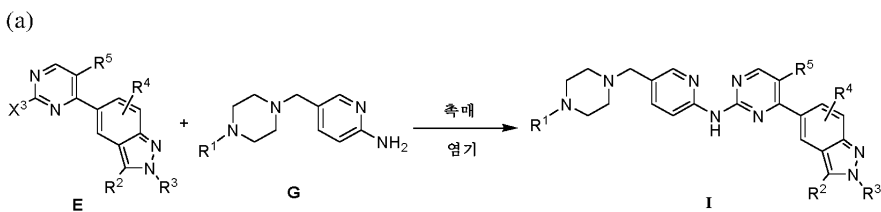


[0173]

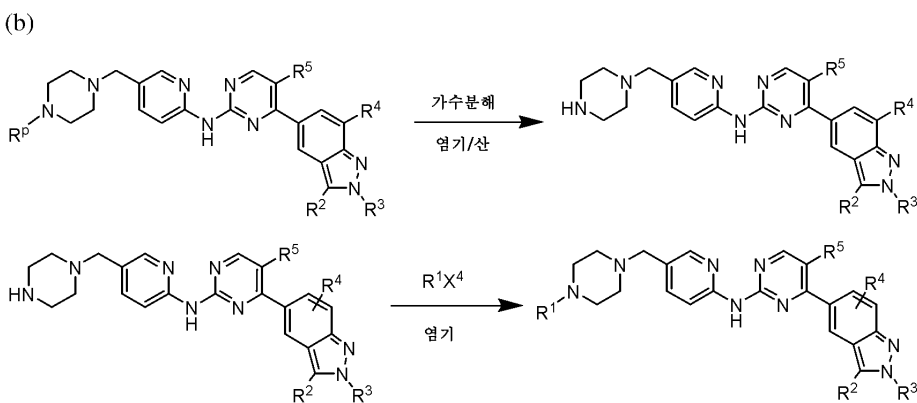
[0174] 4. 화학식 I의 화합물의 합성 (반응식 4(a) 및 4(b))

[0175] 피리미딘-치환된 2H-인다졸 중간체 E를 촉매 (예를 들어, 팔라듐 촉매)의 존재 하에 2-아미노-5-피페라지닐메틸-피리딘 중간체 G와 커플링시켜 화학식 I의 화합물 (여기서 R¹은 수소가 아님)을 제공한다. 대안적으로, 2H-인다졸 중간체 E를 R^p-치환된 중간체 G와 커플링시켜 중간체 (M)을 형성한 후, 보호기 R^p를 제거하여 화학식 I의 화합물 (여기서 R¹은 수소임)을 형성한다. 후자는 또한 아실화제와 반응시킴으로써 화학식 I의 다른 화합물 (여기서 R¹은 수소가 아님)로 추가로 전환시킬 수 있다.

[0176] <반응식 4>



[0177]



[0178]

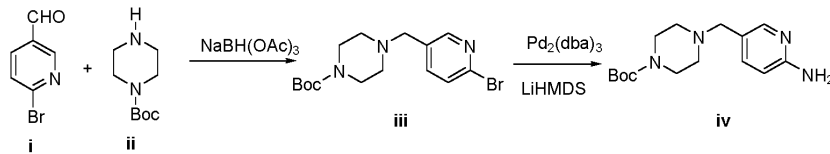
[0179] 실시예

[0180] 다음의 비제한적 실시예는 본 발명의 특정 측면을 추가로 예시한다. 이들 화합물은 상기 기재된 일반적인 합성 반응식에 따라 제조된다.

[0181] 5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 히드로클로라이드 (1·HCl)

[0182] 화합물 1을 하기 반응식 5를 사용하여 제조하였으며, 예시 목적을 위해 실험 세부사항을 추가로 기재하였다.

[0183] <반응식 5>



[0184] Reaction scheme showing the synthesis of compound vii from compound v. Step 1: Compound v (5-bromo-2-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)pyridine) reacts with B2pin2, Pd(dppf)Cl2, KOAc, and excess acid/H2O at 90°C to form boronate ester vi. Step 2: Compound vi reacts with 5-chloro-2-fluoropyridine, Pd(dppf)Cl2, K2CO3, and excess acid/H2O at 80°C to form compound vii.

[0185] Reaction scheme showing the synthesis of compound viii from compound iv and compound vii. Compound iv reacts with compound vii in the presence of Pd2(dba)3, Xantphos, Cs2CO3, and excess acid at 110°C to form compound viii.

[0186] t-부틸 4-((6-브로모피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (iii)

[0187] 5-브로모피리딘-2-카르브알데히드 (i; 71.4 g, 384 mmol, 1 당량), 1-Boc-피페라진 (ii; 72.8 g, 391 mmol, 1.02 당량), 디클로로메탄 (1.2 L), 및 아세트산 (2.4 mL)의 용액을 15°C로 냉각시키고, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (164.9 g, 777.8 mmol, 2.03 당량)을 혼합물에 25°C에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (13 g, 61.3 mmol, 0.16 당량)의 추가의 부분을 15°C에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응물을 수성 2N NaOH (250 mL)로 켄칭하고, 생성된 용액을 추가로 0.5 시간 동안 교반하였다. 유기 층을 물로 2회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 4:1 석유 에테르/에틸 아세테이트로 재결정화하여 iii 107.7 g (78% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0188] t-부틸 4-((6-아미노피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (iv)

[0189] 중간체 iii (100 g, 281 mmol, 1 당량), Cu2O (20 g 140 mmol, 0.5 당량), 및 수성 NH3·H2O (250 mL, 2.5 당량)의 용액을 500 mL 오토클레이브 중에서 120°C (16 Mpa)에서 8시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, 수성 2N NaOH 용액 (1 L)으로 켄칭하고, CH2Cl2로 2회 추출하였다. 유기 상을 염수 15 L로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서 50:1 → 10:1 CH2Cl2/MeOH)에 의해 정제하여 iv 25.4 g (31% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0190] 5-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸 (vii)

[0191] DMF (150 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸 (v; 30 g, 118 mmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (36.1 g, 142 mmol, 1.2 당량), KOAc (23.3g, 237.8 mmol, 2 당량)의 용액을 탈기하였다. Pd(dppf)Cl2 (2.6 g, 0.01 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N2 분

위기 하에 8시간 동안 90-100°C에서 교반하고, 30-40°C로 냉각시키고, 물 300 mL로 희석하였다. 혼합물을 0-10°C에서 1-2시간 동안 교반하고, 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하여 3-이소프로필-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸 (vi)을 수득하였다. 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0192] 중간체 vi (1 당량), 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (23.75 g, 180 mmol, 1.2 당량), K₂CO₃ (32.76 g, 237 mmol, 1.3 당량), Pd(dppf)Cl₂ (0.87 g, 0.03 당량), 1,4-디옥산 (300 mL), 및 물 (60 mL, 2 당량)의 탈기된 혼합물을 N₂ 분위기 하에 85-95°C에서 5-8시간 동안 교반하였다. 30-40°C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 부분적으로 농축시킨 다음, 물 300 mL에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서 50:1 → 10:1 CH₂Cl₂/MeOH)에 의해 정제하여 vii 14.8 g (40% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0193] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.58 (d, 6H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 7.24 (d, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.68 (s, 1H);

[0194] LC-MS (ES+) m/z: 305 (M+H)⁺.

[0195] t-부틸-4-((6-((5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (viii)

[0196] 1,4-디옥산 150 mL 중 vii (14.8 g, 484 mmol, 1.0 당량), iv (16.3 g, 557 mmol, 1.15 당량), K₃PO₄ · 3H₂O (25.8 g, 967 mmol, 2.0 당량), Pd(dba)₃ (1.3 g, 1.5 mmol, 0.03 당량) 및 Xantphos (0.8 g, 1.5 mmol, 0.03 당량)의 혼합물을 N₂로 탈기한 다음, 90-100°C에서 24시간 동안 교반하면서 가열하였다. 추가의 Pd(dba)₃ (0.42 g, 0.72 mmol, 0.015 당량) 및 Xantphos (0.42 g, 0.72 mmol, 0.015 당량)을 첨가하고, 8시간 동안 교반하면서 90-100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 40-50°C로 냉각시키고, 빙수 (300 mL)을 첨가하고, 3-5시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서 50:1 → 10:1 CH₂Cl₂/MeOH)에 의해 정제하여 viii 22.8 g (84% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0197] 5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 히드로클로라이드 (1 · HCl)

[0198] 에틸 아세테이트/메탄올 (500 mL) 중 HCl (g)의 혼합물 중 viii (25.1 g, 604 mmol, 1.0 당량)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 1 · HCl 29.8 g (99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0199] ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ): 1.44 (d, 6 H, J = 7 Hz), 3.44-3.56 (중첩 m, 9H), 4.06 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 7.4), 7.55 (d, 1H, J = 7.6), 8.00-8.63 (m, 5H) ppm.;

[0200] LC-MS (ES+) m/z: 461 (M+H)⁺.

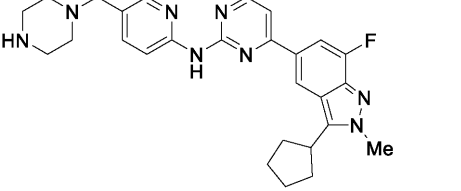
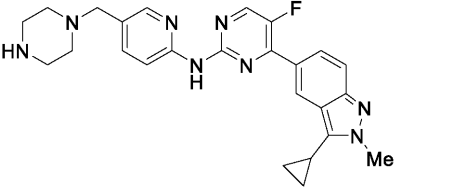
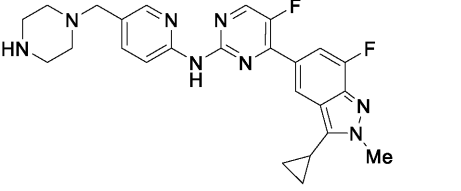
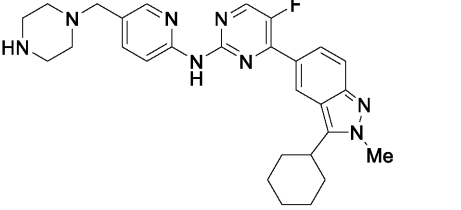
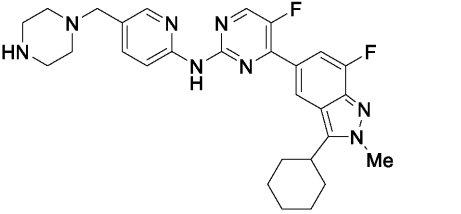
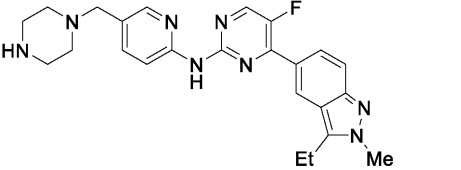
[0201] 1의 유리 염기 형태는 적절한 염기 예컨대 NaOH, Na₂CO₃ 등을 사용한 표준 기법에 의해 형성할 수 있다.

[0202] 본 발명의 화합물 1 및 다른 선택 실시예 (화합물 2-36)를 표 1에 열거하였으며, 이들 모두는 상기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

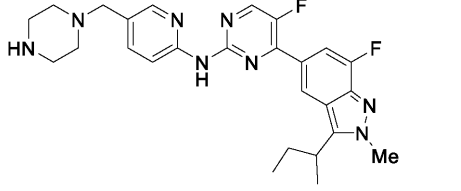
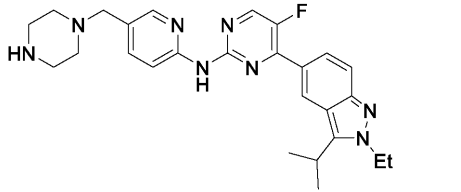
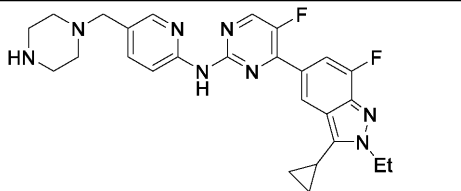
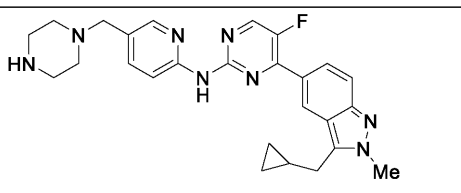
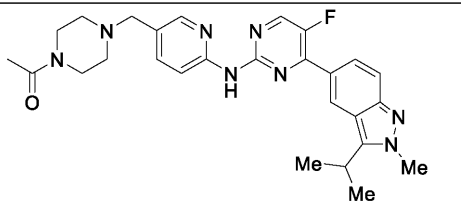
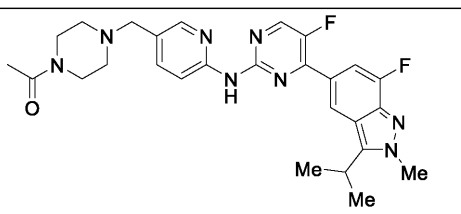
[0203] 표 1. 화학식 I의 화합물의 선택 실시예

실시예	구조	명칭
1		5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
2		5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
3		4-(3-시클로펜틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
4		4-(3-시클로펜틸-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
5		4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민

[0204]

6		4-(3-시클로펜틸-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
7		4-(3-시클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
8		4-(3-시클로프로필-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
9		4-(3-시클로헥실-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
10		4-(3-시클로헥실-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
11		4-(3-에틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민

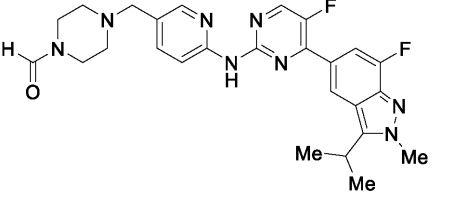
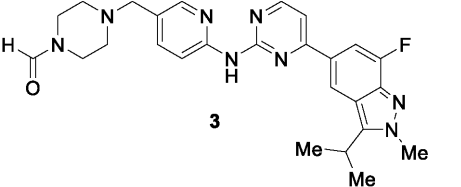
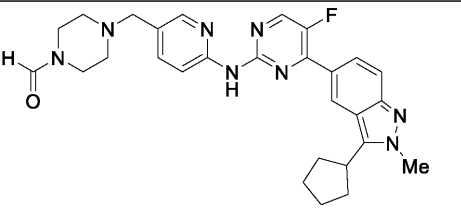
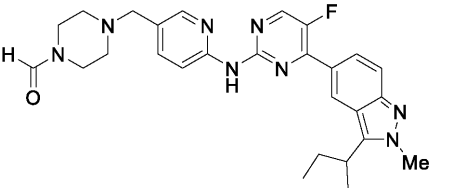
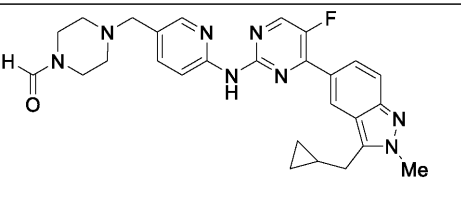
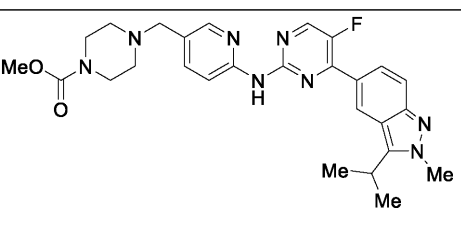
[0205]

12		4-(3-(<i>sec</i> -부틸)-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
13		4-(2-에틸-3-이소프로필-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
14		4-(3-시클로프로필-2-에틸-7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
15		4-(3-(시클로프로필메틸)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로-N-(5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민
16		1-(4-((6-((5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
17		1-(4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온

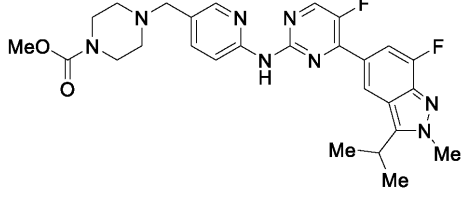
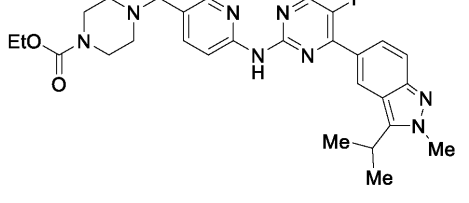
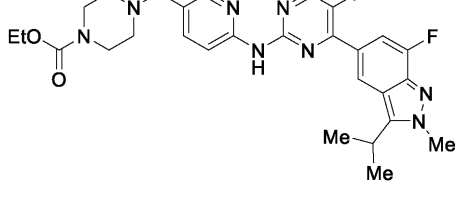
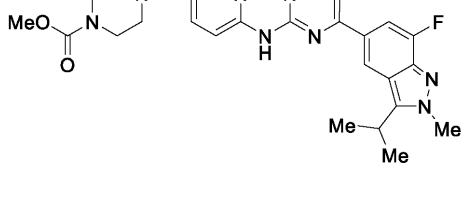
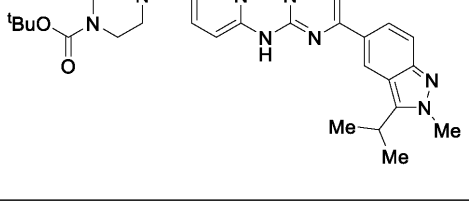
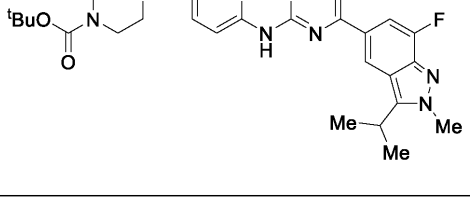
[0206]

18		1-(4-((6-((4-(3-시클로펜틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
19		1-(4-((6-((4-(3-시클로펜틸-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
20		1-(4-((6-((4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
21		1-(4-((6-((4-(3-시클로프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
22		1-(4-((6-((4-(3-시클로헥실-7-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온
23		4-((6-((5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)카르보알데히드

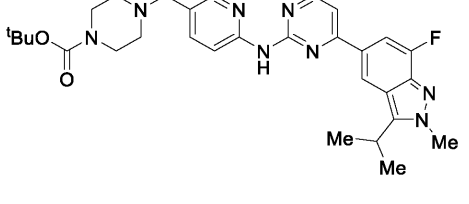
[0207]

<p>24</p>		<p>4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드</p>
<p>25</p>		<p>4-((6-((4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드</p>
<p>26</p>		<p>4-((6-((4-(3-시클로펜틸-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드</p>
<p>27</p>		<p>4-((6-((4-(3-(sec-부틸)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드</p>
<p>28</p>		<p>4-((6-((4-(3-(시클로프로필메틸)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르보알데히드</p>
<p>29</p>		<p>메틸 4-((6-((5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트</p>

[0208]

30		메틸 4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
31		에틸 4-((6-((5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
32		에틸 4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
33		메틸 4-((6-((4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
34		tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
35		tert-부틸 4-((6-((5-플루오로-4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0209]

36		tert-부틸 4-((6-((4-(7-플루오로-3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트
----	---	--

[0210]

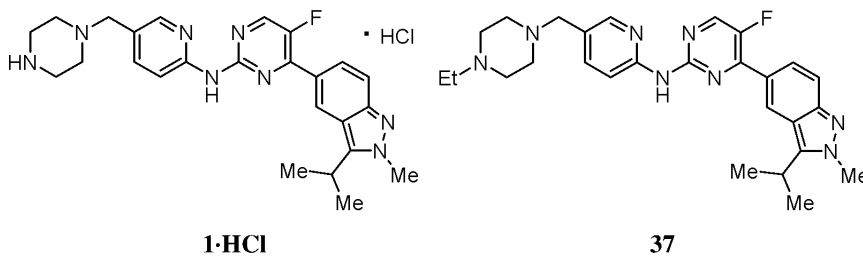
[0211] 생물학적 검증

[0212] 화학식 I의 화합물은 신규한 CDK4/6 억제제이며, 이는 예시를 위해 화합물 1 · HCl을 사용하여 하기 기재된 절차에 따라 그의 활성에 대해 평가되었거나 평가될 수 있다.

[0213] CDK4/시클린 D1, CDK4/시클린 D3, CDK6/시클린 D1 및 CDK6/시클린 D3을 새로이 제조된 반응 완충제 (20 mM

Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO) 중에 새로이 제조된 기질 용액 (RB 단백질, 3 μM)에 각각 첨가하고, 서서히 혼합하였다. 화합물 1·HCl을 0.1 μM에서 시작하여 3배 희석하여 10-용량 IC₅₀ 모드에서 실험하였다. 화합물 1·HCl을 제조하고, DMSO 중에 희석하고, 음향 기술(Acoustic technology) (Echo550; 나노리터 범위)에 의해 키나제/기질 반응 혼합물로 옮기고, 이어서 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 33P-ATP (1 μM)을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 개시하였다. 키나제 반응물을 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 반응물을 P81 이온-교환지에 스폿팅하고, 필터-결합 방법에 의해 방사능을 검출하였다. 키나제 활성 데이터를 비히칼 (디메틸 술폭시드) 반응과 비교하여 시험 샘플 중 퍼센트 잔류 키나제 활성으로 표현하였다. 각각의 키나제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값 및 곡선 피트를 프리즘(Prism) (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software))에서 "4 파라미터 로지스틱 방정식"을 사용하여 비선형 회귀 곡선에 피팅함으로써 획득하였다. 조건 하에, 1·HCl에 대한 IC₅₀ 값을 4종의 모든 키나제: CDK4/시클린 D1, CDK4/시클린 D3, CDK6/시클린 D1 및 CDK6/시클린 D3에 대해 측정하였으며, 이를 에틸화된 대응물, 즉 N-(5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-5-플루오로-4-(3-이소프로필-2-메틸-2H-인다졸-5-일)피리미딘-2-아민 또는 화합물 37의 IC₅₀ 값과 비교하여 표 2에 나타내었다. 결과는 화합물 37의 IC₅₀ 값에 필적할 만하거나, 또는 특정 경우에 그 보다 더 우수하였다. 이러한 발견의 중요성은, 기본 화합물 1이 본원에 개시된 다양한 전구약물 형태를 통해 투여될 수 있고, 상기 전구약물은 생리학적 조건 하에 가수분해되어 계내에서 활성 화합물 1을 생성할 수 있으며, 여기서 1이 공통적인 활성 모이어티로서 기능하므로, 따라서 질환, 특히 종양을 보다 잘 표적화하기 위한 제어 방출을 달성한다는 것에 있다.

[0214] 표 2. CDK4/시클린 D₁, CDK4/시클린 D₃, CDK6/시클린 D₁, 및 CDK6/시클린 D₃에 대한 화합물 1·HCl 및 37의 IC₅₀ 값.



[0215]

키나제	화합물 (IC ₅₀ , M)	
	1·HCl	37
CDK4/시클린 D1	7.05E-10	1.47E-09
CDK4/시클린 D3	3.99E-09	1.98E-09
CDK6/시클린 D1	1.11E-09	2.38E-08
CDK6/시클린 D3	2.56E-08	5.66E-09

[0216]

[0217]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 취지를 벗어나지 않으면서 본 발명의 화합물, 조성물, 및/또는 방법을 다수로 그리고 다양하게 변형시킬 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 기재된 본 발명의 다양한 실시양태는 단지 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.