

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 487/04

(11) 공개번호 10-2005-0057520  
(43) 공개일자 2005년06월16일

(21) 출원번호 10-2005-7004841

(22) 출원일자 2005년03월21일

번역문 제출일자 2005년03월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/029209

(87) 국제공개번호 WO 2004/026877

국제출원일자 2003년09월19일

국제공개일자 2004년04월01일

(30) 우선권주장 60/412,997 2002년09월23일 미국(US)

(71) 출원인 웨링 코포레이션  
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 파루치 카밀  
미국 뉴저지 07027 가우드 씨어드 애브뉴 20  
구찌 티모씨 제이.  
미국 뉴저지 07928 차탐 레드 로오드 48  
드와이어 마이클 피.  
미국 뉴저지 07076 스콧치 플레인즈 캐서린 스트리트 235  
돌 로날드 제이.  
미국 뉴저지 07960 컨벤트 스테이션 콘코드 레인 8  
기리자발라반 비요어 엠.  
미국 뉴저지 07054 파시패니 메이플우드 드라이브 10  
말람스 알란 케이.  
미국 뉴저지 07840-9302 핵켓스타운 알알3 킹스 하이웨이 147

(74) 대리인 박병석  
서장찬  
최재철

심사청구 : 없음

(54) 사이클린 의존성 키나제 억제제로서의 이미다조피라진

명세서

기술분야

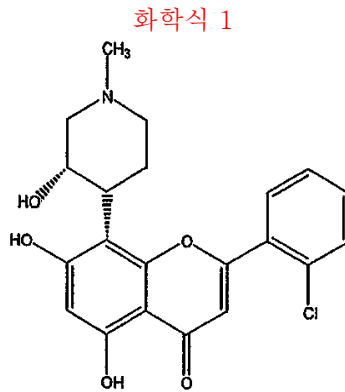
본 발명은 단백질 키나제 억제제[예를 들면, 사이클린-의존성 키나제, 유사분열물질-활성화된 단백질 키나제(MAPK/ERK), 글리코젠 신타제 키나제 3(GSK3β) 등]로서 유용한 이미다조[1,2-a]피라진 화합물, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 당해 화합물을 사용하는 치료방법 및 예를 들면, 암, 염증, 관절염, 바이러스 질환, 신경변성 질환[예: 알츠하이머 병], 심혈관 질환 및 진균 질환과 같은 질환을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다. 본원은 2002년 9월 23일자로 출원된 미국 가특허원 제60/412,997호로부터의 우선권의 이익을 청구한다.

배경기술

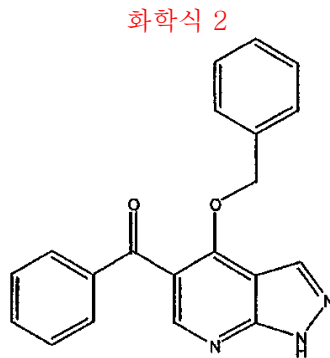
단백질 키나제 억제제는 예를 들면, 사이클린-의존성 키나제(CDKs), 유사분열물질 활성화된 단백질 키나제(MAPK/ERK), 글리코젠 신타제 키나제 3(GSK3β) 등의 억제제와 같은 키나제를 포함한다. 사이클린-의존성 키나제는 세포 주기 및 세포 증식 이면의 구동력이 되는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. 개개의 CDK, 예를 들면, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK7, CDK8 등은 세포 주기 진행에서 분명한 역할을 수행하며, G1, S 또는 G2M 기 효소로 분류할 수 있다. 조절되지 않은 증식은 암세포를 증명하는 것이며, CDK 작용의 부적절한 조절(misregulation)은 다수의 중요한 고형 종양에서 높은 빈도로 발생한다. CDK2 및 CDK4가 특히 중요하며, 그 이유는 이들의 활성이 다양한 종류의 사람 암에서 종종 잘못 조절되기 때문이다. CDK2 활성은 세포 주기의 G1 기를 통해 S 기로 진행시키기 위해 필요하며, CDK2는 G1 체크포인트(checkpoint)의 중요한 성분들 중의 하나이다. 체크포인트는 세포 주기 이벤트의 적절한 순서를 유지하는 작용을 하며, 세포가 공격에 응답하거나 증식성 신호에 응답하도록 하는 반면, 암세포에서의 적절한 체크포인트

조절의 실패는 종양발생을 유발시킨다. CDK2 통로는 종양 억제제 기능(예: p52, RB 및 p27) 및 종양유전자 활성화(사이클린 E)의 수준에서 종양형성에 영향을 미친다. 많은 보고서에서 CDK2의 억제제, p27과 조활성화제, 사이클린 E 둘 다 다기유방, 결장, 비소세포 폐, 위장, 전립선, 방광, 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 난소 및 기타 암에서 각각 과발현 또는 저발현되는 것으로 입증되었다. 이들의 변경된 발현은 증가된 CDK2 활성 수준 및 불량한 전체 생존과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관찰은, CDK2 및 이의 조절된 통로가 성장 년도(development year) 동안에 표적을 억제시키도록 하고, 다수의 아데노신 5'-트리포스페이트(ATP) 경쟁성인 작은 유기 분자 뿐만 아니라, 펩타이드도 문헌에 암의 잠재적 치료를 위한 CDK 억제제로서 보고되어 왔다. 미국 특허 제6,413,974호의 컬럼 1, 라인 23 내지 컬럼 15, 라인 10에서는 다양한 CDK 및 이들의 각종 형태의 암과의 관계에 대해 잘 기술하고 있다.

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



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



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

피라졸로피리미딘은 공지되어 있다. 예를 들면, WO 92/18504, WO 02/50079, W095/35298, WO 02/40485, EP 94304104.6, EP 0628559(미국 특허 제5,602,136호, 제5,602,137호 및 제5,571,813호와 동일), 미국 특허 제6,383,790호, 문헌[참조: Chem. Pharm. Bull.,(1999) 47 928, J. Med. Chem.,(1977) 20, 296, J. Med. Chem.,(1976) 19 517 및 Chem. Pharm. Bull.,(1962) 10 620]에는 각종 피라졸로피리미딘이 기술되어 있다.

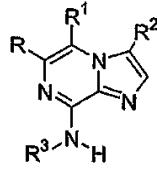
CDK와 관련된 질환 및 장애를 치료하기 위한 새로운 화합물, 제형, 치료방법 및 치료요법이 필요하다. 따라서, 본 발명의 목적은 이러한 질환 및 장애를 치료하거나 예방하거나 경감시키는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

**발명의 요약**

본 발명의 다수의 양태에서, 본 발명은 사이클린 의존성 키나제의 억제제로서의 신규한 부류의 이미다조[1,2-a]피라진 화합물, 이러한 화합물의 제조방법, 이러한 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 제형의 제조방법, 및 이러한 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 CDK와 관련된 질환 하나 이상을 치료, 예방, 억제 또는 경감하는 방법을 제공한다.

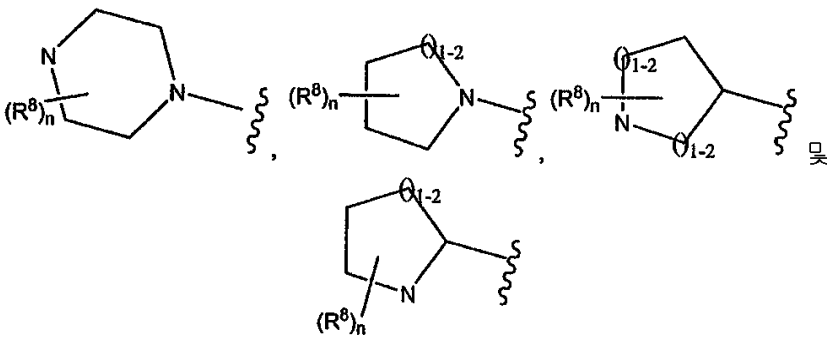
하나의 양태에서, 본원은 화학식 3의 화합물, 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 기술한다:

화학식 3



상기식에서,

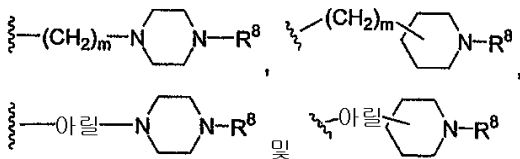
R은 H, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 알케닐, 알킬닐, -C(O)R<sup>7</sup>,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴 및 R에 대해 바로 위에서 나타난 구조의 헤테로사이클릴 잔기의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

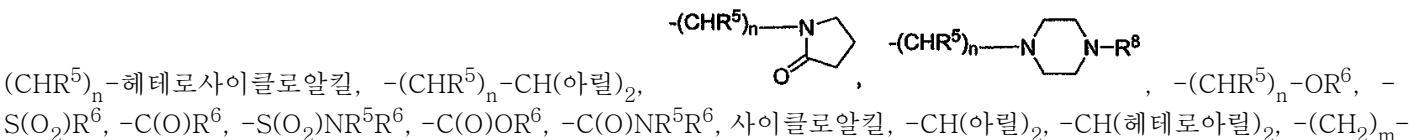
R<sup>1</sup>은 H, 수소 또는 알킬이며;

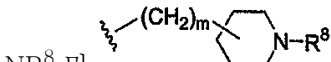
R<sup>2</sup>는 R<sup>9</sup>, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, -CF<sub>3</sub>, -C(O)R<sup>7</sup>, 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 6개의 R<sup>6</sup> 그룹(여기서, 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 선택된다)으로 치환된 알킬,

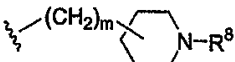


로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 및 헤테로사이클릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로겐, 알킬, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>3</sup>는 H, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-사이클로알킬, -





NR<sup>8</sup> 및  로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>5</sup>는 H 또는 알킬이며;

R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환되고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>7</sup>은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>8</sup>은 R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> 및 -(CH<sub>2</sub>)-아릴로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R<sup>9</sup>는 할로젠, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고;

m은 0 내지 4이며;

n은 1 내지 4이고;

p는 0 내지 3이다.

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

### 발명의 상세한 설명

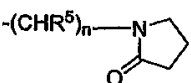
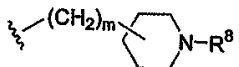
한가지 양태에서, 본 발명은 화학식 3으로 나타내어지는 이미다조[1,2-a]피라진 화합물[여기서, 각종 잔기들은 상기한 바와 같다], 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

또 다른 양태에서, R은 H, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 및 -C(O)R<sup>7</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub> 및 -OR<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다.

또 다른 양태에서, R<sup>1</sup>이 H 또는 저급 알킬이다.

또 다른 양태에서, R<sup>2</sup>는 할로젠, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 및 -C(O)R<sup>7</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub> 및 -OR<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다.

또 다른 양태에서, R<sup>3</sup>는 H, 아릴, 헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, 사이

클로알킬, -CH(아릴)<sub>2</sub>,  및  으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기서, 상기 아

릴 및 헤테로아릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $-C(O_2)R^5$  및  $-S(O_2)R^6$  으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다.

또 다른 양태에서,  $R^5$ 는 H 또는 저급 알킬이다.

또 다른 양태에서, m은 0 내지 2이다.

또 다른 양태에서, n은 1 내지 3이다.

추가 양태에서, R은 H, 페닐 및 헤테로아릴로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

추가 양태에서,  $R^1$ 은 H, Br 또는 메틸이다.

추가 양태에서,  $R^2$ 는 F, Cl, Br, I, 아릴, 알케닐, 헤테로아릴 또는  $CF_3$ 이다.

추가 양태에서,  $R^3$ 은 페닐, (피리드-2-일)메틸, (피리드-3-일)메틸, (피리드-4-일)메틸, 2-[(피리드-3-일)]에틸, 2-[(피리드-4-일)]에틸, 2-일프로판올, 3-일프로필-10-피롤리딘-2-온 또는  $-C(O)CH_3$ 이고, 여기서, 상기 피리딜은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 F, Cl, Br,  $CF_3$ , 저급 알킬, 메톡시 및  $CN$ 으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된다.

추가 양태에서,  $R^5$ 는 H이다.

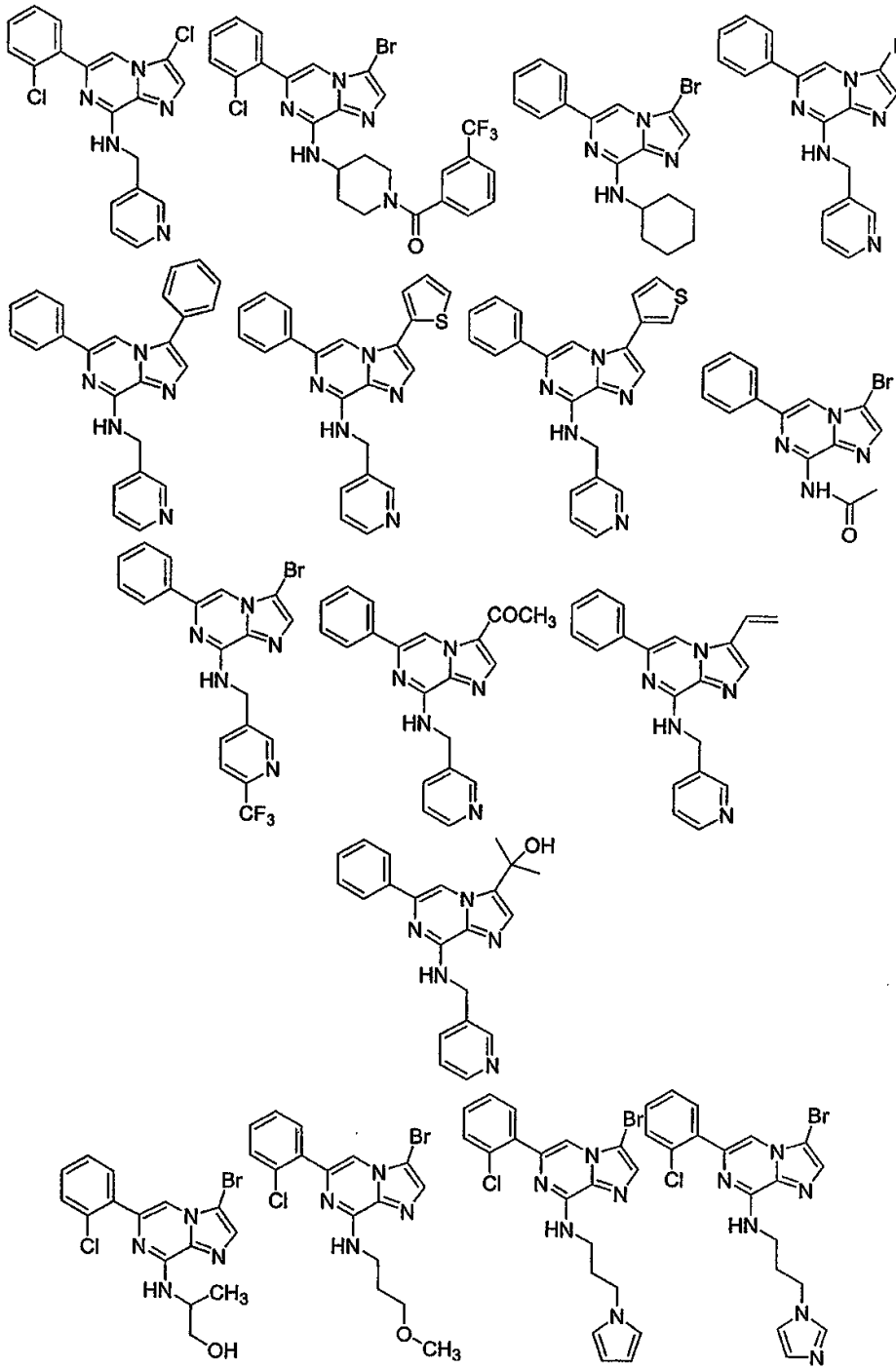
추가 양태에서, m은 0이다.

추가 양태에서, n은 1 또는 2이다.

본 발명의 화합물의 그룹은 하기 표 1에 나타낸다.

**표 1.**







"환자"는 사람 및 동물 둘 다를 포함한다.

"포유류"는 사람 및 기타 포유동물을 의미한다.

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

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

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

"헤테로아릴"은 환 원자수가 약 5 내지 약 14개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 방향족 단환 또는 다환 시스템을 의미하며, 여기서 환 원자들 중의 하나 이상은 탄소 이외의 원소, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황의 단독 또는 조합이다. 바람직한 헤테로아릴은 환 원자수가 약 5 내지 약 6개이다. "헤테로아릴"은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있으며, 본원에서 정의한 바와 같다. 헤테로아릴 근(root) 명칭 앞의 접두사인 아자, 옥사 또는 티아는, 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 상응하는 N-옥사이드로 임의 산화될 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 비제한적인 예는 피리딜, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 피리돈(N-치환된 피리돈 포함), 이소사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딜, 퀴놀리리닐, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴 등과 같은 부분 포화된 헤테로아릴 잔기를 의미한다.

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

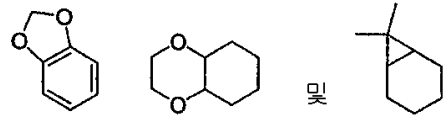
"알킬아릴"은, 알킬 및 아릴이 상기한 바와 같은 알킬-아릴 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬아릴은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 알킬아릴 그룹의 비제한적인 예는 톨릴이다. 모 잔기에 대한 결합은 아릴을 통해 이루어진다.

"사이클로알킬"은, 탄소수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족 단환 또는 다환 시스템을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 포함한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 상기한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있다. 적합한 단환 사이클로알킬의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 다환 사이클로알킬의 비제한적인 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등 뿐만 아니라, 예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등과 같은 부분 포화된 다환 사이클로알킬을 포함한다.

"할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

"환 시스템 치환체"는 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된[예를 들면, 환 시스템상의 이용 가능한 수소를 대체한다] 치환체를 의미한다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬닐, 알킬헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -C(=N-CN)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -C(=NH)-NH(알킬), Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>N-, Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>N-알킬-, Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>NC(O)-, Y<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- 및 -SO<sub>2</sub>NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 및 아르알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. "환 시스템"

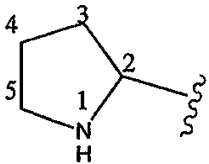
템 치환체"는 또한 환 시스템상에 2개의 인접한 탄소 원자상에 2개의 유용한 수소(각각의 탄소상에 하나의 H)를 동시에 대



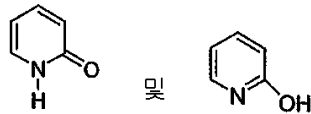
체시키는 단일 잔기를 의미할 수 있다. 이러한 잔기의 예는 예를 들면, 를 형성하는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시,  $-C(CH_3)_2-$  등이다.

"헤테로사이클릴"은, 환 원자수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족 포화된 단환 또는 다 환 시스템을 의미하며, 환 시스템내의 원자들 중의 하나 이상은 탄소 이외의 원소, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황의 단독 또는 조합이다. 환 시스템내에는 인접한 산소 및/또는 황 원자가 존재하지 않는다. 바람직한 헤테로사이클릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴 근 명칭(root name) 앞의 접두사인 아자, 옥사 또는 티아는, 적어도 하나의 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릴 환내의 특정한  $-NH-$ 는, 예를 들면,  $-N(Boc)$ ,  $-N(Cbz)$ ,  $-N(Tos)$  그룹 등으로서 보호되어 존재할 수 있으며; 이러한 보호된 잔기는 또한 본 발명의 일부로서 고려된다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있고, 본원에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의 산화될 수 있다. 적합한 단환 헤테로사이클릴 환의 비제한적인 예는 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닌, 모르폴리닌, 티오모르폴리닌, 티아졸리딘, 1,4-디옥사닌, 테트라하이드로푸라닌, 테트라하이드로티오펜, 락탐, 락톤 등을 포함한다.

본 발명의 헤테로원자 함유 환 시스템에서, N, O 또는 S에 인접한 탄소 원자상에는 하이드록실 그룹이 존재하지 않을 뿐만 아니라, 또 다른 헤테로원자에 인접한 탄소상에는 N 또는 S 그룹도 존재하지 않는다. 따라서, 예를 들면, 다음 환에서:



2번 및 5번 탄소에 직접 결합된  $-OH$  그룹은 존재하지 않는다.



예를 들어 잔기: 야 함을 주목한다. 와 같은 토후토머 형태도 본 발명의 특정 양태에서 동일한 것으로 고려되어

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

화합물에 대해 용어 "분리된" 또는 "분리된 형태"는 합성 과정 또는 이의 천연 공급원 또는 배합물로부터 분리된 후 당해 화합물의 물리적 상태를 말한다. 화합물에 대해 용어 "정제된" 또는 "정제된 형태"는 본원에 기술된 정제 방법 또는 방법들 또는 당해 분야에 공지된 정제 방법 또는 방법들로부터 분리된 후 본원에 기술되거나 당해 분야에 숙련자에게 잘 공지된 표준 분석 기술에 의해 특징화될 수 있도록 충분한 순도인 당해 화합물의 물리적 상태를 말한다.

또한, 본원의 설명, 반응식, 실시예 및 표에서 만족스럽지 않은 원자수를 갖는 어떠한 헤테로 원자도 원자수를 만족시키기 위한 수소원자를 갖는 것으로 추정됨을 주목해야 한다.

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

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

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

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

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

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

화학식 3의 화합물의 화합물은 또한 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원의 화학식 3의 화합물의 화합물을 언급하는 경우, 달리 제시하지 않는 한, 이의 염에 대한 언급도 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서 용

어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산과 함께 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 무기 염을 나타낸다. 또한, 화학식 3의 화합물이 이에 한정되지 않는 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 잔기와, 이에 한정되지 않는 카복실산과 같은 산성 잔기를 함유하는 경우, 쯔비터 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 것으로서 용어 "염(들)" 내에 포함된다. 비록 다른 염도 또한 유용하나, 약제학적으로 허용되는(예를 들면, 비독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 3의 화합물의 염은 예를 들면, 화학식 3의 화합물의 화합물 각각을 염이 침전되는 매질과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.

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

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

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

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

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

본 발명의 화합물은 약리학적 특성을 지니며, 특히, 화학식 3의 화합물은 예를 들면, 사이클린 의존성 키나제, 유사분열물질-활성화된 단백질 키나제(MAPK/ERK), 글리코겐 신타제 키나제 3(GSK3β) 등과 같은 단백질 키나제의 억제제일 수 있다. 사이클린 의존성 키나제(CDK)는 예를 들면, CDC2(CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 및 CDK8을 포함한다. 화학식 3의 신규 화합물은 암, 자가면역 질환, 바이러스 질환, 진균 질환, 신경/신경변성 질환, 관절염, 염증, 항-증식(예를 들면, 안구 망막병증), 신경, 탈모증 및 심혈관 질환과 같은 증식성 질환의 치료요법에서 유용한 것으로 예측된다. 많은 이러한 질환 및 장애는 이의 내용이 본원에 앞서 인용된 미국 특허 제6,413,974호에 나열되어 있다.

보다 구체적으로, 화학식 3의 화합물은 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는 각종 암의 치료에 유용할 수 있다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐의 암을 포함하는 암종, 소세포 폐암, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부암을 포함하는 암종, 편평 세포 암종을 포함하는 암종; 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종 및 버킷 림프종(Burkett's lymphoma)을 포함하는 림프계의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 전골수구백혈병을 포함하는 골수모양 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽세포 기원의 종양; 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경집종을 포함하는 중추 신경계 및 말초 신경계의 종양; 및 흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성건피증, 각질가시세포종, 갑상샘소포암 및 카포시 육종을 포함하는 기타 종양.

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

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

화학식 3의 화합물은 세포사멸을 유발시키거나 억제할 수 있다. 세포사멸 반응은 각종 사람 질환에서 비정상이다. 세포사멸의 조절인자로서 화학식 3의 화합물은 암(위에서 언급한 유형의 암을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 바이러스 감염(헤르페스바이러스, 포스바이러스, 엡슈타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하나 이에 한정되지 않는다), HIV에 감염된 개인에서 AIDS 진행의 예방, 자가면역 질환(전신계 낭창, 홍반, 자가면역 중재된 사구체신염, 류마티스 관절염, 건선, 장 염증 질환 및 자가면역성 당뇨병을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 신경변성 질환(알츠하이머 질환, AIDS-관련 치매, 파킨슨 질환, 근위축기축 경화증, 망막색소변성, 척수근육위축 및 소뇌 변성을 포함하나, 이에 한

정되지 않는다), 골수형성이상질환, 재생불량빈혈, 심근경색증과 관련된 허혈성 손상, 발작 및 재관류 손상, 부정맥, 죽상경화증, 독소 유발되거나 알콜 관련된 간 질환, 혈액작용 질환(만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 근육골격 계통의 변성 질환(골다공증 및 관절염을 포함하나 이에 한정되지 않는다), 아스피린 민감성 비부비동염, 낭성유증, 다발성 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 치료에 유용할 것이다.

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

화학식 3의 화합물의 화합물은 암의 화학예방(chemoprevention)에 유용할 수 있다. 화학예방은 돌연변이원성 현상의 개시를 차단하거나, 또는 이미 발생한 전-악성 세포의 진행을 차단하거나 종양 재발을 억제함으로써 침입성 암의 진행을 억제하는 것으로 정의된다.

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

화학식 3의 화합물의 화합물은 또한 다른 단백질 키나제, 예를 들면, 단백질 키나제 C, her2, raf 1, MEK1, MAP 키나제, EGF 수용체, PDGF 수용체, IGF 수용체, PI3 키나제, wee1 키나제, Src 및 Abl의 억제제로서 작용할 수 있으므로, 다른 단백질 키나제와 관련된 질환을 치료하는데 효과적일 수 있다.

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

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

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

다른 항암제(항-신생물제로서도 공지됨)는 우라실 무스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부셀판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, 옥살리플라틴(프랑스 소재의 사노피-신테라보 파마슈티칼스에서 시판하는 ELOXATIN<sup>TM</sup>), 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 테옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17 $\alpha$ -에틸닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로르트리아니솔, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테스이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨펜, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀 또는 헥사메틸멜라민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

본 발명의 화합물은 또한 피하로 전달될 수 있다.

바람직하게는 당해 화합물은 경구 투여된다.

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

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

사용된 실제 용량은 치료되는 환자의 요구도 및 치료되는 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 특정 상태에 대한 적절한 용량 섭생(regimen)의 결정은 당해 기술내에 있다. 편의상, 총 일일 용량은 분리될 수 있으며, 필요할 경우, 하루동안에 일 부씩 투여할 수 있다.

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

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

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

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

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

하기 용매 및 시약은 괄호안에 이들의 약자로 언급될 수 있다:

박층 크로마토그래피: TLC

디클로로메탄: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

에틸 아세테이트: AcOEt 또는 EtOAc

메탄올: MeOH

트리플루오로아세트산: TFA

트리에틸아민: Et<sub>3</sub>N 또는 TEA

부톡시카보닐: n-Boc 또는 Boc

핵자기 공명 분광학: NMR

액체 크로마토그래피 질량 분광분석: LCMS

고 분해능 질량 분광분석: HRMS

밀리리터: mL

밀리몰: mmol

마이크로리터:  $\mu$ l

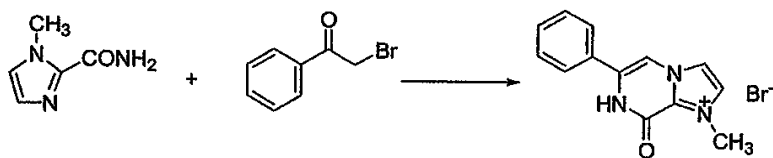
그램: g

밀리그램: mg

실온 또는 rt(주위 온도): 약 25°C

**실시예**

**제조 실시예 1:**

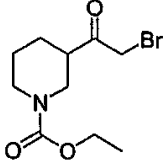
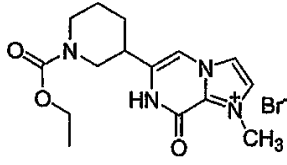
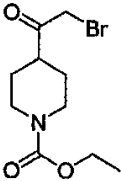
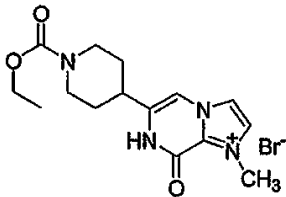


무수 CH<sub>3</sub>CN(90mL) 중의 1-메틸이미다졸-2-카복사미드(3.00g, 24mmol) 및 벤아실 브로마이드(5.73g, 29mmol)의 혼합물을 교반하고 N<sub>2</sub>하에 1일 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 고체를 여과기 상에서 CH<sub>3</sub>CN(2 x 30mL)로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 백색 고체(5.86g, 80%)를 수득하였다.

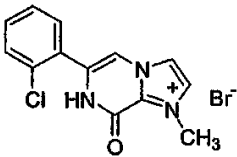
**제조 실시예 1.1 및 1.2:**

제조 실시예 1에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 1-메틸이미다졸-2-카복사미드를 컬럼 1에 나타낸 브로모케톤과 합하여 표 1.1의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 제조할 수 있다.

**표 1.1.**

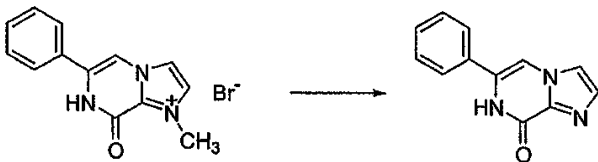
제조 실시예	컬럼 1	컬럼 2
1.1		
1.2		

제조 실시예 2:



본 실시예의 화합물을 제조 실시예 1에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다.

제조 실시예 3:

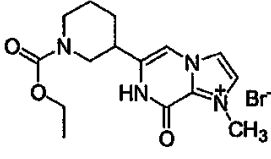
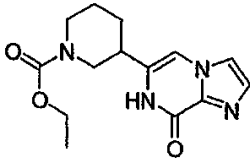
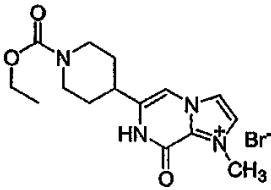
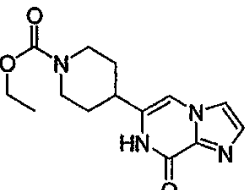


제조 실시예 1로부터의 생성물(4.62g, 15mmol) 및 이미다졸(25.50g, 375mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 175°C에서 20시간 동안 교반한 다음, 100°C로 냉각시키고 빙냉 수(400mL) 속으로 부어넣었다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체를 여과기 상에서 물(2 x 100mL)로 세척하고 진공하에서 100°C로 건조시켰다. 백색 고체(2.43g, 77%)를 수득하였다.

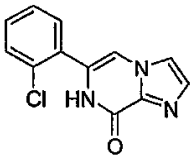
제조 실시예 3.1 및 3.2

제조 실시예 3에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 표 2.1의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 컬럼 1에 나타낸 화합물로부터 제조할 수 있다.

표 2.1.

제조 실시예	컬럼 1	컬럼 2
3.1		
3.2		

제조 실시예 4:



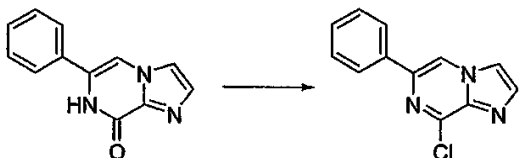
방법 1:

본 실시예의 화합물은 제조 실시예 3에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. LCMS; MH<sup>+</sup> = 246.

방법 2:

피리디늄 하이드로클로라이드(378.6g, 3.28mole)를 2L 들이 환저 플라스크 속에 위치시키고 환류하에 온화한 질소 스트림에서 모든 물질이 용해될 때까지 가열하였다. 제조 실시예 2로부터의 표제 화합물[조 화합물 31.64g, 제조 실시예 2에 기술된 바와 본질적으로 동일한 1-메틸이미다졸-2-카복사미드(10g, 79.9mmole)]을 한번에 가하고 혼합물을 환류하에 215°C에서 15분 동안 가열하였다. 가열 용액을 1.6L의 얼음 및 진한 NH<sub>4</sub>OH(500mL)의 혼합물 속에 부었다. 이의 pH는 약 10.5이었다. 혼합물을 증발 건조시키고 냉동기 속에 저장하였다. 수득한 물질을 MeOH(4L)로 분쇄하고, 여과하며, 고체를 추가의 MeOH(2L)로 세척하였다. 합한 여액을 증발 건조시켜 고체(49.75g)를 수득하였다. 후자를 분쇄하고 증류수(250mL)로 분쇄한 다음 여과하였다. 여액을 버리고 고체를 가열 MeOH(850mL)에 용해시킨 다음, 실리카 겔(약 800ml) 및 씨 샌드(Sea Sand)(약 350ml)에 가하고 혼합물을 증발 건조시켰다. 수득한 혼합물을 실리카 겔 컬럼(40x9cm)에 플러그 온(plug on)시키고, 후자를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4L)로 용출시킨 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1% 내지 2.5% MeOH로 용출시킨 다음, 순수한 MeOH로 용출시켜 표제 화합물(8.06g, 41%)을 수득하였다: FABMS: m/z 246.0 (MH<sup>+</sup>); HRFABMS: m/z 246.0434 (MH<sup>+</sup>), C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O 필요량: m/z 246.0434.

제조 실시예 5:

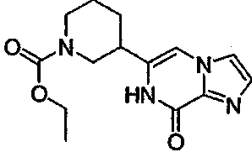
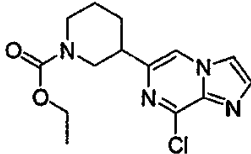
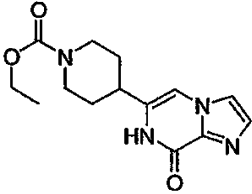
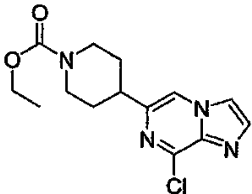


POCl<sub>3</sub>(6.5mL) 중의 제조 실시예 3으로부터의 생성물(1.20g, 5.71mmol) 및 피리딘(0.32mL, 4.0mmol)의 혼합물을 교반하고 N<sub>2</sub>하에 5시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 얼음 100mL 속에 붓고, H<sub>2</sub>O(100 mL) 중의 NaOH(10g)의 용액을 가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 x 50mL)로 추출하였다. 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (2 : 1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 회백색 고체(520mg, 40%)를 수득하였다.

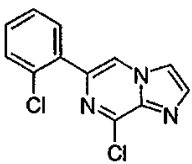
제조 실시예 5.1 및 5.2:

제조 실시예 5에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 표 3.1의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 표 1에 나타낸 화합물로부터 제조할 수 있다.

**표 3.1.**

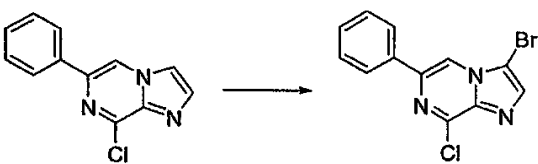
제조 실시예	컬럼 1	컬럼 2
5.1		
5.2		

제조 실시예 6:



본 실시예의 화합물은 제조 실시예 5에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. 회백색 고체; LCMS; MH<sup>+</sup> = 264.

제조 실시예 7:

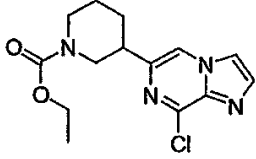
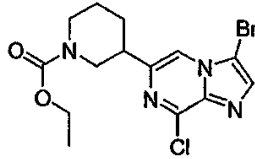
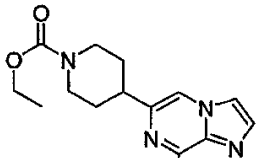
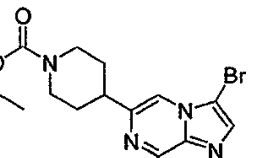


무수 CH<sub>3</sub>CN(5mL) 중의 N-브로모석신이미드("NBS")(180mg, 1.0mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>하에 무수 CH<sub>3</sub>CN(5 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL) 중의 제조 실시예 5로부터의 생성물(230mg, 1.0mmol)의 교반 용액에 가하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (10 : 1)로 크로마토그래피하여 백색 고체(294mg, 96%)를 수득하였다.

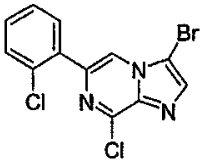
제조 실시예 7.1 및 7.2:

제조 실시예 7에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 표 4.1의 컬럼 2에 나타낸 화합물을 컬럼 1에 나타낸 화합물로부터 제조할 수 있다.

**표 4.1.**

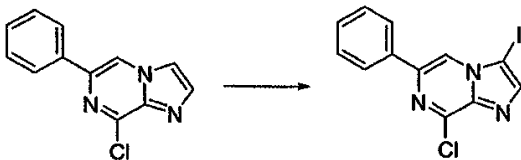
제조 실시예	컬럼 1	컬럼 2
7.1		
7.2		

제조 실시예 8:



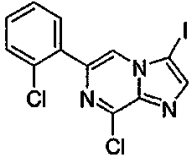
본 실시예의 화합물은 제조 실시예 7에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. 백색 고체; LCMS; MH<sup>+</sup> = 342.

제조 실시예 9:



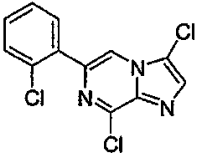
무수 CH<sub>3</sub>CN(10mL) 중의 N-요오도석신이미드("NIS")(450mg, 2.0mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>하에 무수 CH<sub>3</sub>CN(6mL) 및 1,2-디클로로에탄(10mL) 중의 제조 실시예 5로부터의 생성물의 교반 용액(460mg, 2.0mmol)에 가하였다. 혼합물을 30분 동안 환류시킨 다음 용매를 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (10 : 1)로 크로마토그래피하여 백색 고체 (602mg, 85%)를 수득하였다.

제조 실시예 10:



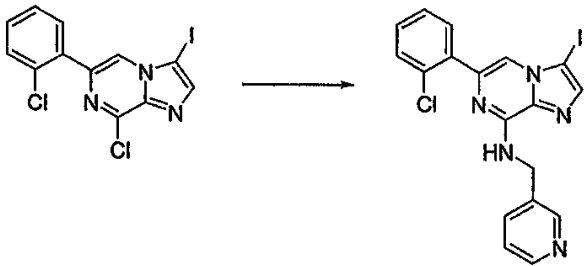
본 실시예의 화합물은 제조 실시예 9에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. 백색 고체; LCMS;  $MH^+ = 390$ .

제조 실시예 11:



본 실시예의 화합물은 제조 실시예 9에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. 백색 고체.

실시예 11:



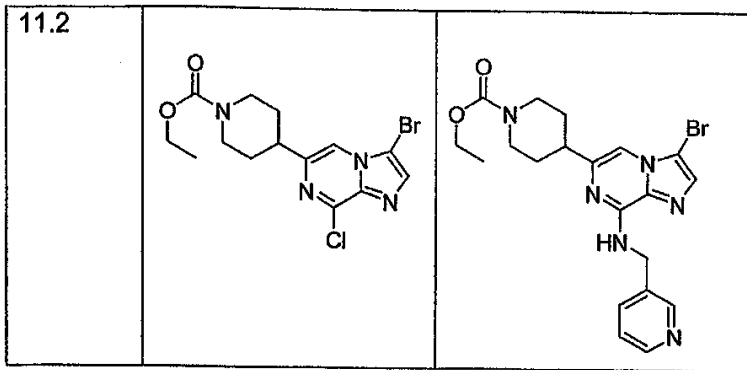
제조 실시예 10으로부터의 생성물(78mg, 0.20mmol), 3-(아미노에틸)피리딘(24mg, 0.22mmol), 디이소프로필에틸아민(0.5mL) 및 무수 디옥산(1.0mL)의 혼합물을  $N_2$  하에  $90^\circ C$ 에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를  $CH_2Cl_2/MeOH/진한 수성 NH_4OH$  (50:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 백색 고체(67mg, 78%)를 수득하였다. LCMS;  $MH^+ = 462$ , 융점  $173-175^\circ C$ .

실시예 11.1 및 11.2:

제조 실시예 11에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 표 5.1의 컬럼 2에 나타난 화합물을 컬럼 1에 나타난 화합물로부터 제조할 수 있다.

**표 5.1.**

실시예	컬럼 1	컬럼 2
11.1		

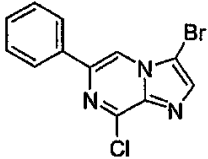
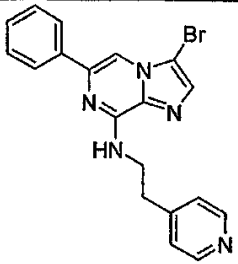
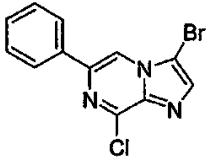
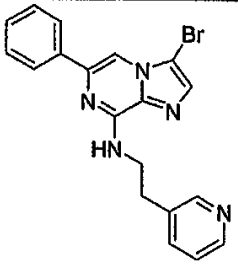
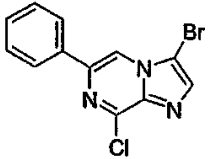
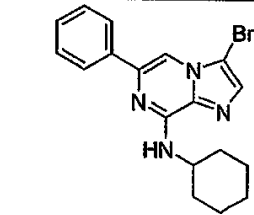
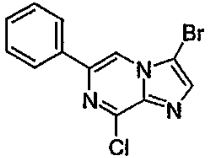
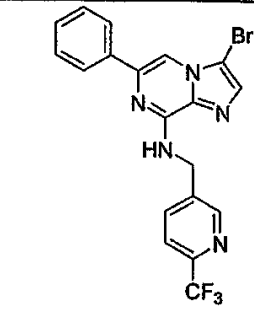


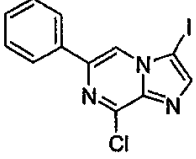
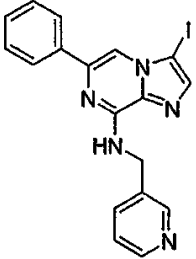
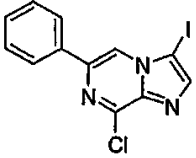
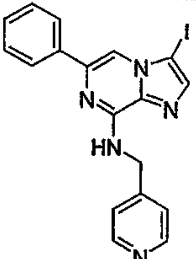
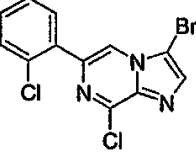
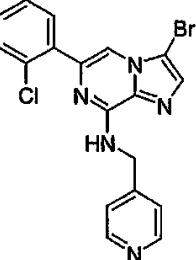
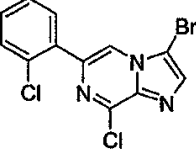
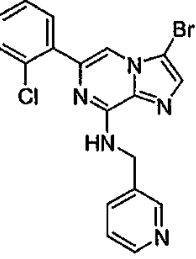
실시예 12 내지 25:

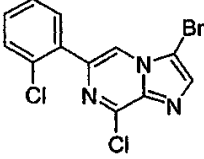
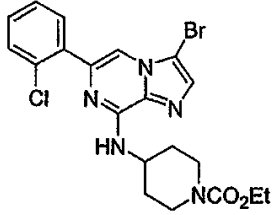
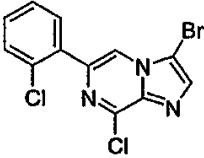
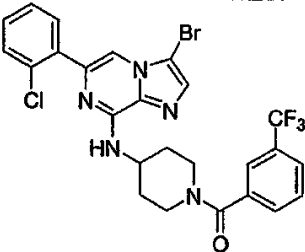
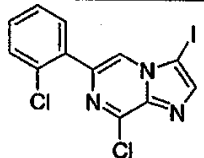
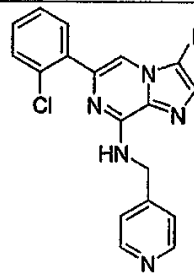
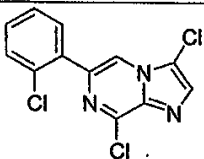
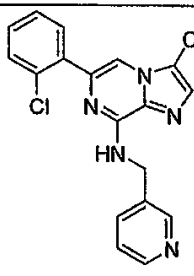
실시예 11에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용하여, 표 2의 컬럼 3에 나타낸 화합물을 제조하였다.

표 2.

실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
12			LCMS: (M+2H) <sup>+</sup> = 382, M.P. > 205°C.
13			LCMS: (M+2H) <sup>+</sup> = 382, M.P: 185- 188°C.

14			LCMS: MH+ = 394, M.P: 177-179°C.
15			LCMS: MH+ = 394, M.P: 120-122°C.
16			LCMS: MH+ = 371, M.P: 145-146°C.
17			LCMS: MH+ = 449, M.P: 177-179°C.

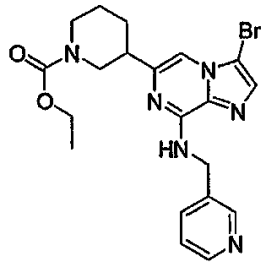
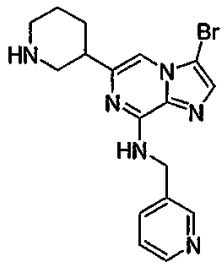
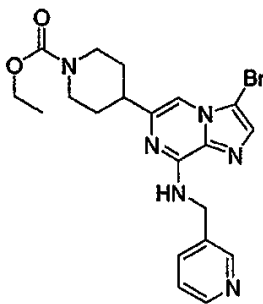
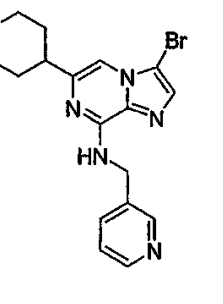
18			LCMS: MH+ = 428, M.P: 204-206°C.
19			LCMS: MH+ = 428, M.P: 139-141°C.
20			LCMS: MH+ = 415, M.P: 150-152°C.
21			LCMS: MH+ = 415, M.P: 146-147°C.

22			LCMS: MH+ = 479, M.P: 78-80°C.
23			LCMS: MH+ = 578, M.P: 175-177°C.
24			LCMS: MH+ = 462, M.P: 162-164°C.
25			LCMS: MH+ = 370, M.P: 127-129°C.

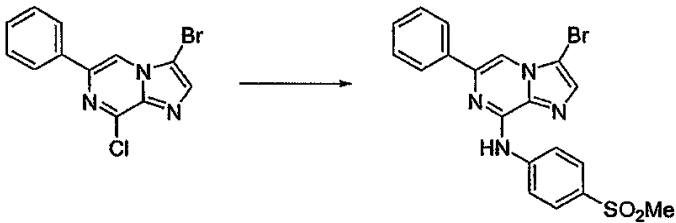
실시예 25.1 및 25.2

산성 가수분해(H<sub>2</sub>O중의 HCl)시킨 다음 중화(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)하고 크로마토그래피함으로써 표 6.1의 컬럼 2에 나타난 화합물을 컬럼 1에 나타난 화합물로부터 제조하였다.

표 6.1.

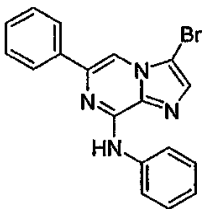
실시예	컬럼 1	컬럼 2
25.1		
25.2		

실시예 26:



다이소프로필에틸아민(1.5mL)중의 제조 실시예 7로부터의 생성물(81mg, 0.20mmol) 및 4-메틸설포닐아닐린 하이드로클로라이드(55mg, 0.32mmol)의 혼합물을 110°C에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/진한 수성 NH<sub>4</sub>OH(20:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 백색 고체(22mg, 20%)를 수득하였다. 융점 251 내지 254°C, LCMS: (M+ 2H)<sup>+</sup> = 445.

실시예 27



화합물을 상기 실시예에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정으로 제조하였다. 융점 169 내지 170°C, LCMS: (M+ 2H)<sup>+</sup> = 367.

제조 실시예 28:



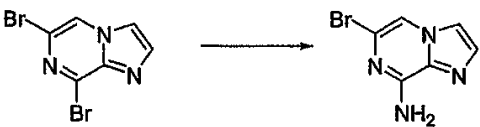
제조 실시예 7로부터의 생성물(185mg, 0.60mmol)을 밀폐된 가압 튜브속에서 2-프로판올(6mL)중 진한 수성  $\text{NH}_4\text{OH}$ (3mL) 및 2M  $\text{NH}_3$ 와 함께  $90^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /진한 수성  $\text{NH}_4\text{OH}$ (20:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 담황색 고체(138mg, 80%)를 수득하였다. 융점  $215$  내지  $217^\circ\text{C}$ , LCMS: MH = 291.

제조 실시예 29:



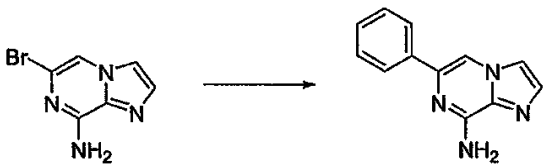
2-프로판올(30mL)중 2-아미노-3,5-디브로모피라진[제조원: 알드리히(Aldrich), 6.0g, 24.0mmol] 및 클로로아세트알데하이드(제조원: 알드리히, 4.8mL)의 50% 수용액의 혼합물을 교반하여  $\text{N}_2$ 하에 24시간 동안 환류시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300mL) 및 트리에틸아민(12mL)을 가하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 10:1의  $\text{H}_2\text{O}$ :2-프로판올(200mL)속에 현탁시키고, 여과하고, 고체를 10:1  $\text{H}_2\text{O}$ :2-프로판올(2x100mL)를 사용하여 여과기위에서 세척하였다. 이를 진공하에 건조시켜 연한 베이지색 고체(4.81g, 74%)를 수득하였다.

제조 실시예 30



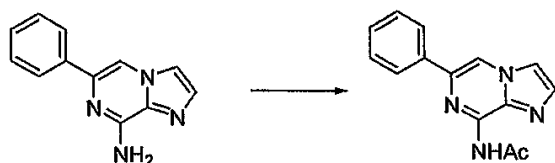
제조 실시예 29로부터의 생성물(1.80g, 6.45mmol) 및 농축된 수성  $\text{NH}_4\text{OH}$ (27.0mL)의 혼합물을 밀폐된 가압 용기속에서  $90^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 백색 고체(1.01g, 73%)를 수득하였다. LCMS:  $\text{MH}^+ = 213$ .

제조 실시예 31:



1,2-디메톡시에탄(30mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (8mL)중 제조 실시예 30으로부터의 생성물(500mg, 2.36mmol), 페닐 보론산(431mg, 3.53mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (277mg, 0.24mmol) 및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.50g, 23.6mmol)의 혼합물을 교반하여  $\text{N}_2$ 하에 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (500mL)에 붓고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x50mL)로 추출하고 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 MeOH중  $\text{PhCH}_3/7\text{N } \text{NH}_3$ (10:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 이후 연한 오렌지색 고체로서의 약간 순수하지 않은 생성물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

제조 실시예 32:



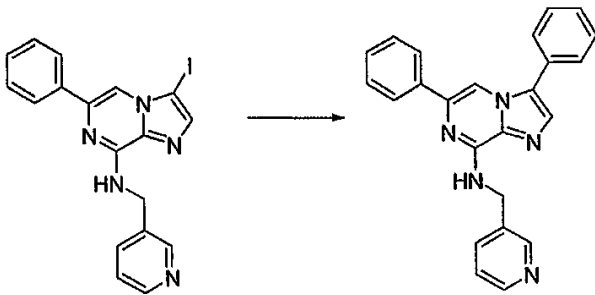
1,2-디클로로에탄(5mL)중 제조 실시예 31로부터의 생성물(210mg, 1.0mmol), 아세틸 클로라이드(0.286mL, 4.0mmol) 및 피리딘(0.657mL, 8.0mmol)의 혼합물을 교반하여 72시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 10% 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>속 에 붓고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20mL)로 추출하였다. 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 용출제로서 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 담황색 고체 141mg(56%)을 수득하였다.

제조 실시예 33:



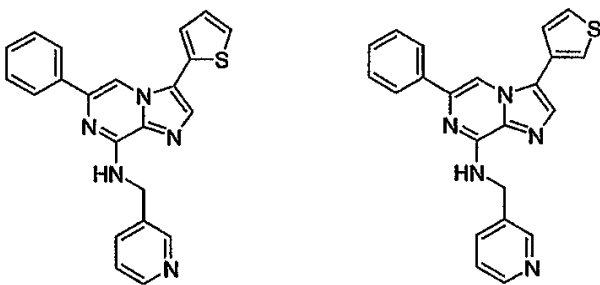
무수 CH<sub>3</sub>CN(2.0mL)중 NBS(72mg, 0.40mmol)의 용액을 N<sub>2</sub>하에 무수 CH<sub>3</sub>CN(2.0mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.0mL)중 제조 실시예 32로부터의 생성물(100mg, 0.40mmol)의 교반 용액에 가하였다. 혼합물을 25°C에서 48시간 동안 교반한 다음 용매를 증발시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(4:1)을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 담황색 고체(41mg, 31%)을 수득하였다. 융점 163 내지 165°C, LCMS : (M+ 2H)<sup>+</sup> = 333.

실시예 34:



1,2-디메톡시에탄(3.2mL) 및 H<sub>2</sub>O(0.8mL)중 실시예 17로부터의 생성물(85mg, 0.20mmol), 페닐 보론산(37mg, 0.30mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(23mg, 0.02mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (212g, 2.00mmol)의 혼합물을 교반하고 N<sub>2</sub>하에 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(100mL)에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4x15mL)로 추출하고 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 EtOAc/MeOH(30:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 무색 왁스성 고체(46mg, 61%)를 수득하였다. 융점 138 내지 140°C, LCMS: (M+ 2H)<sup>+</sup> = 378.

실시예 35 및 36:

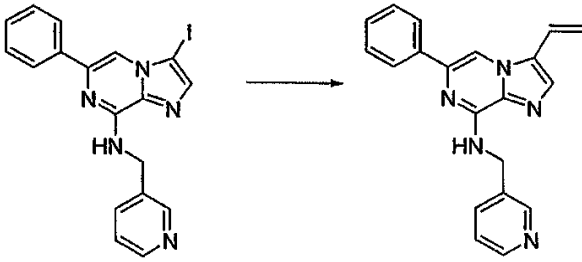


35

36

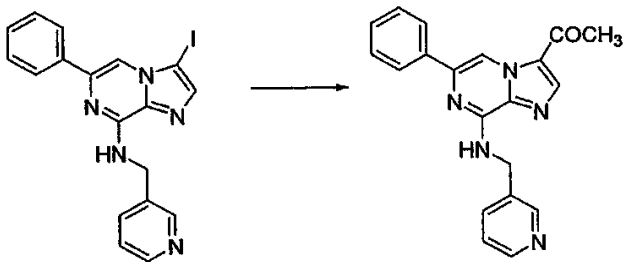
당해 화합물을 상기 실시예 34에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해 제조하였다. 화합물 35: 융점 168 내지 169°C, LCMS: MH<sup>+</sup> = 384; 화합물 36: 융점 154 내지 156°C, LCMS: MH<sup>+</sup> = 384.

실시예 37:



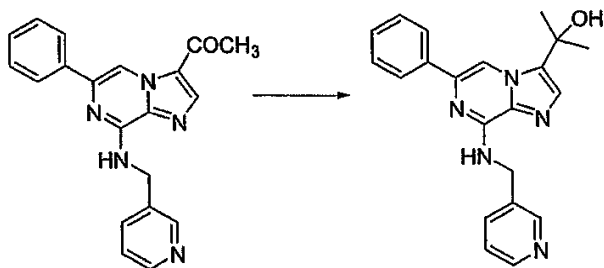
1,4-디옥산(10mL)중 실시예 17로부터의 생성물(214mg, 0.50mmol), 트리부틸(비닐)주석(174mg, 0.55mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58mg, 0.05mmol)의 혼합물을 교반하고  $\text{N}_2$ 하에 24시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /진한 수성  $\text{NH}_4\text{OH}$ (40:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 담황색 고체(123mg, 75%)를 수득하였다. 융점 138 내지 141°C, LCMS:  $\text{MH}^+ = 328$ .

실시예 38:



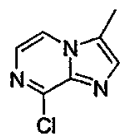
1,4-디옥산(10mL)중 실시예 17로부터의 생성물(214mg, 0.50mmol), 트리부틸(에톡시비닐)주석(199mg, 0.55mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58mg, 0.05mmol)의 혼합물을 교반하고  $\text{N}_2$ 하에 24시간 동안 환류시켰다. 5M  $\text{HCl}$ (1.0mL)을 가하고, 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(5mL)를 가하고 용매를 증발시켰다. 잔사를  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ (10:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제한 후 사이클로헥산(10mL)으로 분쇄하였다. 담황색 고체(104mg, 65%)를 수득하였다. 융점 192 내지 194°C, LCMS:  $\text{MH}^+ = 344$ .

실시예 39:



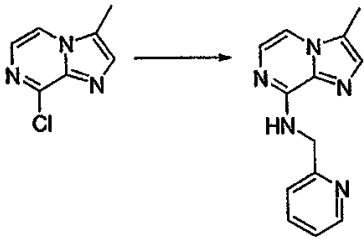
$\text{MeMgI}$ ( $\text{Et}_2\text{O}$ 중 3.0M, 0.20mL, 0.60mmol)를 무수  $\text{Et}_2\text{O}$ (3mL) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (6mL)중 실시예 38로부터의 생성물(51mg, 0.15mmol)의 교반 용액에 가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반한 후  $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)내로 붓고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x20mL)로 추출하였다. 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 담황색 고체(27mg, 50%)를 수득하였다. 융점 184 내지 185°C, LCMS:  $\text{MH}^+ = 360$ .

제조 실시예 40:



당해 화합물을 문헌(참조: J. Med. Chem. 1983, 26, 357. 및 J. Med. Chem. 1992, 35, 3845)의 공정에 따라 제조하였다.

실시예 41:

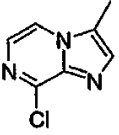
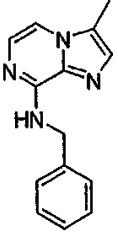
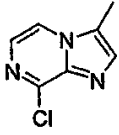
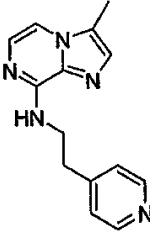
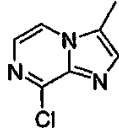
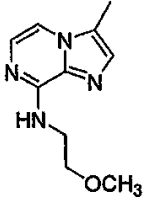
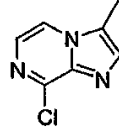
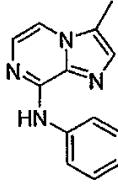


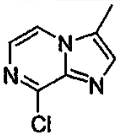
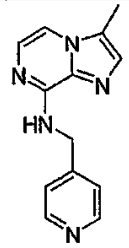
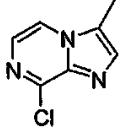
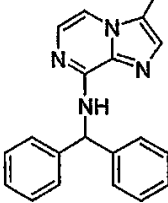
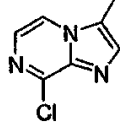
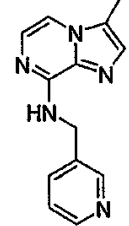
무수 1,4-디옥산(0.50mL)중 제조 실시예 40으로부터의 생성물(50mg, 0.30mmol), 2-(아미노메틸)피리딘(45mg, 0.42mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.20 mL)의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/진한 수성 NH<sub>4</sub>OH(2:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 위에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 백색 고체(45mg, 63%)를 수득하였다. 융점 125 내지 127℃, LCMS: MH<sup>+</sup> = 240.

실시예 42 내지 48:

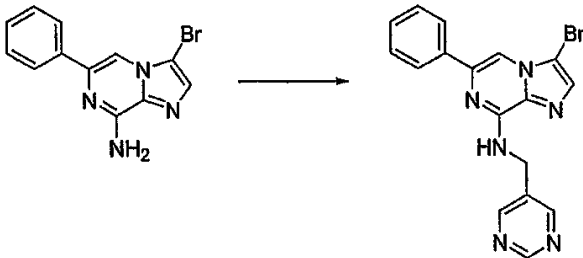
제조 실시예 41에 나타난 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 표 3의 컬럼 3에 나타난 화합물을 제조하였다.

**표 3.**

실시예	컬럼 2	컬럼 3	데이터
42			M. P. 152-154°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 239.
43			M. P. 130-132°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 254.
44			M. P. 104-105°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 207.
45			M. P. 182-184°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 225.

46			M. P. 183-185°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 240.
47			M. P. 186-188°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 315.
48			M. P. 143-145°C, LCMS: MH <sup>+</sup> = 240.

실시예 49:



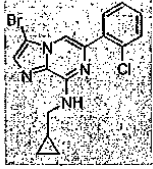
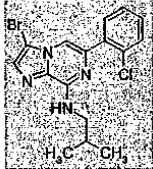
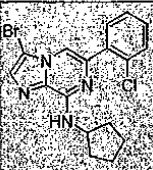
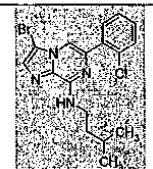
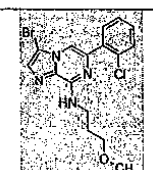
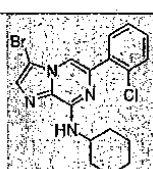
무수 THF(20mL)중 제조 실시예 28로부터의 생성물(1.16g, 4.00mmol), 피리미딘-5-카복스알데하이드(540mg, 5.00mmol) 및 Ti(OiPr)<sub>4</sub>(4.54g, 16.0mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>하에 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, NaBH<sub>3</sub>CN(1.26g, 20.0mmol)을 가하고, 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 5% 수성 NaOH(500mL)에 붓고, 포화된 수성 NaCl(50mL)을 가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x100mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하며, 용매를 증발시켰다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/진한 수성 NH<sub>4</sub>OH(20:1:0.1)를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 담황색 고체(410mg, 27%)를 수득하였다. 융점 201 내지 203°C, LCMS: MH<sup>+</sup> = 383.

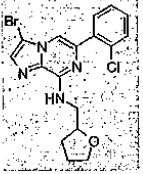
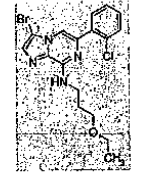
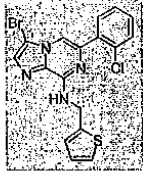
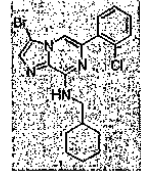
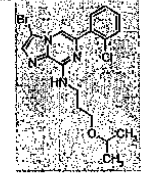
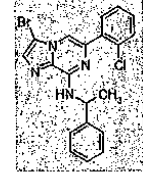
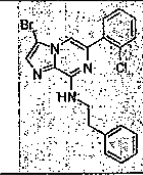
실시예 50:

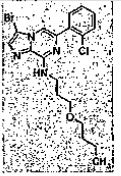
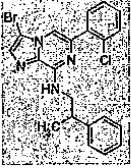
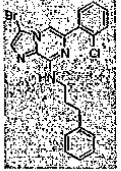
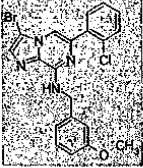
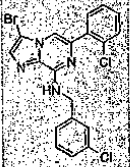
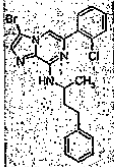
무수 CH<sub>3</sub>CN(120mL)중 제조 실시예 8로부터의 표제 화합물(1.2g)의 스톡 용액을 제조하고, 분취량(1mL, 10mg, 0.0291mmol)을 PS-DMAP 수지(77.6mg, 0.1164mmol)를 함유하는 X-블록(X-Block)의 웰 각각에 두었다. 새로이 제조한 96개의 1급 아민(0.0873mL, 0.0873mmol)의 라이브러리 1M 용액을 X-블록의 96개 웰 각각에 가하였다. 당해 단위를 밀봉하고 60 내지 70°C에서 26시간 동안 가열하였다. 블록을 냉각시키고, 개방하고, PS-이소시아네이트 수지(35mg, 0.073mmol) 및 PS-트리스아민 수지(35mg, 0.15mmol)를 함유하는 새로운 X-블록내로 여과하고, PS-DMAP 수지를 CH<sub>3</sub>CN(0.5mL/웰)로 세척하였다. X-블록을 밀봉하고 25°C에서 71시간 동안 진탕시켰다. 당해 블록을 개방하고, 여과하며, 각각의 웰을 CH<sub>3</sub>CN(0.5mL)으로 세척하였다. 웰을 스피드박 농축기(Speedvac concentrator)위에서 증발 건조시켰다. 샘플을 LCMS로 분석하고 <90% 순수한 샘플을 경우에 따라 제조 LCMS로 추가로 정제하였다. 샘플을 60% DMSO-

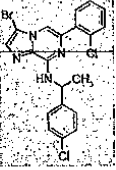
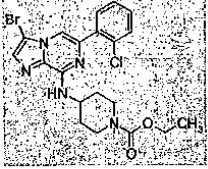
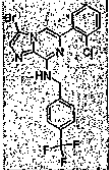
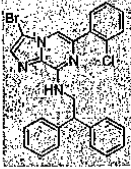
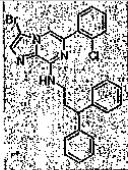
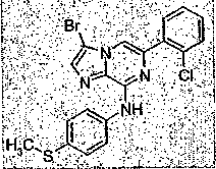
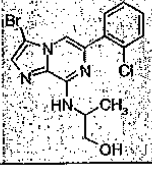
CH<sub>3</sub>CN(1mL)속에 각각 용해시키고 각각 0.8mL를 제조 HPLC[페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 5n C-18(2) 컬럼; 60x21.2mm; 5n 마이크론: 20mL/분의 유속; 물-CH<sub>3</sub>CN-1% 수성 포름산을 사용하는 구배 용출]로 주입하고 목적한 분자량의 생성물 +/- 1mu에 상응하는 분획을 수거하였다. 순도가 모두 >90%인 최종 생성물을 표 4에 나열한다.

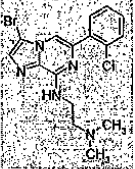
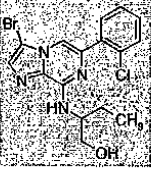
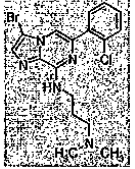
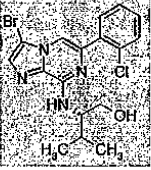
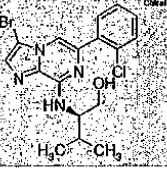
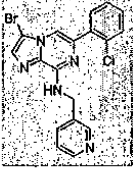
표 4.

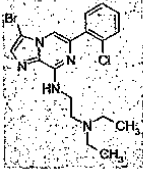
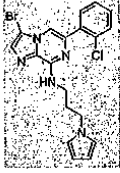
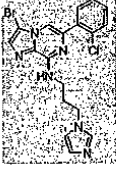
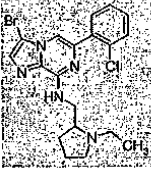
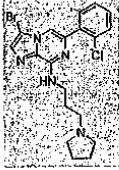
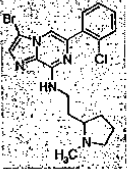
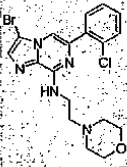
	구조식	MW	LCMS m/z	% 순도
		377.7	379.2	97
		379.7	381.2	90
		391.7	393.2	93
		393.7	395.2	99
		395.7	397.1	98
		405.7	407.1	100

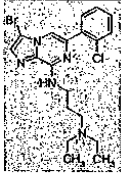
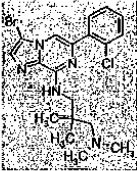
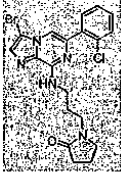
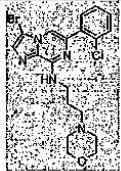
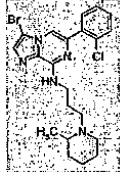
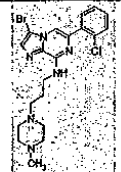
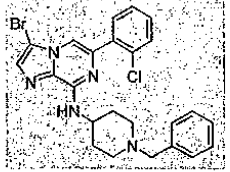
	407.7	409.2	93
	409.7	411.2	99
	419.7	421.1	100
	419.8	421.2	94
	423.7	425.2	100
	427.7	429.2	99
	427.7	429.2	91

		437.8	439.2	95
		441.8	443.2	90
		441.8	443.2	94
		443.7	445.1	100
		448.2	449.1	91
		455.8	457.3	99

	462.2	463.1	99
	478.8	480.1	100
	481.7	483.3	97
	503.8	505.1	94
	517.9	519.1	100
	445.8	447.2	98
	381.7	383.1	99

		394.7	396.2	98
		395.7	397.1	92
		408.7	410.2	98
		409.7	411.1	100
		409.7	411.2	96
		414.7	416.1	97

	422.8	424.2	98
	430.7	432.2	94
	431.7	433.2	94
	434.8	436.1	100
	434.8	436.1	100
	434.8	436.2	95
	436.7	438.1	100

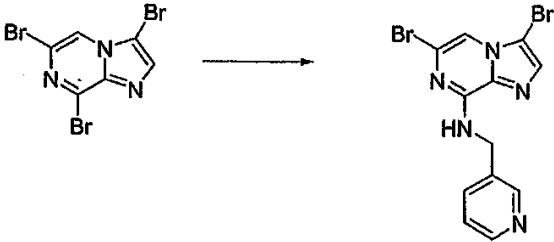
		436.8	438.2	98
		436.8	438.2	98
		448.8	450.2	95
		450.8	452.2	95
		462.8	464.3	99
		463.8	465.3	92
		496.8	498.1	99

제조 실시예 51:



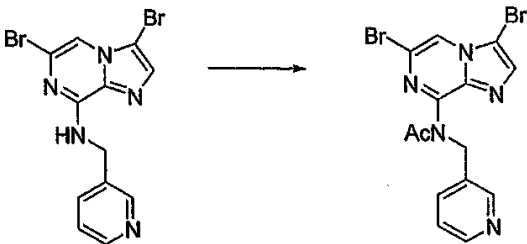
무수  $\text{CH}_3\text{CN}$ (2.0mL)중 NBS(1 당량)의 용액을  $\text{N}_2$ 하에 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중 제조 실시예 29로부터의 생성물의 교반 용액에 가한다. 당해 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 48시간 동안 교반한 후 용매를 증발시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 생성물을 수득한다.

실시예 52:



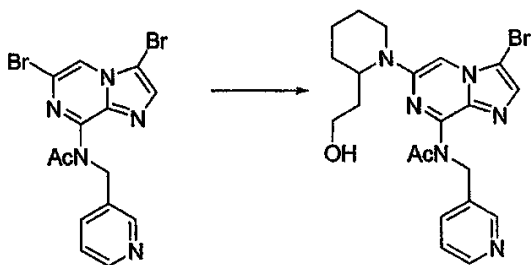
제조 실시예 51로부터의 생성물, 3-(아미노메틸)피리딘(1.1 당량), 디이소프로필에틸아민(3.0 당량) 및 무수 디옥산을  $90^\circ\text{C}$ 에서  $\text{N}_2$ 하에 48시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /진한 수성  $\text{NH}_4\text{OH}$ 를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 생성물을 수득한다.

실시예 53:



1,2-디클로로에탄중 실시예 52로부터의 생성물, 아세트릴 클로라이드(4.0당량) 및 피리딘(8.0당량)의 혼합물을 교반하고 72시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 10% 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 에 붓고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며, 용매를 증발시킨다. 용출제로서 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 생성물을 수득한다.

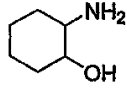
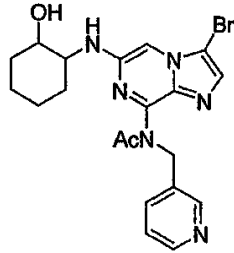
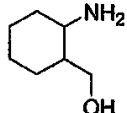
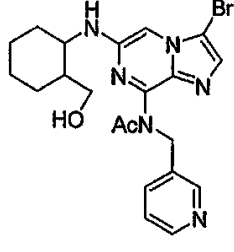
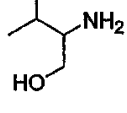
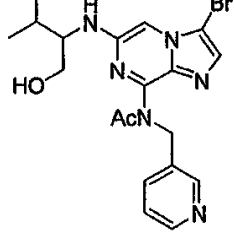
실시예 54:



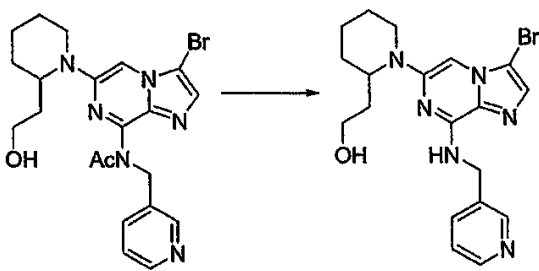
디옥산중 실시예 53으로부터의 생성물, 아미노알콜(1.5당량) 및 트리에틸아민(2.0당량)의 혼합물을 교반하고 72시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 10% 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 에 붓고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출한다. 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 위에서 건조시키고, 여과하며 용매를 증발시킨다. 용출제로서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 를 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 생성물을 수득한다.

실시예 54에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정을 사용함으로써, 제조 실시예 53으로부터의 중간체를 컬럼 1에 나타낸 아민과 결합시켜, 컬럼 2에 나타낸 화합물을 제조할 수 있다.

표 5.

실시예	컬럼 1	컬럼 2
55		
56		
57		

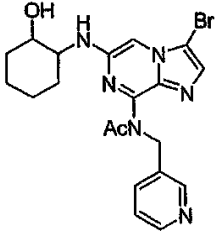
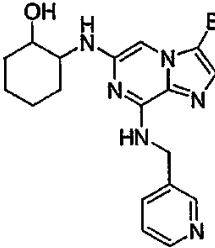
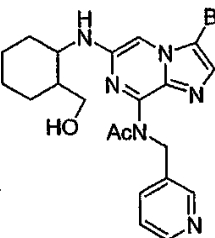
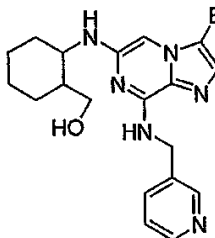
실시예 58:

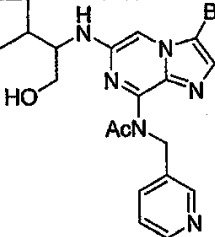
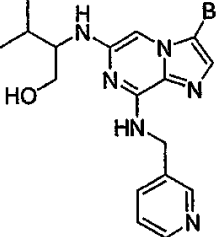


1:1 EtOH:H<sub>2</sub>O중 실시예 54로부터의 생성물 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0당량)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O에 붓고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한다. 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>위에서 건조시키고, 여과하며, 용매를 증발시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:진한 NH<sub>4</sub>OH를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 생성물을 수득한다.

실시예 58에 나타낸 바와 본질적으로 동일한 공정에 의해, 컬럼 1에 나타낸 화합물로부터 출발하여, 컬럼 2에 나타낸 화합물을 제조할 수 있다.

표 6.

실시예	컬럼 1	컬럼 2
59		
60		

61		
----	--	--

검정:

바큘로바이러스(baculovirus) 작제:

사이클린 A 및 E를, 아미노-말단에서 GluTAG 서열(EYMPME)을 첨가하면서 항-GluTAG 친화 컬럼 상에서 정제하여, PCR로 pFASTBAC[제조원: 인비트로젠(Invitrogen)]내에 클로닝하였다. 발현된 단백질의 크기는 대략 46kDa(사이클린 E) 및 50kDa(사이클린 A)이었다. CDK2를 또한 카복시-말단(YDVDPYAS)에서 해마글루티닌 에피토프 태그(haemagglutinin epitope tag)를 첨가하면서, PCR에 의해 pFASTBAC내로 클로닝하였다. 발현된 단백질의 크기는 대략 34kDa의 크기였다.

효소 생산:

사이클린 A, E 및 CDK2를 발현하는 재조합 바큘로바이러스를 다중 감염도(MOI) 5에서 SF9 세포내로 48시간 동안 감염시켰다. 세포를 1000RPM에서 10분 동안 원심분리하여 수거하였다. 사이클린(사이클린 E 또는 A)을 함유하는 펠렛을 용적이 당해 펠렛 용적의 5배인, 50mM 트리스 pH 8.0, 0.5% NP40, 1mM DTT 및 프로테아제/포스파타제 억제제[제조원: 독일 만하임 소재의 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics GmbH)]를 함유하는 분해 완충액속에서 30분 동안 빙상에서 분해하였다. 혼합물을 30분 내지 60분 동안 교반하여 사이클린-CDK2 복합체 형성을 촉진시켰다. 이후에 혼합된 분해물을 15000RPM에서 10분 동안 회전시키고 상층액을 보유하였다. 5ml의 항-GluTAG 비드(SF9 세포 1리터에 대해)를 사용하여 사이클린-CDK2 복합체를 포획하였다. 결합된 비드를 분해 완충액속에서 3회 세척하였다. 단백질을 100 내지 200µg/mL의 GluTAG 펩타이드를 함유하는 분해 완충액으로 완전히 용출시켰다. 용출물을 50mM 트리스 pH 8.0, 1mM DTT, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 100µM 나트륨 오르토포스페이트 및 20% 글리세롤을 함유하는 키나제 완충액 2 리터속에서 밤새 투석하였다. 효소를 -70°C에서 분취량으로 저장하였다.

시험관내 키나제 검정:

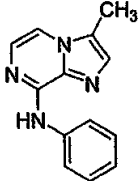
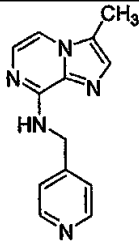
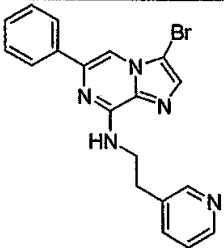
CDK2 키나제 검정(사이클린 A 또는 E-의존성)을 저 단백질 결합 96-웰 플레이트[제조원: 뉴욕 코닝에 소재하는 코닝 인코포레이티드(Corning Inc.)]에서 수행하였다. 효소를 50mM 트리스 pH 8.0, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT 및 0.1mM 나

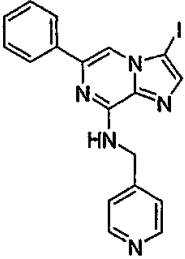
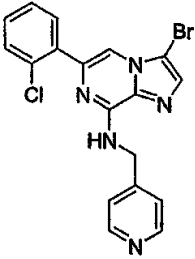
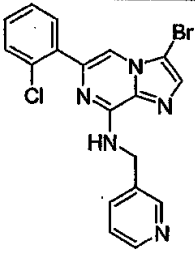
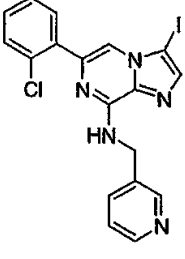
트립 오르토바나데이트를 함유하는 키나제 완충액속에서 50 $\mu$ g/ml의 최종 농도로 희석시켰다. 당해 반응에 사용된 기질은 히스톤 H1[제조원: 영국 소재의 아머샴(Amersham)]으로부터 기원한 바이오티닐화된 펩타이드였다. 기질을 병상에서 해당시키고 키나제 완충액속에서 2 $\mu$ M로 희석시켰다. 화합물을 10% DMSO 속에서 목적한 농도로 희석시켰다. 각각의 키나제 반응을 위해, 20 $\mu$ l의 50 $\mu$ g/ml의 효소 용액(1 $\mu$ g의 효소) 및 20 $\mu$ l의 2 $\mu$ M 기질 용액을 혼합한 후, 시험을 위해 각각의 웰에서 희석된 화합물 10 $\mu$ l와 혼합하였다. 키나제 반응을 50 $\mu$ l의 4 $\mu$ M ATP 및 1 $\mu$ Ci의 <sup>33</sup>P-ATP(제조원: 영국 소재의 아머샴)를 첨가하여 개시하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 수행하였다. 0.1% 트리톤 X-100, 1mM ATP, 5mM EDTA 및 5mg/ml의 스트렙트아비딘 피복된 SPA 비드(제조원: 영국 소재의 아머샴)을 함유하는 정지 완충액 200 $\mu$ l를 15분 동안 가하여 정지시켰다. 이어서, SPA 비드를 필터메이트 유니버설 하베스터[Filtermate universal harvester: 제조원: 패카드/퍼킨 엘머 라이프 사이언시즈(Packard/Perkin Elmer Life Sciences)]를 사용하여 96-웰 GF/B 여과기 플레이트(제조원: 패카드/퍼킨 엘머 라이프 사이언시즈)상에 포획시켰다. 비 특이적 신호는, 비드를 2M NaCl로 2회 및 1% 인산과 2M NaCl로 2회 세척하여 제거하였다. 이어서, 방사활성 신호를 톱카운트(TopCount) 96 웰 액체 신틸레이션 계수기(제조원: 패카드/퍼킨 엘머 라이프 사이언시즈)을 사용하여 측정하였다.

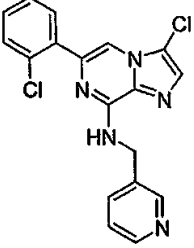
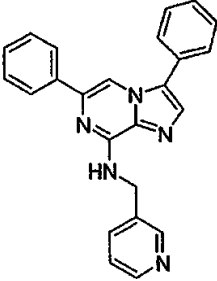
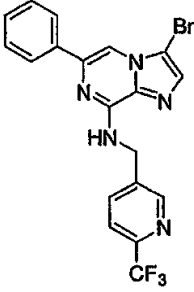
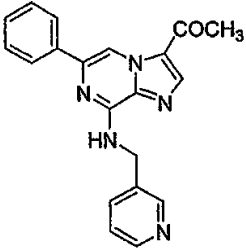
IC<sub>50</sub> 측정:

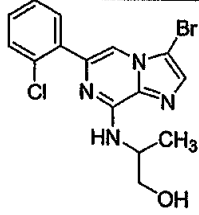
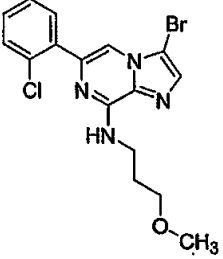
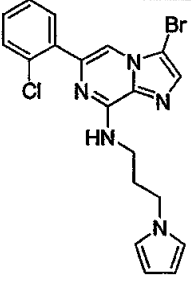
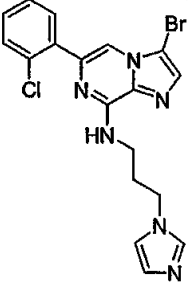
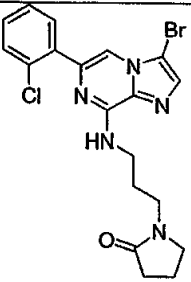
억제 화합물의 8점 일련 희석물로부터 각각 2회 산출한 억제 데이터로부터 용량-반응 그래프를 도시하였다. 화합물의 농도를, 처리한 샘플의 CPM을 처리하지 않은 샘플의 CPM으로 나누어 계산한 키나제 활성 %에 대해 도시하였다. IC<sub>50</sub> 값을 생성시키기 위해, 이후에 용량-반응 곡선을 표준 S자 곡선에 대해 조정하고 IC<sub>50</sub> 값을 비선형 회귀 분석(nonlinear regression analysis)으로 유도하였다. 본 발명의 화합물에 대해 이렇게 측정한 IC<sub>50</sub> 값을 다음의 표 7에 나타낸다. 이들 키나제 활성은 위에서 기술한 검정을 사용하여 사이클린 A 또는 사이클린 E에 의해 생성시켰다.

표 7.

CMPD	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	% INH @ 0.05 $\mu$ g/mL	% INH @ 0.5 $\mu$ g/mL
	15		
	22.5		
	4.18		

	0.53		
	0.49		
	0.24	47.4	88.6
	0.23		

	0.43		
	6.7		
	4.551		
	4.7		

	0.2	63.0	92.7
		30.7	71.5
		42.2	48.8
		37.5	29.4
		30.7	67.8

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

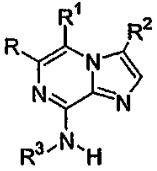
비록 본 발명이 위에 설정한 특정 양태와 함께 기술되었다 하더라도, 이의 많은 변경, 변형 및 기타 변화가 당해 분야의 숙련자들에게는 익숙할 것이다. 모든 이러한 변경, 변형 및 변화는 본 발명의 취지 및 영역내에 있는 것으로 의도된다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

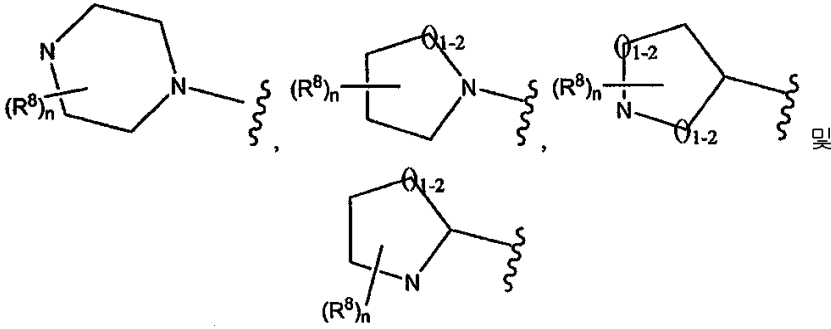
화학식 3의 화합물:

화학식 3



상기 화학식 3에서,

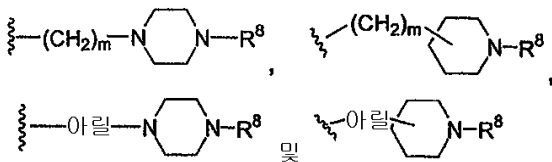
R은 H, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 알케닐, 알키닐, -C(O)R<sup>7</sup>,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬, 알케닐, 헤테로사이클릴 및 R에 대해 바로 위에서 나타난 구조의 헤테로사이클릴 잔기의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

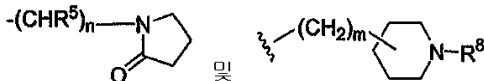
R<sup>1</sup>은 H, 할로젠 또는 알킬이며;

R<sup>2</sup>는 할로젠, R<sup>9</sup>, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, -CF<sub>3</sub>, -C(O)R<sup>7</sup>, 동일하거나 상이할 수 있고 각각 독립적으로 선택된 1 내지 6개의 R<sup>9</sup> 그룹으로 치환된 알킬,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로사이클릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>3</sup>는 H, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 사이클로알킬, -CH(아릴)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>8</sup>, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-CH(아릴)<sub>2</sub>,



로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>5</sup>는 H 또는 알킬이며;

R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환되고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>7</sup>은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기서, 상기 알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, -OR<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>8</sup>은 R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup> 및 -(CH<sub>2</sub>)-아릴로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R<sup>9</sup>은 할로젠, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -S(O<sub>2</sub>)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>7</sup> 및 -N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고;

m은 0 내지 4이며;

n은 1 내지 4이고;

p는 0 내지 3이다.

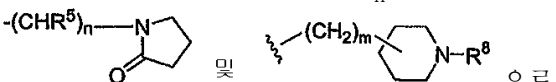
## 청구항 2.

제1항에 있어서, R이 H, 할로젠, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 및 -C(O)R<sup>7</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub> 및 -OR<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>1</sup>이 H 또는 저급 알킬이며;

R<sup>2</sup>가 할로젠, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐 및 -C(O)R<sup>7</sup>로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 여기서, 상기 알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 각각이 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있으며, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, CF<sub>3</sub>, CN, -OCF<sub>3</sub> 및 -OR<sup>6</sup>로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되고;

R<sup>3</sup>가 H, 아릴, 헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-헤테로아릴, -(CHR<sup>5</sup>)<sub>n</sub>-OR<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>6</sup>, 사이클로알킬, -CH(아

릴)<sub>2</sub>,  으로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기서, 상기 아릴 및 헤테로아릴의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 할로젠, 알킬, 아릴, CF<sub>3</sub>, CN, -C(O<sub>2</sub>)R<sup>5</sup> 및 -S(O<sub>2</sub>)R<sup>6</sup> 으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되며;

R<sup>5</sup>가 H 또는 저급 알킬이고;

m이 0 내지 2이며;

n이 1 또는 2인 화합물.

## 청구항 3.

제2항에 있어서, R이 H인 화합물.

**청구항 4.**

제2항에 있어서, R이 치환되지 않은 페닐인 화합물.

**청구항 5.**

제2항에 있어서, R이 F, Cl, Br 및  $\text{OCF}_3$ 로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 치환된 페닐인 화합물.

**청구항 6.**

제2항에 있어서,  $\text{R}^2$ 가 F, Cl, Br, I, 메틸, 에테닐 또는  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-OH}$ 인 화합물.

**청구항 7.**

제6항에 있어서,  $\text{R}^2$ 가 Br, I 또는 메틸인 화합물.

**청구항 8.**

제2항에 있어서,  $\text{R}^3$ 가 H, 2-일프로판올, 페닐, 벤질, (피리드-2-일)메틸, (피리드-3-일)메틸, (피리드-4-일)메틸, 2-[(피리드-3-일)]에틸 및 2-[(피리드-4-일)]에틸이고, 여기서, 상기 페닐(상기 벤질의 페닐 포함) 및 피리딜의 각각은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 잔기로 독립적으로 임의 치환될 수 있고, 여기서, 각각의 잔기는 F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ , 저급 알킬,  $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ , 메톡시 및 CN으로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

**청구항 9.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 벤질인 화합물.

**청구항 10.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 (피리드-2-일)메틸인 화합물.

**청구항 11.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 (피리드-3-일)메틸인 화합물.

**청구항 12.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 (피리드-4-일)메틸인 화합물.

**청구항 13.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 2-일프로판올인 화합물.

**청구항 14.**

제8항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 3-일-프로필-1-피롤리딘-2-온인 화합물.

청구항 15.

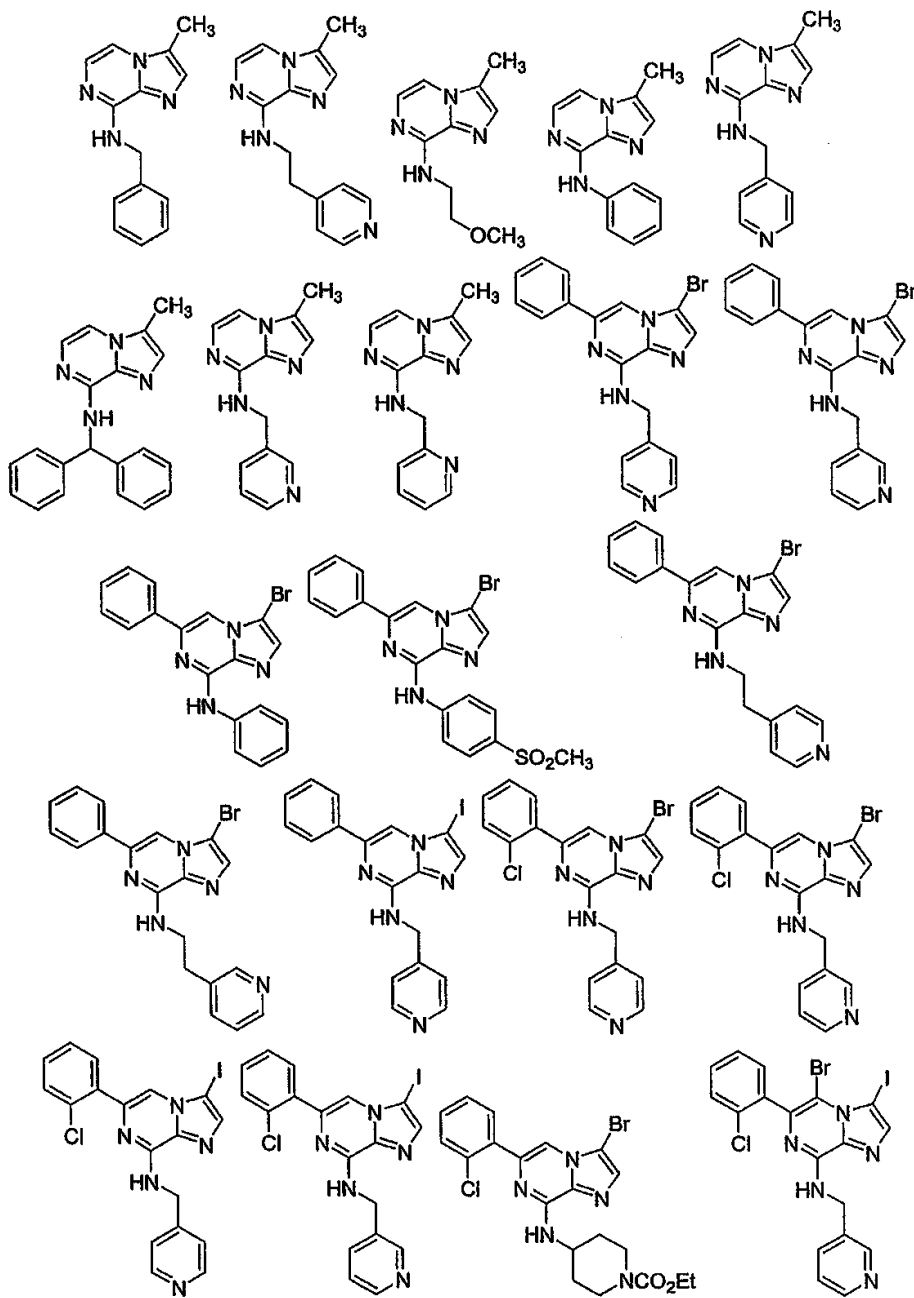
제2항에 있어서, R<sup>3</sup>이 페닐인 화합물.

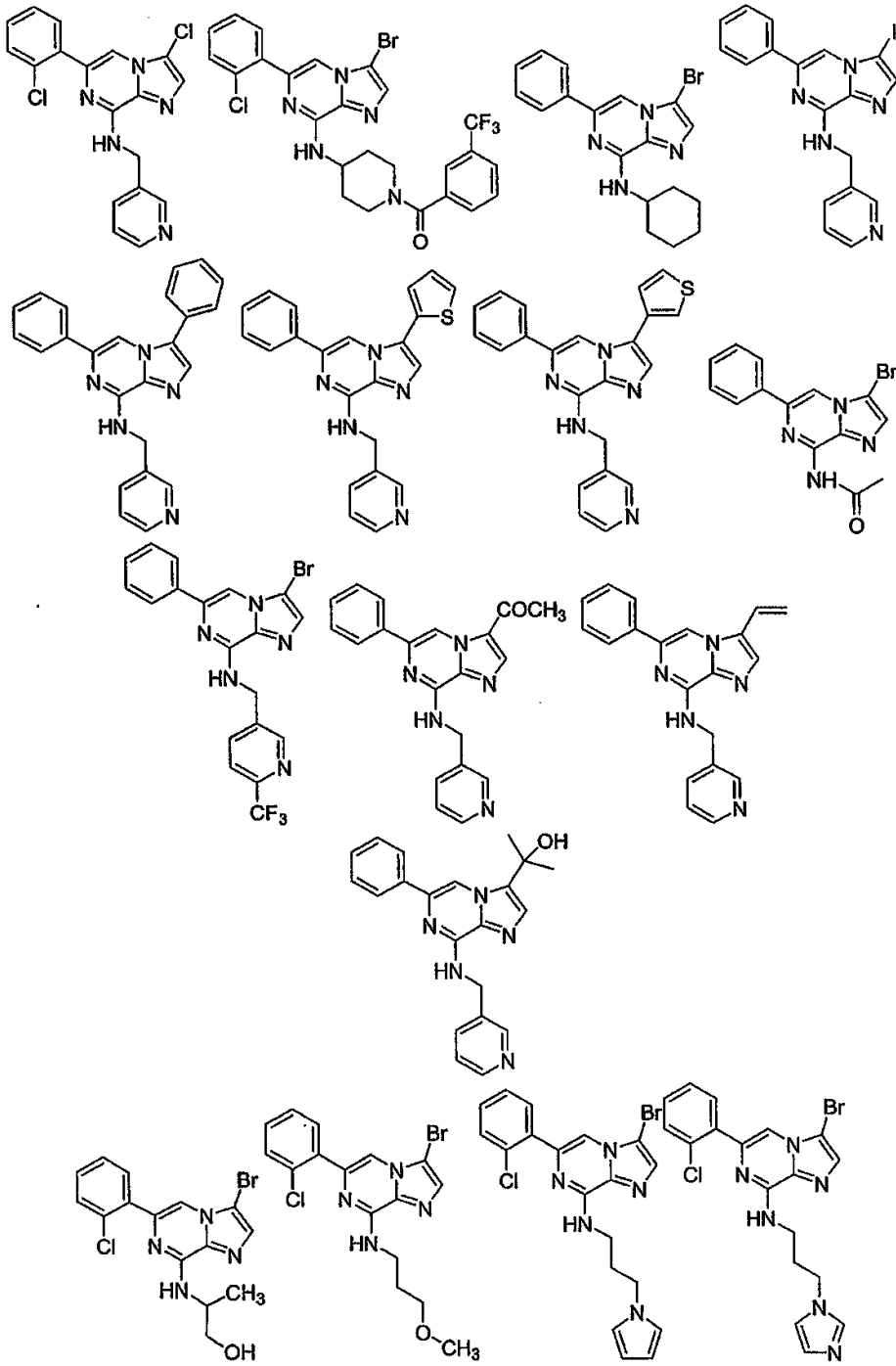
청구항 16.

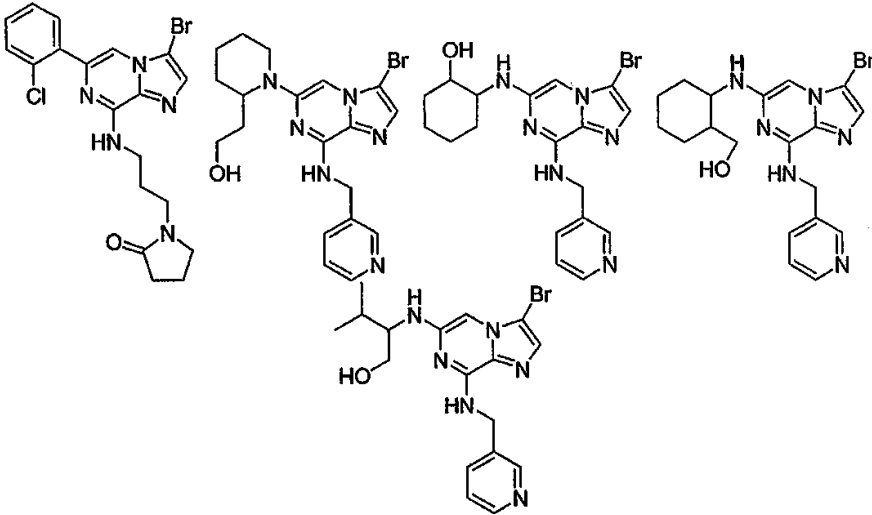
제2항에 있어서, m이 0인 화합물.

청구항 17.

하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

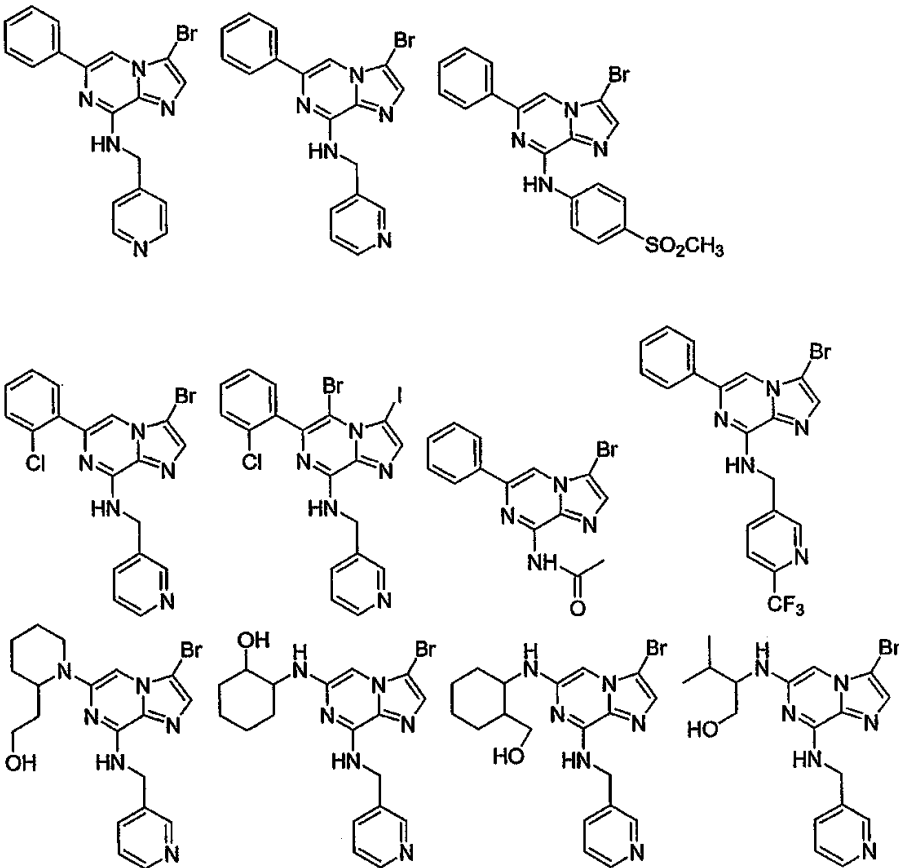






청구항 18.

하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



청구항 19.

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

**청구항 20.**

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

**청구항 21.**

제20항에 있어서, 사이클린 의존성 키나제가 CDK2인 방법.

**청구항 22.**

제20항에 있어서, 사이클린 의존성 키나제가 유사분열물질 활성화된 단백질 키나제(MAPK/ERK)인 방법.

**청구항 23.**

제20항에 있어서, 사이클린 의존성 키나제가 글리코젠 신타제 키나제 3(GSK3 $\beta$ )인 방법.

**청구항 24.**

제20항에 있어서, 상기 질환이 편평 세포 암종을 포함하는, 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 소세포 폐암, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선 및 피부의 암;

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

급성 및 만성 골수 백혈병, 골수형성이상 증후군 및 전골수구 백혈병;

섬유육종 및 횡문근육종;

별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경집종; 및

흑색종, 고환종, 기형암종, 골육종, 색소성건피증, 각질가시세포종, 갑상샘세포암 및 카포시 육종으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

**청구항 25.**

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

**청구항 26.**

제25항에 있어서, 방사선 치료요법을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 27.**

제25항에 있어서, 항암제가 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁솔, 에토포시드, CPT-11, 이리노테칸, 캄프토스타, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메톡스트렉세이트, 5FU, 데모솔로마이드, 사이클로포스파미드, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, 이레싸(Iressa), 타르세바(Tarceva), EGFR에 대한 항체, 글리벡(Gleevec), 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 겐시타빈, 우라실 무스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부설판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, ELOXATIN<sup>TM</sup>, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다투노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 테옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17 $\alpha$ -에틸닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀

론 프로피오네이트, 테스틀락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테쓰이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀 또는 헥사메틸멜라민으로 이루어진 그룹중에서 선택된 방법.

### 청구항 28.

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

### 청구항 29.

제28항에 있어서, 세포정지제, 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁솔, 에토포시드, CPT-11, 이리노테칸, 캄프토스타, 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에포틸론, 타목시펜, 5-플루오로우라실, 메톡스트렉세이트, 5FU, 테모졸로마이드, 사이클로포스파미드, SCH66336, R115777, L778,123, BMS 214662, 이레싸, 타르세마, EGFR에 대한 항체, 글리벡, 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 겐시타빈, 우라실 무스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포프아민, 부셀판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포시드 17 $\alpha$ -에티닐에스트라디올, 디에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스틀락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테쓰이미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤라이드, 플루타미드, 토레미펜, 고세렐린, 시스플라틴, 카르보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카르바진, 미토탄, 미톡산트론, 레바미솔, 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀 또는 헥사메틸멜라민으로 이루어진 그룹중에서 선택된 항암제 하나 이상을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 30.

제1항에 있어서, 정제된 형태의 화합물.

#### 요약

본 발명은, 이의 많은 양태에서, 사이클린 의존성 키나제의 억제제로서 화학식 3의 이미다조[1,2-a]피라진 화합물의 신규한 부류, 당해 화합물을 제조하는 방법, 당해 화합물 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물, 당해 화합물 하나 이상을 포함하는 약제학적 제형을 제조하는 방법, 및 당해 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 CDK와 관련된 하나 이상의 질환을 치료, 예방, 억제 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

#### 색인어

이미다조[1,2-a]피라진, 사이클린-의존성 키나제 억제제, CDK 관련 질환