



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월29일

(11) 등록번호 10-1434841

(24) 등록일자 2014년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7004979

(22) 출원일자(국제) 2011년07월21일

심사청구일자 2014년02월26일

(85) 번역문제출일자 2013년02월27일

(65) 공개번호 10-2013-0098314

(43) 공개일자 2013년09월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/044807

(87) 국제공개번호 WO 2012/018540

국제공개일자 2012년02월09일

(30) 우선권주장

61/370,946 2010년08월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US20090062274 A1

US20080004285 A1

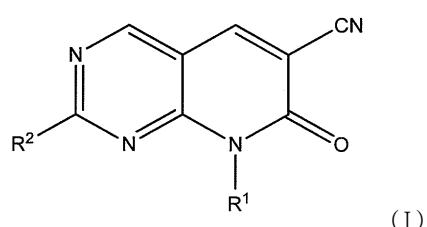
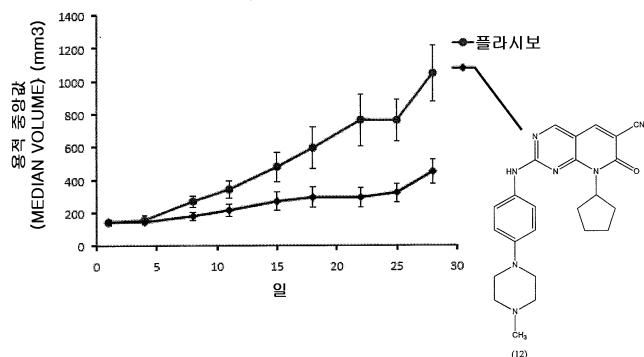
전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 2-치환-8-알킬-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-D] 파리미딘-6-카르보니트릴 및 이의 용도

**(57) 요약**

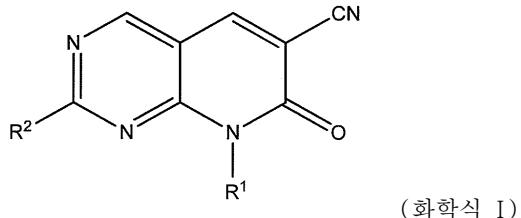
화학식(I)(식에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 명세서에서 정의한 바와 같음)의 화합물뿐만 아니라 이의 염은 항증식성 제제 및 카나아제 억제제로 유용하다. 화학식(I)의 화합물의 합성방법이 또한 제공된다.

**대 표 도 - 도1**

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1

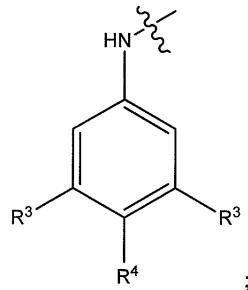
화학식 I의 화합물 또는 이의 염.



(식에서,

$R^1$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬;

$R^2$ 는 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리닐, 4-모르폴리노아닐리닐, 또는



$R^3$ 은 독립적으로 각각의 경우에  $(C_1-C_6)$ 알콕시이며; 그리고

$R^4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시이다.)

#### 청구항 2

제 1항에 있어서,

$R^2$ 는 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리닐인 화합물.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서,

$R^1$ 은  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 4

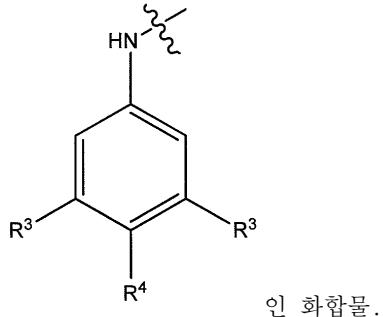
제 3항에 있어서,

$R^1$ 는 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화합물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

$R^2$ 는



#### 청구항 6

제 5항에 있어서,

$R^1$ 은 시클로펜틸인 화합물.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서,

각각의 경우에  $R^3$ 는 메톡시인 화합물.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서,

$R^4$ 는 수소인 화합물.

#### 청구항 9

제 7항에 있어서,

$R^4$ 는 메톡시인 화합물.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서,

$R^2$ 는 4-모르폴리노아닐리닐인 화합물.

**청구항 11**

제 10항에 있어서,

$R^1$ 은 시클로펜틸인 화합물.

**청구항 12**

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 및 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 13**

제 12항에 있어서,

상기 화합물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴 또는 이의 염인 화합물.

**청구항 14**

신생아에서의 혈관종증, 2차 진행성 다발성 경화증(secondary progressive multiple sclerosis), 아테롬성 동맥 경화증(atherosclerosis), 만성 진행성 골수퇴생성 질환(chronic progressive myelodegenerative disease), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성(keloid formation), 뼈의 파제트병(Paget's disease of the bone), 유방 섬유낭성 질환(fibrocystic disease of the breast), 자궁 종양(uterine fibroids), 페이로니병(Peyronie's disease), 듀프트렌병(Dupuytren's disease), 재협착증(restenosis), 양성 증식성 유방질환(benign proliferative breast disease), 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), X 연관 림프세포 증식성 질환(X linked lymphocellular proliferative disorder), 이식 후 림프세포 증식성 질환(post transplantation lymphocellular proliferative disorder), 황반변성(macular degeneration), 망막증(retinopathies), 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy), 비 암성 림프세포 증식성 질환(non cancerous lymphocellular proliferative disorders), 및 암으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 세포 증식성 질환의 치료용인, 약학적으로 허용가능한 담체 및 제 1항의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

**청구항 15**

제 14항에 있어서,

상기 화합물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴; 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제 14항에 있어서,

상기 세포 증식성 질환은 암인, 약학 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 암은 난소암; 자궁경부암; 유방암; 전립선암; 고환암, 폐암, 신장암; 대장암; 피부암; 뇌암; 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 백혈병으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

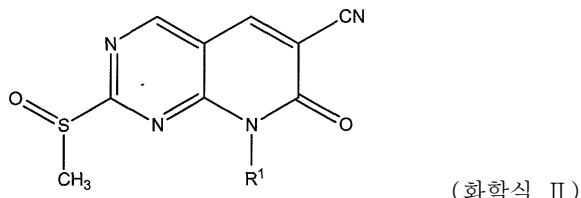
삭제

청구항 22

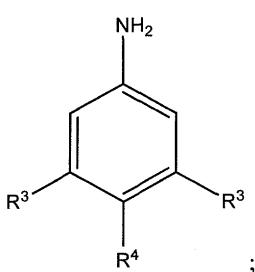
삭제

청구항 23

화학식 II의 화합물을



4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린, 4-모르폴리노아닐린, 및



(식에서, R<sup>1</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬이고;

R<sup>3</sup>는 각각의 경우에 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이고;

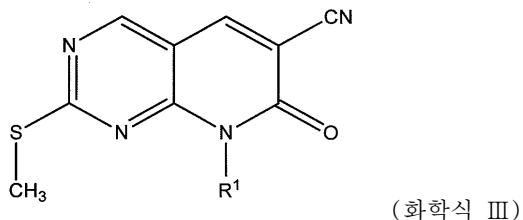
R<sup>4</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이다.)로 구성되는 그룹으로부터 선택된 아민으로 처리하는 단계; 및

제 1항의 화합물 혹은 이의 염을 얻는 단계를 포함하는, 제 1항의 화합물 제조방법.

#### 청구항 24

제 23항에 있어서,

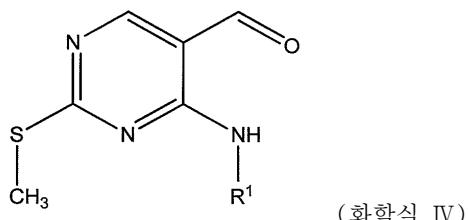
상기 화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물과 산화제의 반응으로 제조되는 방법.



#### 청구항 25

제 24항에 있어서,

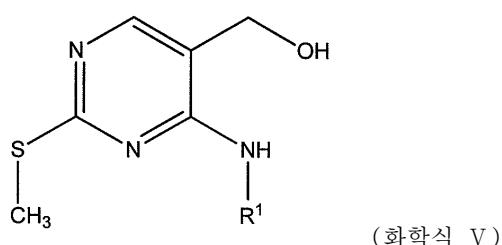
상기 화학식 III의 화합물은 벤질아민 및 아세트산의 존재하에서, 화학식 IV의 화합물과 2-시아노아세트산의 반응으로 제조되는 방법.



#### 청구항 26

제 25항에 있어서,

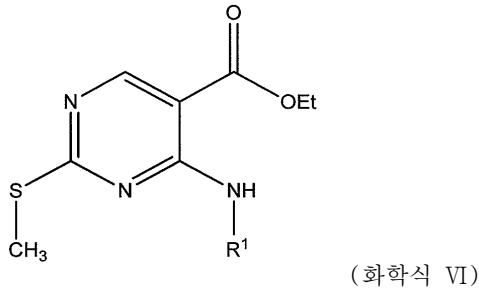
상기 화학식 IV의 화합물은 화학식 V의 화합물의 선택적인 산화(oxidizing)로 제조되는 방법.



#### 청구항 27

제 26항에 있어서,

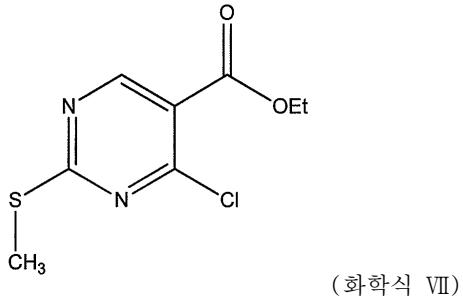
상기 화학식 V의 화합물은 화학식 VI의 화합물을 환원(reducing)시켜서 제조되는 방법.



### 청구항 28

제 27항에 있어서,

상기 화학식 VI의 화합물은 화학식 VII의 화합물과 화학식  $\text{NH}_2\text{R}^1$ 인 아민의 반응으로 제조되는 방법.



### 청구항 29

삭제

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 2010.8.5일자로 출원된 미국 가특허출원 제 61/370,946의 출원일의 이익을 주장한다. 상기한 출원의 모든 개시사항은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 이로써 한정하는 것은 아니지만 암을 포함하는, 세포 증식성 질환(cellular proliferative disorders) 치료용 화합물, 이의 제조방법, 이를 포함하는 조성물 및 치료방법에 관한 것이다.

[0003]

### 배경 기술

[0004] 암과 같은 세포 증식성 질환은 선진국에서 가장 일반적인 사망 원인이다. 암과 같은 치료방법이 존재하는 질병에 대한, 치료방법의 계속되는 개발에도 불구하고, 혈증하는 치료는 바람직하지 않은 부작용 및 제한된 효능을 갖는다. 암을 포함하는 세포 증식성 질환에 대한 새로운 효과적인 약물의 발견은 의료 연구에서 계속하여 주목하고 있는 분야이다.

[0005]

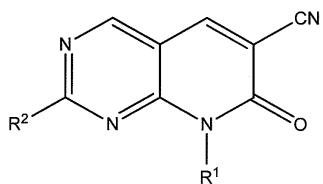
## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 암 및 다른 세포 증식성 질환의 치료에 유용한 특정한 화합물 및 조성물이 발견되었다. 본 발명에 의한 생물학적 활성 화합물은 2-치환-8-알킬-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴이다.

### 과제의 해결 수단

[0007] 특정한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이 제공된다.



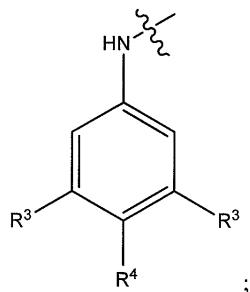
[0008]

(화학식 I)

[0009] 화학식 I의 화합물에서,

[0010] R<sup>1</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬;

[0011] R<sup>2</sup>는 4-(4-메틸페페라진-1-일)아닐리닐, 4-모르폴리노아닐리닐, 또는



[0012]

[0013] R<sup>3</sup>은 독립적으로 각각의 경우에 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이며;

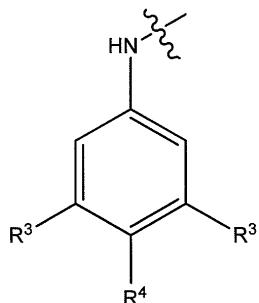
[0014] R<sup>4</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이다.

[0015] 특정한 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 4-(4-메틸페페라진-1-일)아닐리닐이다.

[0016] 일부 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬이다.

[0017] 특정한 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다.

[0018] 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는



[0019] 이다.

[0020] 특정한 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 시클로펜틸이다.

[0021] 특정한 실시형태에서, 각각의 경우에 R<sup>3</sup>는 메톡시이다.

[0022] 일부 실시형태에서, R<sup>4</sup>는 수소이다.

[0023] 일부 실시형태에서, R<sup>4</sup>는 메톡시이다.

[0024] 일부 실시형태에서, R<sup>2</sup>는 4-모르폴리노아닐리닐이다.

[0025] 특정한 실시형태에서, R<sup>1</sup>은 시클로펜틸이다.

[0026] 특정한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 및 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0027] 특정한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴 또는 이의 염이다.

[0028] 나아가 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 화학식 I의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 상기 약학 조성물은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴; 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]파리미딘-6-카르보니트릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0030] 또한, 본 발명은 개체에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 혹은 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 세포 증식성 질환에 대한 개체의 치료 방법을 제공한다.

[0031] 특정 실시형태에서, 세포 증식성 질환은 신생아에서의 혈관종증, 2차 진행성 다발성 경화증(secondary

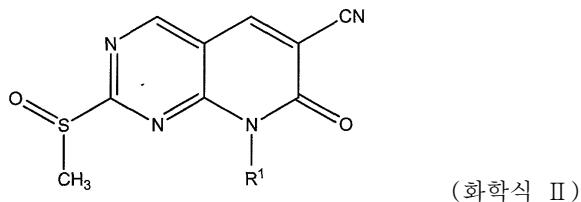
progressive multiple sclerosis), 아테롬성 동맥 경화증(atherosclerosis), 만성 진행성 골수퇴생성 질환(chronic progressive myelodegenerative disease), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성(keloid formation), 뼈의 파제트병(Paget's disease of the bone), 유방 섬유낭성 질환(fibrocystic disease of the breast), 자궁 종양(uterine fibroids), 페이로니병(Peyronie's disease), 듀프트렌병(Dupuytren's disease), 재협착증(restenosis), 양성 증식성 유방질환(benign proliferative breast disease), 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), X 연관 림프세포 증식성 질환(X linked lymphocellular proliferative disorder), 이식 후 림프세포 증식성 질환(post transplantation lymphocellular proliferative disorder), 황반변성(macular degeneration), 망막증(retinopathies), 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy) 및 비 암성 림프세포 증식성 질환(non cancerous lymphocellular proliferative disorders)으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0032] 특정 실시형태에서, 세포 증식성 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소암; 자궁경부암; 유방암, 전립선암; 고환암, 폐암, 신장암; 대장암; 피부암; 뇌암; 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 백혈병으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

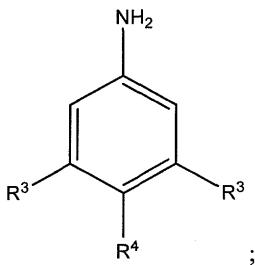
[0033] 또한, 본 발명은 개체에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물을 혹은 이의 염을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 암에 걸린 개체에서 암 세포의 아포프토시스(apoptosis)를 유도하는 방법을 제공한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 암 세포는 종양 세포이다. 특정 실시형태에서, 종양 세포는 난소, 자궁경부, 자궁, 질, 유방, 전립성, 고환, 폐, 신장, 대장, 위, 부신, 입, 식도, 간, 담낭, 뼈, 림프구, 눈, 피부 및 뇌의 종양 세포로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0035] 나아가, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 화학식 II의 화합물을



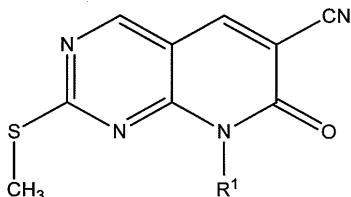
[0037] 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린, 4-모르폴리노아닐린, 및



[0039] (식에서, R<sup>1</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬이고; R<sup>3</sup>는 각각의 경우에 독립적으로 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이고; R<sup>4</sup>는 H 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시이다.)로 구성되는 그룹으로부터 선택된 아민으로 처리하는 단계를 포함한다.

[0040]

일부 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물과 산화제의 반응으로 제조된다.

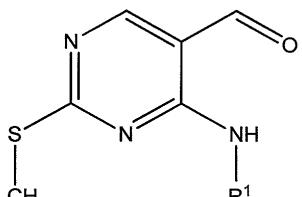


[0041]

(화학식 III)

[0042]

일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 벤질아민 및 아세트산의 존재하에서, 화학식 IV의 화합물과 2-시아노아세트산의 반응으로 제조된다.

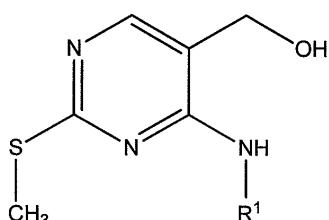


[0043]

(화학식 IV)

[0044]

일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 V의 화합물의 선택적인 산화(oxidizing)로 제조된다.

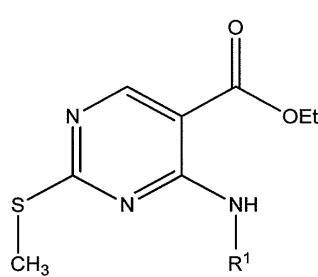


[0045]

(화학식 V)

[0046]

일부 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 VI의 화합물을 환원(reducing)시켜서 제조된다.

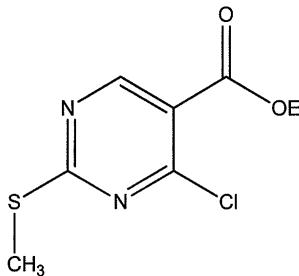


[0047]

(화학식 VI)

[0048]

추가적인 실시형태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VII의 화합물과 화학식  $\text{NH}_2\text{R}^1$ 인 아민의 반응으로 제조된다.



[0049]

[0050] 나아가 본 발명은 키나아제의 활성 억제 치료(inhibiting kinase activity)를 필요로 하는 포유동물의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051]

본 발명의 화합물 및 조성물은 암 세포의 증식을 선택적으로 억제하며 다양한 종양세포 타입을 사멸시키는 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물은 다양한 프로테인 키나아제(protein kinases)를 억제한다. 유사한 화합물이 키나아제의 활성을 억제하는 것으로 보고되어 있지만(예를 들어, 미국특허 제6,498,163호 참고), 본 발명에 의한 화합물은 놀랍게도 다른 키나아제 억제 프로파일을 가지며 광범위한 범위의 프로테인 키나아제를 억제한다.

[0052]

본 발명의 화합물은 종양 세포의 증식을 억제하며, 일부 화합물은 세포 사멸을 유도하는 것으로 여겨진다. 세포 사멸은 아포포토시스의 유도로 일어난다. 상기 화합물은 이에 한정하는 것은 아니나, 난소암, 유방암, 전립선암, 폐암, 신장암, 대장암, 뇌암 및 백혈병을 포함하는 광범위한 범위의 종양 타입에 대해 효과적인 것으로 여겨진다.

[0053]

또한, 상기 화합물은 이에 한정하는 것은 아니나, 신생아에서의 혈관종증, 2차 진행성 다발성 경화증, 만성 진행성 골수퇴생성 질환, 신경섬유종증, 신경절신경종증, 켈로이드 형성, 뼈의 파제트병, 유방 섬유낭성 질환, 자궁 종양, 폐이로니병, 듀프트렌병, 재협착증 및 간경변(cirrhosis)을 포함하는 비-암 세포성 증식성 질환의 치료에 유용한 것으로 여겨진다.

[0054]

### 도면의 간단한 설명

[0055]

상술한 개요뿐만 아니라, 하기의 상세한 설명 및 실시형태는 첨부된 도면을 참조할 경우에 더욱 잘 이해될 것이다. 설명 목적으로, 바람직할 수 있는 일부 실시형태를 도면으로 나타내었다. 그러나, 도시된 실시형태는 정확한 배열 및 수단으로 한정되는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0056]

도 1은 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴이 암컷 무흉선 누드 마우스에 이식된 Colo-205 종양 프래그먼트의 성장 억제에 미치는 효과를 나타내는 그래프이다.

[0057]

### I. 정의

[0058]

### A. 일반

[0059]

본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된, 단수형 "하나의(a, an)" 및 "그(the)"는 분명히 다른 언급이 없는 한

복수의 지시대상을 포함한다.

[0060] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료(treat, treatment)"는 상호 교환적으로 사용되며, 질병 발달의 자연 및/또는 발달하거나 발달할 것으로 예측되는 심각한 증상의 감소를 나타내는 것을 의미한다. 또한, 상기 용어는 기존의 증상을 완화하는 것, 추가적인 증상을 억제하는 것 및 근본적인 대사성 원인의 증상을 완화 또는 억제하는 것을 포함한다.

[0061] 본 명세서에 사용된, (치료 대상자에서와 같은) "개체(individual)"는 포유류 및 비-포유류 모두를 의미한다. 포유류는 예를 들어, 인간; 예를 들어, 유인원 및 원숭이와 같은 비-인간 영장류; 소; 말; 양; 및 염소를 포함한다. 비-포유류는 예를 들어, 어류 및 조류를 포함한다.

[0062] 용어 "유효량(effective amount)"은, 암 또는 다른 세포 증식성 질환을 가진 개체에 대한 치료를 설명하는데 사용될 경우에, 비정상적인 성장 또는 증식을 억제하거나, 또는 택일적으로, 암 세포, 바람직하게 종양 세포의 아포프토시스를 유도하여 증식성 세포에 치료학적으로 유용하고 선택적인 세포독성 효과를 일으키는 화합식 I의 화합물의 양을 칭한다.

[0063] 용어 "세포 증식성 질환(cellular proliferative disorder)"은 다세포 유기체에서 하나 이상의 세포 서브셋의 원치않는 세포 증식이 일어나는 질병을 의미한다. 일부 이러한 질병에서, 세포는 비정형적으로 촉진되는 속도로 유기체에 의해 만들어진다.

#### B. 화학

[0065] 다음 단락에서, 일부 정의는 예를 포함한다. 다음의 예는 예시적인 것이며, 이로서 한정하는 것은 아니다.

[0066] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급하지 않는 한, 나타낸 탄소수를 갖는(즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>은 1 내지 6의 탄소를 의미함) 칙쇄, 분지쇄 혹은 고리형 사슬 탄화수소(시클로알킬)을 의미하며 칙쇄, 분지쇄 혹은 고리형 그룹을 포함한다. 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 웬틸, 네오웬틸, 헥실, 시클로헥실 및 시클로프로필메틸을 포함한다. 바람직한 알킬 그룹은 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 특히 메틸, 에틸 및 이소프로필이다. 바람직한 시클로알킬 그룹은 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬을 포함하며, 가장 바람직한 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)시클로알킬 그룹은 시클로웬틸 및 시클로헥실이다.

[0067] 단독으로 혹은 다른 용어와 함께 사용된 용어 "알콕시"는 달리 언급하지 않는 한, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시 (이소프로폭시) 및 더 고차의 호모로고(homologs) 및 아이소머(isomers)와 같이, 산소 원자를 경유하여 분자의 나머지에 연결된, 상기 정의한 바와 같이, 언급된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 것은 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알콕시, 특히 에톡시 및 메톡시이다.

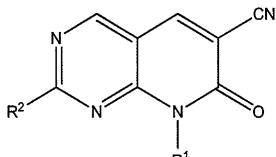
[0068] 용어 "시아노"는 -C≡N 그룹을 말한다.

[0069] 그 자체로 혹은 다른 치환체의 일부로서의, 용어 "할로" 혹은 "할로겐"은 달리 언급하지 않는 한, 일가 불소, 염소, 브롬 혹은 요오드 원자, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 보다 바람직하게는 불소 혹은 염소를 의미한다.

[0070] 용어 "방향족"은 일반적으로 방향족 특성 (즉, 비편재화된  $(4n+2)$ 의  $\pi$ (파이) 전자를 가지며,  $n$ 은 정수임)을 갖는 하나 이상의 다수의 불포화 고리를 갖는 카르보사이클(carbocycle) 혹은 헤테로사이클(heterocycle)을 말한다.

## II. 본 발명의 화합물

[0072] 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 이의 염을 포함한다.

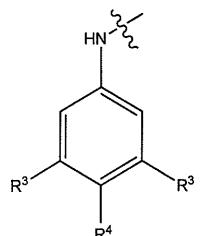


(화학식 I)

[0073]

[0074] 화학식 I에서,  $R^1$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬이다. 바람직한 실시형태에서,  $R^1$ 은 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 가장 바람직하게는 시클로펜틸일 수 있다.

[0075]  $R^2$ 는 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리닐, 4-모르폴리노아닐리닐, 또는



[0076]

이다.

[0077]  $R^3$ 는 독립적으로 각각의 경우에  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 에폭시, 가장 바람직하게는 메톡시이다.

[0078]

$R^4$ 는 H 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시이다.  $R^4$ 가  $(C_1-C_6)$ 알콕시인 경우에, 바람직하게는 에톡시 또는 메톡시, 가장 바람직하게는 메톡시이다.

[0079]

[0080] 일부 실시형태에서, 각각의 경우에  $R^3$ 는 메톡시이고  $R^4$ 는 수소이다. 다른 실시형태에서, 각각의 경우의  $R^3$ 뿐만 아니라  $R^4$ 는 메톡시이다.

[0081]

[0082] 다음의 본 발명에 의한 화합물이 제조되었다: 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴 및 8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴.

[0083]

[0084] 본 발명의 범위에 속하는 다른 예시적인 화합물로는 다음 및 이들의 염을 포함한다: 8-시클로헥실-2-((4-모르폴

리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로헥실-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로헥실-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로프로필-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로부틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로부틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로프로필-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로프로필-2-((4-(4-메틸페페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로부틸-2-((4-(4-메틸페페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 8-시클로부틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴, 및 8-시클로프로필-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴을 포함한다.

[0085] 본 발명에 의한 다른 특정한 그리고 바람직한 실시형태는 명백하게 상기한 본 발명에 의한 특정한 그리고 바람직한 실시형태의 특징과 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 조합으로 규정되는 실시형태는 본 발명에 의한 특정한 실시형태로 여겨진다.

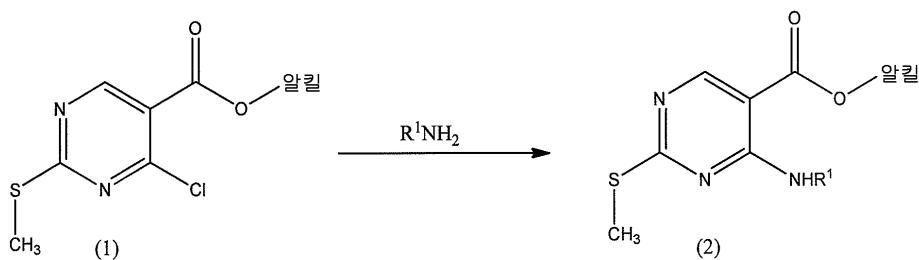
[0086] 다른 바람직한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 어떠한 실시형태는 분리된 화합물(isolated compound)이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물(약학 조성물 포함)은 실질적으로 약학적으로 허용할 수 없는 오염물이 없다. 약학적으로 허용할 수 없는 오염물은 상당하지 않은 양보다 많은 양으로 존재하면, 화합물 혹은 조성물을 치료적 투여의 약학적 용도로 사용하기에 적합하지 않게 하는 물질이다. 예로는 독성 물질, 예를 들어, 할로겐화 용매, 및 중금속 및 잠재적인 감염성 물질, 예를 들어, 박테리아, 균류, 바이러스 및 박테리아 포자(bacterial spores) 및 균류 포자(fungal spores)를 포함한다.

### III. 본 발명에 의한 화합물의 제조방법 및 본 발명에 의한 화합물의 합성에 유용한 중간체

[0088] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법, 이러한 화합물의 제조에 유용한 중간체 및 이러한 중간체의 제조방법을 제공한다.

[0089] 상기 화합물은 다양한 합성 루트로 제조될 수 있다. 대표적인 절차는 스Kim 1-5에 나타낸다. 화합물이 아래에 나타낸 합성에서 적합한 출발물질, 반응물 및 시약의 치환으로 합성될 수 있음이 명백하며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의한 바와 같다. 단계(step) 자체의 순서는 반응의 특성에 따라 달라질 수 있음이 또한 명백하다. 전구체 화합물, 중간체 및 시약은 상업적으로 이용가능하며, 또한, 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 제조될 수도 있다. 다음의 스Kim은 대표적인 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 실시형태에 의한 화합물의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0090]

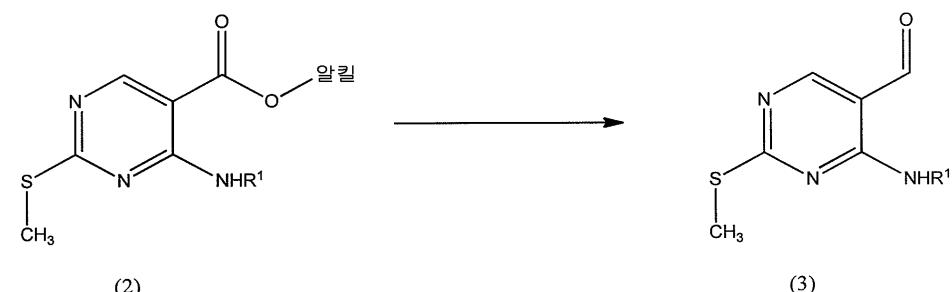
스킴 1

[0091]

[0092]

화학식(2)의 화합물의 합성에는 스킴 1에 나타낸다. 화학식(2)의 화합물은 4-할로피리미딘 카르복시레이트, 예를 들어, 화학식(1)의 화합물을 아민, R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>와 극성용매 혹은 비양성자성 용매에서 염기 존재하에서 반응시켜서 제조될 수 있다. 유용한 염기로는 유기 염기, 예를 들어, 제 3급 아민, 예를 들어, 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 또는 트리에틸아민(TEA)을 포함한다. 유용한 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 아세토니트릴, p-디옥산 혹은 N,N-디메틸포름아미드(DMF)를 포함할 수 있다. 상기 반응은 주어진 용매에 대하여 적당한 온도로, 필요한 정도로 가열될 수 있다.

[0093]

스킴 2

[0094]

[0095]

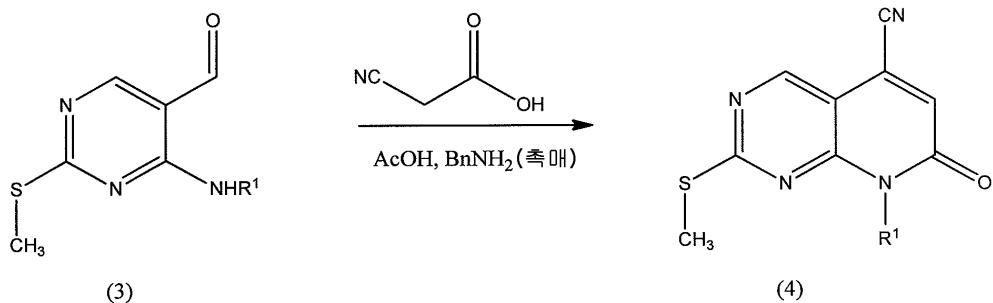
화학식(3)에 의한 화합물의 합성은 스킴 2에 나타낸다. 에스테르(2)는 극성 용매에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(lithium aluminum hydride, LAH)와 같은 환원제를 사용하여 환원되어 알코올 중간체를 제공할 수 있다. 다른 유용한 환원제로는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL-H, 2 당량(equivalents)), 보란-THF 컴플렉스 등을 포함한다. 유용한 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 디에틸 에테르 등을 포함한다. 상기 중간체 알코올은 산화제, 예를 들어, 망간 디옥사이드를 사용하여 할로겐화 용매에서 산화될 수 있다. 알코올을 알데히드로 산화시킬 수 있는 다른 유용한 산화제, 예를 들어, 단지, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)이 이 기술분야에 잘 알려져 있다. 유용한 할로겐화 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름 등을 포함한다.

[0096]

다른 실시형태에서, 에스테르(2)는 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, THF 혹은 톨루엔 중에서 적합한 온도에서 DEBAL-H 1당량으로 처리하여 알데히드(3)로 직접적으로 전환될 수 있다.

[0097]

스킵 3



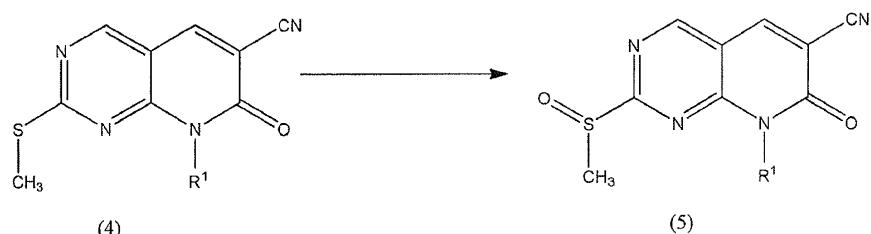
[0098]

[0099]

화학식(4)에 의한 화합물의 합성은 스킴 3에 나타낸다. 스킴 3에 따르면, 화학식(3)의 화합물은 아세트산에서 시아노아세트산(cyanoacetic acid)으로 축합되어 화학식(4)의 화합물을 제공할 수 있다. 촉매량의 벤질아민이 축합 반응에 사용될 수 있다. 축합 반응의 온도는 약 100°C 내지 약 120°C (환류)의 범위일 수 있다.

[0100]

스킵 4



[01011]

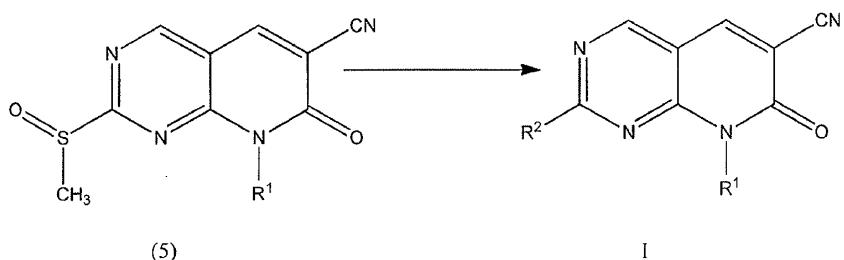
실제

[0102]

화학식(5)에 따른 화합물의 합성은 스Kim 4에 나타낸다. 화학식(4)의 화합물은 (4)를 산화제로 처리하여 술풋사이드로 산화될 수 있다. 유용한 산화제로는 이로써 한정하는 것은 아니지만, 메타-클로로페옥시벤조산( $m$ -CPBA), 과산화수소, 소디움 하이포클로라이트(sodium hypochlorite), 소디움 퍼아이오데이트(sodium periodate), tert-부틸 하이포클로라이트 및 과산(peracids), 예를 들어, 과아세트산을 포함할 수 있다. 황의 산화 상태를 조절하기 위해 필요하면, 화학량론적 용도의 산화제를 사용할 수 있다. 유용한 용매로는 아세트산 및 할로겐화 용매, 예를 들어 클로로포름 혹은 디클로로메탄 등을 포함한다. 바람직한 산화제는 디클로로메탄 중의  $m$ -CPBA이다.

[0103]

스킬 5



[0104]

[0105]

작제

[0106]

화학식 I에 따른 화합물의 합성은 스Kim 5에 나타낸다. 화학식(5)의 화합물은 화학식  $R^2-NH_2$ 인 아민 화합물로 처리되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.  $R^2$ 는 본 명세서에서 상기 정의한 바와 같다. 이 반응에 적합한 예시적인 용매는 벤제노이드(benzenoid) 용매, 예를 들어, 톨루엔, *o*-자일렌, *m*-자일렌, *p*-자일렌, 자일렌 혼합물, 아니솔(anisole) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 유용한 용매로는 *p*-디옥산, 1,2-디메톡시에탄(DME), THF 등을 포함한다. 반응에 영향을 주는 유용한 온도는 사용되는 용매에 따라, 약 65°C 내지 약 150°C 범위일 수 있다. 몰 초과량(molar excess)의 아민  $R^2-NH_2$ 이 사용될 수 있으며, 이로는 어디에서나 약 1.05 내지 약 2.0 당량을 포함한다.

[0107]

달리 나타내지 않는 한, 상기한 반응은 일반적으로 약 1 내지 약 3 대기압, 바람직하게는 주위 압력(약 1 대기압)의 압력에서 행하여진다.

[0108]

본 발명은 나아가, 화학식 I의 분리된 화합물(isolated compounds)을 포함한다. 표현 "분리된 화합물"은 화학식 I의 화합물의 제조물(preparation) 또는 화학식 I의 화합물의 혼합물을 말하며, 여기서, 분리된 화합물은 사용된 시약 및/또는 상기 화합물 또는 화합물들의 합성 도중에 형성된 부산물로부터 분리된다. "분리된"은 상기 제조물이 기술적으로 순수한(균일한) 것을 의미하지는 않지만, 치료용으로 사용될 수 있을 정도의 형태로 화합물이 충분히 순수한 것이다. 바람직하게, "분리된 화합물"은 화학식 I의 언급된 화합물 혹은 화합물의 혼합물을 총 중량의 적어도 10중량 퍼센트의 양으로 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조물 또는 화학식 I의 화합물의 혼합물을 말한다. 바람직하게, 상기 제조물은 언급된 화합물 혹은 화합물의 혼합물을 총 중량의 적어도 50중량 퍼센트; 보다 바람직하게는 총 중량의 적어도 80중량 퍼센트의 양; 그리고 가장 바람직하게는 제조물의 총 중량의 적어도 90 중량 퍼센트, 적어도 95 중량 퍼센트 혹은 적어도 98 중량 퍼센트의 양으로 포함한다.

[0109]

본 발명의 화합물 및 중간체는 이들의 반응 혼합물로부터 분리되고 표준 기술, 예를 들어, 여과, 액체-액체 추출, 고상 추출, 증류, 재결정화 혹은 크로마토그래피 (플래시 컬럼 크로마토그래피 포함) 혹은 HPLC로 정제될 수 있다. 화학식 I의 화합물 혹은 이의 염을 정제하는데 바람직한 방법은 상기 화합물 혹은 이의 염을 형성, 바람직하게는 이의 결정질을 형성하도록 용매에서 상기 화합물 혹은 염을 결정화하는 것을 포함한다. 결정화 후에, 결정화 용매는 증발 이외의 공정, 예를 들어, 여과 혹은 디캔팅(decanting)으로 제거되며, 그 후, 결정은 바람직하게는 순수한 용매 (혹은 순수한 용매의 혼합물)를 사용하여 세척된다. 결정화에 바람직한 용매로는 물, 알코올, 특히 최고 4개의 탄소원자를 갖는 알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 및 부탄-1-올, 부탄-2-올, 및 2-메틸-2-프로판올, 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, t-부틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 및 1,4-디옥산, 카르복시산, 예를 들어, 포름산, 및 아세트산 그리고 하이드로카본 용매, 예를 들어, 펜tan, 헥산, 톨루엔 및 이들의 혼합물, 특히, 수성 혼합물 예를 들어, 수성 에탄올을 포함한다. 순수한 용매, 바람직하게 적어도 분석등급(analytical grade) 그리고 보다 바람직하게는 약학적 등급이 바람직하게 사용된다. 본 발명에 의한 방법의 바람직한 실시형태에서, 생성물이 분리된다. 화학식 I에 의한 본 발명의 화합물 혹은 이의 염 및 이의 약학 조성물에서, 화학식 I에 의한 화합물 혹은 이의 염은 결정성 형태로 혹은 결정성 형태로부터 제조될 수 있으며, 바람직하게는 이러한 공정에 따라 제조된다.

[0110]

상기한 합성 방법은 집중 합성 전략(convergent synthesis strategy)을 반영한다. 따라서, 두 성분이 합성되고 두 성분이 축합 혹은 커플링되기 전에 정교하게 분리하여 목적 화합물을 얻는다. 이를 집중 합성 스Kim은 목적 화합물의 백본의 어셈블리 단계의 배열 및 관능기(functional group) 감도(sensitivity)를 수용하도록 유도체화 가능한 관능성의 유도체화를 가능하게 하거나 및/또는 기술된 축합 또는 커플링 반응에 의해 목적 화합물의 백본의 어셈블리 전 또는 후에 관능기 혹은 원소의 도입을 가능하게 한다.

[0111]

치환체를 도입하거나 대체하기 위해 방향족 치환 반응을 사용하거나 혹은 혼존하는 치환체를 개질하기 위해 관능기(functional group) 변형을 사용하거나 혹은 이들의 조합으로, 본 발명의 화합물, 상기한 방법에 사용되는 중간체 혹은 이들에 대한 전구체에, 특정한 방향족 치환체가 도입될 수 있음이 이 기술분야의 기술자에게 이해될 것이다. 이러한 반응은 상기한 공정 전에 혹은 직후에 행하여질 수 있으며, 본 발명에 의한 방법에 일부로 포함된다. 이러한 절차에 대한 시약 및 반응 조건은 이 기술분야에 알려져 있다. 사용될 수 있는 절차의 특정한 예로는, 이로써 한정하는 것은 아니지만, 예를 들어, 니트로화(nitration), 할로겐화(halogenation), 또는 아실화(acylation)에 의한 방향족 고리의 친전자성 관능화(electrophilic functionalization); 예를 들어, 환원, 예컨대 촉매 수소화(catalytic hydrogenation)에 의한 니트로 그룹의 아미노 그룹으로의 변형; 아미노 혹은 히드록시 그룹의 아실화, 알킬화 혹은 술포닐화; 중간체 디아조늄 염으로의 전환에 의한 아미노 그룹의 다른 관능기으로의 대체 후의 디아조늄 염의 친핵성 혹은 자유 라디칼 치환; 혹은 예를 들어, 친핵성 혹은 유기금속-촉매 치환반응(organometallically-catalyzed substitution reactions)에 의한 할로겐의 다른 그룹으로의 대체를 포함한다.

[0112]

또한, 상기한 공정에서, 반응 조건에 민감한 특정한 관능기는 보호기로 보호될 수 있다. 보호기는 반응이 행하여진 후에, 본래의 관능기(이에 따라 이는 "보호된" 것으로 여겨짐)를 다시-만들어 내도록 제거될 수 있는 것으로, 다르게는 특정한 반응을 수행하기 위해 요구되는 조건과 양립할 수 없는 화학적 관능기의 유도체이다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 어떠한 시약의 구조적 구성요소인 어떠한 화학적 관능성(functionality)은, 보호기가 본 발명에 의한 화합물의 합성에 유용하면, 화학적 보호기로 임의로 보호될 수 있다. 이 기술분야의 기술자는 보호기가 표시된 경우에, 이러한 기를 어떻게 선택하는지 그리고, 보호기를 선택 및 사용방법이 화학문헌에 방대하게 기재되어 있으므로, 이들을 선택적으로 도입하고 선택적으로 제거하는데 사용될 수 있는 방법을 알 수 있다. 화학적 보호기를 선택, 포함 및 제거하는 기술은 예를 들어, *Protective Groups in Organic Synthesis*(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts)(John Wiley & Sons, Inc. 1999)에서 찾아볼 수 있으며, 이의 모든 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0113]

보호기의 사용뿐만 아니라, 센스티브 관능기(sensitive functional groups)가 상기 중간체 혹은 최종 생성물의 원하는 관능기에 합성 전구체로서 도입될 수 있다. 이의 예는 방향족 니트로( $-NO_2$ )기이다. 방향족 니트로기는 방향족 아미노기의 어떠한 친핵성 반응을 겪지 않는다. 그러나, 니트로기는 대부분의 다른 관능기에 비하여 니트로기에 대하여 선택성이 있는 완만한 조건하에서 아미노기로 용이하게 환원되기 때문에, 니트로기는 보호된 아미노기의 등가물로서 작용할 수 있다.

[0114]

기술된 방법이 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 배타적인 수단이 아니며, 유기 합성 반응의 매우 광범위한 기술 전부가 본 발명에 의한 화합물의 합성에 잠재적으로 사용될 수 있는 것으로 이 기술분야의 기술자에게 이해될 것이다. 이 기술분야의 기술자는 어떻게 적합한 합성 루트를 선택하고 실시하는지를 안다. 적합한 합성 방법은 문헌을 참조하여 알 수 있으며, 참고문헌으로는, Ed. B. M. Trost and I. Fleming (Pergamon Press, 1991), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Ed. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, and C. W. Rees (Pergamon Press, 1996), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Ed. A. R. Katritzky and R. J. K. Taylor (Editor) (Elsevier, 2<sup>nd</sup> Edition, 2004), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees (Pergamon Press, 1984), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees, and E. F. V. Scriven (Pergamon Press, 1996), 및 *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Ed., J. March (John Wiley & Sons, 1992)를 포함한다.

#### IV. 본 발명의 화합물을 이용한 세포 증식성 질환의 치료

[0115]

본 발명의 다른 실시형태에 따라, 개체에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효량으로, 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 담체와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 세포 증식성 질환,

특히 암에 걸린 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

- [0117] 본 발명의 다른 실시형태에 따라, 개체에 화학식 I의 적어도 하나의 화합물 혹은 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효량으로, 단독으로 또는 약학적으로 허용되는 담체와 함께 투여하는 단계를 포함하는, 암 세포, 바람직하게 종양 세포의 아포프토시스를 유도하는 방법이 제공된다.
- [0118] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 의약 용도에 관한 것이다.
- [0119] 또한, 본 발명은 증식성 질환 치료용 또는 종양 세포의 아포프토시스(apoptosis) 유도용으로 사용되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0120] 또한, 본 발명은 증식성 질환 치료용 또는 종양 세포의 아포프토시스 유도용으로 사용되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0121] 또한, 본 발명은 세포 증식성 질환, 특히 암 치료를 위한, 또는 암에 걸린 개체에서 종양 세포의 아포프토시스 유도를 위한 약제의 제조에 사용되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0122] 본 발명의 이러한 견지의 특정, 바람직한 실시형태는, 단독으로 또는 조성물의 일부로서, 치료 방법에 사용되는 화학식 I의 화합물이 본 명세서에 제공된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 조성물의 설명에 기재한 화학식 I의 화합물의 특정한 또는 바람직한 실시형태이다.
- [0123] 본 발명에 따른 화합물은 암, 악성 및 양성 종양, 혈관 증식 질환, 자가면역 질환 및 섬유증 질환과 같은 세포 증식성 질환에 걸린 개체(동물 및 인간을 포함하는 포유류)에 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 치료받는 개체는 인간이다.
- [0124] 상기 화합물은 이에 한정하는 것은 아니나, 난소암; 자궁경부암; 유방암, 전립선암; 고환암, 폐암, 신장암; 대장암; 피부암; 뇌암; 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병을 포함하는 백혈병을 포함하는 광범위한 범위의 종양 타입에 대해 효과적인 것으로 여겨진다.
- [0125] 더욱 특히, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 암은 이에 한정하는 것은 아니나, 하기를 포함한다:
- [0126] 예를 들어, 혈관 육종(angiosarcoma), 섬유 육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma) 및 지방 육종(liposarcoma)과 같은 육종; 점액종(myxoma); 횡문근종(rhabdomyoma); 섬유종(fibroma); 지방종(lipoma) 및 기형종(teratoma)을 포함하는 심장암;
- [0127] 예를 들어, 편평상피 세포(squamous cell), 미분화 소세포(undifferentiated small cell), 미분화 대세포(undifferentiated large cell), 및 선암(adenocarcinoma)과 같은 기관지암(bronchogenic carcinoma); 기관지 선종(bronchial adenoma); 육종(sarcoma); 림프종(lymphoma); 연골 과오종(chondromatous hamartoma); 및 중피 종(mesothelioma)을 포함하는 폐암;

- [0128] 예를 들어, 편평상피 세포암, 선암, 평활근육종(leiomyosarcoma) 및 림프종과 같은 식도암; 예를 들어, 상피성 암(carcinoma), 림프종 및 평활근육종과 같은 위암; 예를 들어, 관세포암(ductal adenocarcinoma), 인슐린종(insulinoma), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트리노마(gastrinoma), 카시노이드 종양(carcinoid tumors), 및 비포마(vipoma)와 같은 췌장암; 예를 들어, 선암, 림프종, 카시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종(leiomyoma), 혈관종(hemangioma), 지방종, 신경섬유종(neurofibroma), 및 섬유종과 같은 소장암; 예를 들어, 선암, 관상선종(tubular adenoma), 용모선종(villous adenoma), 과오종(hamartoma) 및 평활근종과 같은 대장암을 포함하는 위장암(gastrointestinal cancer);
- [0129] 예를 들어, 선암, 월름스 종양(Wilm's tumor)(신아세포종(nephroblastoma)), 림프종 및 백혈병과 같은 신장암; 예를 들어, 편평상피 세포암, 이행상피암(transitional cell carcinoma) 및 선암과 같은 방광 및 요도암; 예를 들어, 선암 및 육종과 같은 전립선암; 예를 들어, 정상피종(seminoma), 기형종(teratoma), 태생성 암종(embryonal carcinoma), 기형암종(teratocarcinoma), 용모암종(choriocarcinoma), 육종, 간질 세포 암종(interstitial cell carcinoma), 섬유종, 섬유선종, 유선종성 종양(adenomatoid tumors) 및 지방종과 같은 고환암을 포함하는 비뇨생식기관암(genitourinary tract cancers);
- [0130] 예를 들어, 간세포암(hepatocellular carcinoma)과 같은 간종양; 담관암종(cholangiocarcinoma); 간아세포종(hepatoblastoma); 혈관 육종(angiosarcoma); 간세포 선종(hepatocellular adenoma); 및 혈관종을 포함하는 간암;
- [0131] 예를 들어, 골육종(osteogenic sarcoma)(osteosarcoma), 섬유 육종(fibrosarcoma), 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 연골 육종(chondrosarcoma), 유윙 육종(Ewing's sarcoma), 악성 림프종(망상세포성육종(reticulum cell sarcoma)), 다발성 골수종(multiple myeloma), 악성 거세포 종양 척색종(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골종(osteochondroma)(골연골 외골증(osteocartilaginous exostoses)), 양성 연골종(benign chondroma), 연골 모세포종(chondroblastoma), 연골점액 섬유종(chondromyxofibroma), 유골골종(osteoid osteoma) 및 거세포종(giant cell tumors)을 포함하는 골암;
- [0132] 예를 들어, 골종(osteoma), 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma) 및 변형성 골염(osteitis deformans)과 같은 두개골암; 예를 들어, 수막종(meningioma), 수막육종(meningiosarcoma), 및 신경 교종종과 같은 뇌막암; 예를 들어, 성상 세포종(astrocytoma), 수모 세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 상의세포종(ependymoma), 배세포종(germinoma)(송파체종(pinealoma)), 다형성 교아종(glioblastoma multiform), 회돌기교종(oligodendroglioma), 쇠반종(schwannoma), 망막아종(retinoblastoma) 및 선천성 종양(congenital tumors)과 같은 뇌암; 및 예를 들어, 신경 섬유종(neurofibroma), 수막종(meningioma), 신경교종(glioma) 및 육종과 같은 척수암을 포함하는 신경계암;
- [0133] 예를 들어, 자궁내막 종양과 같은 자궁암; 예를 들어, 경부암 및 전-종양 자궁경부 형성 장애(pre-tumor cervical dysplasia)와 같은 자궁경암; 예를 들어, 혈청의 낭종암(serous cystadenocarcinoma), 점액성 낭선암(mucinous cystadenocarcinoma), 미분류 상피성 암(unclassified carcinoma), 원뿔형 낭 세포 종양(cone-thecal cell tumors), 셔틀리 세포종양(Sertoli-Leydig cell tumors), 미분화 세포종(dysgerminoma), 및 악성 기형종(malignant teratoma)과 같은 난소암; 예를 들어, 편평상피 세포암, 상피내암(intraepithelial carcinoma), 선암, 섬유육종 및 흑색종과 같은 음문암(cancers of the vulva); 예를 들어, 투명 세포암(clear cell carcinoma), 편평상피 세포암, 포도상형 육종(botryoid sarcoma), 및 태아 배아 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)과 같은 질암; 및 예를 들어, 상피성 암과 같은 자궁관암을 포함하는 부인과암(gynecological cancers);

- [0134] 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 척수 증식성 질환, 다발성 골수종 및 골수이 형성증후군(myelodysplastic syndrome), 호지킨스 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비호지킨스 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)(악성 림프종) 및 왈덴스트룀 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)과 같은 혈액암을 포함하는 혈액학적 암;
- [0135] 예를 들어, 악성 흑색종, 기저 세포암, 편평상피 세포암, 카포시 육종, 기타 형성이상 모반(moles dysplastic nevi), 지방종(lipoma), 혈관종(angioma), 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드, 전선을 포함하는 피부암; 및
- [0136] 예를 들어, 신경모세포종(neuroblastoma)을 포함하는 부신암.
- [0137] 암은 전이성이거나 비전이성 고형 종양일 수 있다. 또한, 암은 확산 조직으로서 백혈병으로 일어날 수 있다. 따라서, 본 명세서에 제공된, 용어 "종양 세포(tumor cell)"는 상기 나타낸 질병 중 어느 하나의 질병에 걸린 세포를 포함한다.
- [0138] 또한, 상기 화합물은 비-암세포 증식성 질환, 즉, 양성 징후를 특징으로 하는 세포 증식성 질환의 치료에 유용한 것으로 여겨진다. 또한, 이러한 질환은 세포가 비정형적으로 상승된 속도로 몸에 의해 만들어지는 점에서 "세포증식성(cytoproliferative)" 또는 "과증식성(hyperproliferative)"인 것으로 알려져 있다. 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료가능한 것으로 여겨지는 비-암세포 증식성 질환은, 예를 들어, 신생아에서의 혈관종증, 2차 진행성 다발성 경화증(secondary progressive multiple sclerosis), 아테롬성 동맥 경화증(atherosclerosis), 만성 진행성 골수퇴생성 질환(chronic progressive myelodegenerative disease), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성(keloid formation), 뼈의 파제트병(Paget's disease of the bone), 유방 섬유낭성 질환(fibrocystic disease of the breast), 자궁 종양(uterine fibroids), 페이로니병(Peyronie's disease), 듀프트렌병(Dupuytren's disease), 재협착증(restenosis), 양성 증식성 유방질환(benign proliferative breast disease), 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), X 연관 림프세포 증식성 질환(X linked lymphocellular proliferative disorder)(덩컨병(duncan disease)), 이식 후 림프세포 증식성 질환(post transplantation lymphocellular proliferative disorder)(PTLD), 황반변성(macular degeneration), 및 당뇨병성 망막증과 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy)(PVR)과 같은 망막증(retinopathies)을 포함한다.
- [0139] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료가능한 것으로 여겨지는 다른 비-암세포 증식성 질환은 암 질환으로의 진행에 대한 증강된 위험과 관련된 암 발병 전의 림프증식성 세포의 존재를 포함한다. 다수의 비-암 림프 세포 증식성 질환은 엡스테인-바 바이러스(Epstein-Barr virus(EBV)) 및 혜파타이티스 C(Hepatitis C)와 같은 잠복성 바이러스 감염과 관련된다. 이러한 질환은 종종 양성 병리학으로 시작하여 시간이 지남에 따라 림프 종양 형성으로 진행된다.
- [0140] V. 본 발명에 의한 화합물의 염
- [0141] 본 발명의 화합물은 염 형태를 취할 수 있다. 용어 "염(salts)"은 본 발명에 의한 화합물인 유리 산(free acids) 혹은 유리 염기(free bases)의 부가 염(addition salts)을 포함한다. 용어 "약학적으로-허용가능한 염"은 약학적 적용에 유용한 범위 내의 독성 프로파일을 갖는 염을 말한다. 이에 불구하고, 약학적으로-허용가능한 염은 높은 결정도(crystallinity)와 같은 특성을 가질 수 있으며, 이는 본 발명에 의한 실시에 유용성, 예를 들어, 본 발명에 의한 화합물의 합성, 정제 혹은 배합 공정에서의 유용하다.
- [0142] 적합한 약학적으로-허용가능한 산 부가 염은 무기산 혹은 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예로는 염

산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 카르본산, 황산 및 인산을 포함한다. 적합한 유기산은 유기산의 지방족류(aliphatic classes), 지환족류(cycloaliphatic classes), 방향족류(aromatic classes), 아랄리파티류(araliphatic classes), 헤테로고리류(heterocyclic classes), 카르복시류(carboxylic classes) 및 술폰류(sulfonic classes)를 포함하며, 이들의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산(glucuronic acid), 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 폐닐아세트산(phenylacetic acid), 만델산(mandelic acid), 엠본산(embonic acid)(파모산(pamoic acid)), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산(pantothenic acid), 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, p-톨루에술폰산, 설파닐산(sulfanilic acid), 시클로헥실아미노술폰산(cyclohexylaminosulfonic acid), 스테아르산, 알긴산,  $\beta$ -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산(galactaric acid) 및 갈락투론산(galacturonic acid)을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예로는 예를 들어, 퍼클로레이트(perchlorates) 및 테트라플루오로보레이트(tetrafluoroborates)를 포함한다.

[0143] 이들 염은 모두 화학식 I에 상응하는 화합물 및 적합한 산으로부터 통상의 수단으로 제조될 수 있다. 바람직하게, 상기 염은 결정질 형태이며, 바람직하게는 적합한 용매로부터 염의 결정화로 제조된다. 이 기술분야의 기술자는 적합한 염 형태를 어떻게 제조하고 선택하는지 알 것이며, 예는 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use By P. H. Stahl 및 C. G. Wermuth (Wiley-VCH 2002)*에 기술되어 있다.

[0144]

## VI. 약학 조성물

[0146] 본 발명에 의한 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 배합에서 활성 성분은 0.1-99.99중량 퍼센트로 포함될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 배합의 다른 성분과 혼화성이 있으며, 수용자에게 유해하지 않는 어떠한 담체, 희석제 또는 부형제를 의미한다.

[0147] 활성 성분은 선택된 투여 경로 및 표준 약학 시행에 준하여 선택된 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 바람직하게 투여된다. 활성 성분은 약학 제조 분야에서 표준 수행에 따른 투여 형태로 배합될 수 있다. Alphonso Gennaro, ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition(1990), Mack Publishing Co., Easton, PA 참조. 적합한 투여 형태는 예를 들어, 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 트로키(troches), 좌약 또는 서스펜션을 포함할 수 있다.

[0148] 비경구 투여용으로, 상기 활성 성분은 물, 오일(특히, 식물성 오일), 에탄올, 염류 용액(saline solution), 수성 텍스트로즈(글루코즈) 및 관련 당 용액, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜과 같은 적합한 담체 또는 희석제와 혼합될 수 있다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게 활성 성분의 수용 해성 염을 함유한다. 안정화제, 항산화제 및 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 적합한 항산화제는 설파이트(sulfite), 아스코르브산, 시트르산 및 이의 염, 및 소듐 EDTA를 포함한다. 적합한 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤, 및 클로르부탄올을 포함한다. 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 비수성 용액, 분산물, 서스펜션 또는 애밀젼의 형태를 취할 수 있다.

[0149] 경구 투여용으로, 상기 활성 성분은 정제, 캡슐, 필(pills), 분말, 과립 또는 다른 적합한 경구 투여 형태의 제조를 위한 하나 이상의 고상 불활성 성분과 함께 혼합될 수 있다. 예를 들어, 상기 활성 성분은 필러, 바인더, 습윤제, 봉해제, 용액 억제제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제 또는 윤활제와 같은 적어도 하나의 부형제와 혼합될 수 있다. 하나의 정제 실시형태에 따르면, 상기 활성 성분은 카르복시메틸셀룰로즈 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨 및 전분과 배합된 다음에 통상적인 정제화 방법에 따라 정제로 형성될 수 있다.

[0150] 세포 증식성 질환의 치료를 위한 치료 이익을 얻기 위하여 본 발명에 따른 화합물의 특정 투여량은, 물론 환자

의 크기, 체중, 나이 및 성별, 세포 증식성 질환의 특성 및 단계, 세포 증식성 질환의 공격성 및 상기 화합물의 투여 경로를 포함하여 각 환자의 특정 환경에 의해 결정될 것이다.

[0151] 예를 들어, 약 0.05 내지 약 50mg/kg/일의 일일 투여량이 이용될 수 있으며, 보다 바람직하게 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일의 일일 투여량이 이용될 수 있다. 일부 경우에 이러한 범위를 벗어나는 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있으므로 보다 많은 투여량 또는 보다 낮은 투여량이 또한 의도될 수 있다. 일일 투여량은 일일 투여량 당 2 내지 4회로 동등하게 나누는 것과 같이 분할될 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게 단위 투여량 당 각각 약 1 내지 약 500mg, 보다 전형적으로 약 10 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유하는, 단위 투여 형태로 배합된다. 용어 "단위 투여량 형태(unit dosage form)"는 인간 대상자 및 다른 포유동물에 대해 일원화된 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하며, 각 단위는 적합한 약학 부형제와 관련되어 원하는 치료 효과를 나타내도록 계산된 활성 물질의 예정된 양을 함유한다.

[0152] 본 발명의 약학 조성물은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일, 다른 폴리머 매트릭스, 겔, 투과성 멤브레인, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포좀 및/또는 마이크로스페어(microspheres)를 제공하기 위해 다양한 비율로 하이드로프로필메틸 셀룰로즈를 이용하여 내부의 활성 성분의 느리거나 조절된 방출을 제공하도록 배합될 수 있다.

[0153] 일반적으로, 조절-방출 제조물은 원하는 기간 동안 일정한 약리학적 활성을 유지하기 위해 필요한 속도로 활성 성분을 방출시킬 수 있는 약학 조성물이다. 이러한 투여 형태는 예정된 기간 중에 신체에 약물의 공급을 제공하며, 이에 따라 통상적인 비조절 배합에 비해 더 긴 기간 동안 치료 범위로 약물 수준을 유지한다.

[0154] 미국 특허 제 5,674,533호에는 강력한 폐리페럴 진해제(peripheral antitussive)인 모귀스타인(moguisteine)의 투여용 액체 투여 형태의 조절-방출 약학 조성물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,059,595호에는 기질적 정신 장애 치료용 위-내성(gastro-resistant) 정제의 사용에 의한 활성제의 조절 방출이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,591,767호에는 강력한 진통 특성을 갖는 비-스테로이드 항염증제인 케토롤락의 조절 투여용 액체 래저보어(reservoir) 경피 패치가 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,120,548호에는 팽창성 폴리머를 포함하는 조절-방출 약물 운반 기구가 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,073,543호에는 캠글리오사이드-리포좀 비이클에 의해 포획된 영양 인자를 함유하는 조절-방출 배합이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,639,476호에는 소수성 아크릴 폴리머의 수성 분산물로부터 유도된 코팅제를 갖는 안정한 고상 조절-방출 배합이 개시되어 있다. 생분해 마이크로파티클은 조절-방출 배합에 사용되는 것으로 알려져 있다. 미국 특허 제 5,354,566호에는 활성 성분을 함유하는 조절-방출 분말이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,733,566호에는 구충 조성물을 방출하는 중합 마이크로파티클의 사용이 개시되어 있다.

[0155] 상기 활성 성분의 조절-방출은 예를 들어, pH, 온도, 효소, 물 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물과 같은 다양한 유도인자에 의해 자극될 수 있다. 다양한 메커니즘의 약물 방출이 존재한다. 예를 들어, 일 실시형태로, 조절-방출 성분은 팽창되고, 환자에게 투여 후 활성 성분을 방출하기에 충분히 큰 다공성 구멍을 형성할 수 있다. 용어 "조절-방출 성분(controlled-release component)"은 본 발명의 문맥에서 약학 조성물에서 활성 성분의 조절-방출을 촉진하는 폴리머, 폴리머 매트릭스, 겔, 투과성 멤브레인, 리포좀 및/또는 마이크로스페어와 같은 화합물 또는 화합물들로 정의된다. 다른 실시형태에서, 조절-방출 성분은 신체 내의 수성 환경, pH, 온도 또는 효소에 대한 노출에 의해 유도되는 생분해가능한 것이다. 다른 실시형태에서, 콜-겔이 사용될 수 있으며, 여기서 활성 성분은 실온에서 고상인 콜-겔 매트릭스에 포함된다. 상기 매트릭스는 콜-겔 매트릭스의 겔 형성을 유도하기에 충분히 높은 체온을 갖는 환자, 바람직하게는 포유동물에 주입되며, 이에 따라, 환자에게 활성 성분을 방출한다.

[0156] 상기 약학 조성물을 배합하는데 사용되는 성분은 고순도이며 실질적으로 잠재적으로 유해한 오염물을 함유하지 않는다(예를 들어, 적어도 국가 식품 등급, 일반적으로 적어도 분석용 등급, 그리고 보다 전형적으로 적어도 약

학 등급). 특히 인간 소비용으로, 상기 조성물은 바람직하게, 미국 식품 의약청의 적용가능한 규정에 정의된 바와 같은 굿 매뉴팩처링 프랙티스(Good Manufacturing Practice) 스탠다드 하에 제조 또는 배합된다. 예를 들어, 적합한 배합은 멸균되거나 및/또는 실질적으로 등장성(isotonic)이며 및/또는 미국 식품 의약청의 모든 굿 매뉴팩처링 프랙티스 규정에 준수한 것이다.

## VII. 본 발명의 화합물 및 조성물의 투여 경로

[0157] 상기 화합물은 이에 한정하는 것은 아니나, 경구, 직장, 설하, 구강, 안구, 폐 및 비경구 투여를 포함하는 어느 경로에 의해, 또는 경구나 비강 스프레이(예, 분무 증기, 액적 또는 고형 입자의 흡입)에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여는 정맥내, 근육내, 동맥내, 복강내, 비강내, 질내, 방광내(예, 방광으로), 피내, 경피, 국소 또는 피하 투여를 포함한다. 또한, 약물의 전신적 또는 국소적 방출이 보다 서서히 일어나는 조절된 제형으로 환자의 체내에 약물을 주입하는 것이 본 발명의 범위내에서 고려된다. 예를 들어, 약물은 순환시키고자 하는 조절된 방출을 위해 또는 종양 성장의 국부에 방출시키기 위해 디폿(depot)에 국소화될 수 있다.

[0158] 본 발명의 수행에 유용한 하나 이상의 화합물은 동일하거나 다른 경로로 동시에, 또는 치료 중에 다른 시기에 투여될 수 있다. 상기 화합물은 다른 항증식성 화합물을 포함하는 다른 약제를 투여하기 전에, 또는 상기 다른 약제와 함께, 또는 상기 다른 약제의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0159] 치료는 단일 세션(session), 연속 세션 혹은 별도의(분리된) 세션으로 필요한 만큼의 장기간 동안 행하여질 수 있다. 치료 의사는 환자 반응에 기초하여 치료의 증가, 감소 또는 중단을 인식할 것이다. 일 실시형태에 따라, 치료는 약 4주 내지 약 16주간 수행된다. 치료 스케줄은 필요에 따라 반복될 수 있다.

## VIII. 실시예

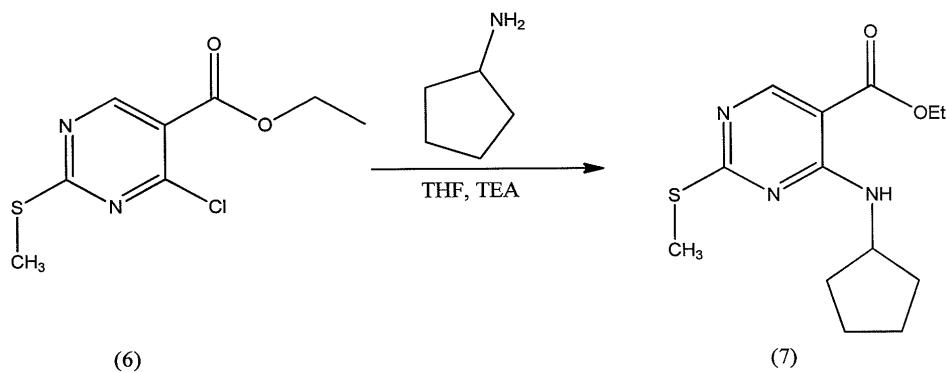
[0160] 다음의 비제한적인 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 제공된다. 예시되는 합성 경로는 본 발명의 다른 실시형태에 적용가능하다. "일반 방법(general methods)"으로 기재된 합성 절차는 표시된 합성을 수행하는데 전형적으로 효과적일 것으로 여겨지는 것이다. 그러나, 이 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 어느 주어진 실시형태에 대한 절차를 변경할 필요가 있을 수 있음을 알 것이다. 예를 들어, 박층 크로마토그래피(TLC), 또는 HPLC를 사용함에 의한 반응 모니터링은 최적 반응 시간을 결정하는데 사용될 수 있다. 생성물은 통상적인 기술에 의해 정제될 수 있으며, 이는 예를 들어, 생성된 부산물의 양 및 화합물의 물리적 특성에 따라 달라질 것이다. 실험실 스케일로, 적절한 용매로부터 재결정화, 컬럼 크로마토그래피, 노말(normal) 또는 역상 HPLC 또는 증류가 모두 유용한 기술이다. 이 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 본 발명에 의한 범위의 주어진 어떠한 화합물을 합성하기 위한 반응 조건을 변경하는 방법을 알 것이다. 예를 들어, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry(A.I.Vogel, et al), Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale(L.M.Harwood et al, 2<sup>nd</sup>ED., Blackwell Scientific Publications, 1998), 및 Advanced Practical Organic Chemistry(J.Leonard, et al., 2<sup>nd</sup>ED, CRC Press 1994)* 참조.

[0161] 실시예 1: 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴의 합성

[0162] 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴은 다음의 절차에 따라 제조되었다.

[0165]

#### A. 4-시클로펜틸아미노-2-메틸슬파닐-피리미딘-5-카르복시산 에틸 에스테르 (7):



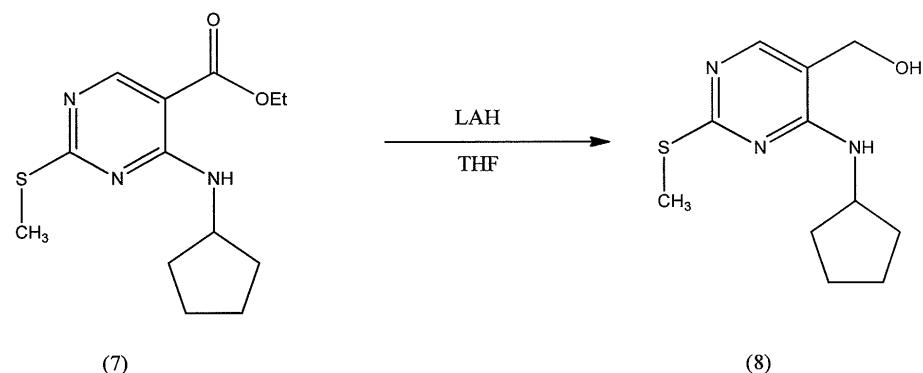
[0166]

[0167]

상업적으로 이용가능한 4-클로로-2-메틸술파닐-피리미딘-5-카르복시산 에틸 에스테르 (6) (25g, 107 mmol)을 THP에 용해시켰다. 후속적으로, 트리에틸아민 (32.6g, 322 mmol) 및 시클로펜틸아민 (10g, 117mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 조합이 밤새 실온에서 교반되었다. 침전된 염을 용매에서 침전시켜서 제거하여 폐기하였다. 그 후, 수집된 용매는 진공에서 증발시켜서 오일을 얻었다. 결과물인 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 소디움 바이카보네이트로 세척하고 그 후에,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시켰다. 상기 건조 조제(drying aid)를 여과하여 제거하고 결과물인 용매는 진공에서 증발시켜서 23.3 g의 생성물 (7)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 4.49–4.54 (m, 1H), 4.30 (q, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.00–2.10 (m, 2H), 1.50–1.79 (m, 6H), 1.35 (t, 3H).

[0168]

B. (4-시클로펜틸아미노-2-메틸슬파닐-피리딘-5-일)-메탄을 (8) :



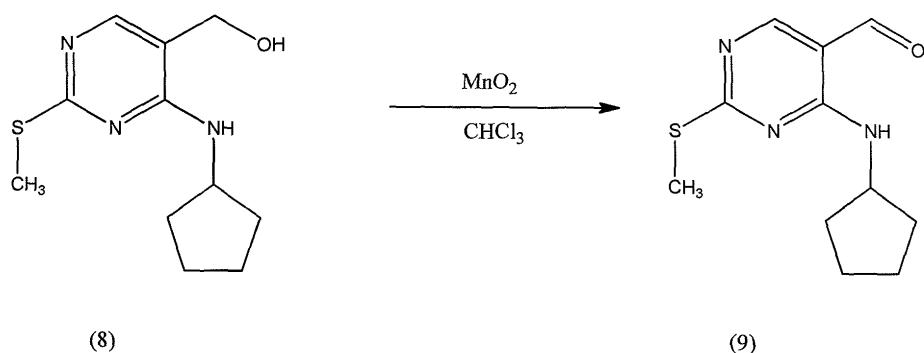
[0169]

[0170]

리튬 알루미늄 하이드라이드 (10g, 35.5 mmol)가 질소 분위기하에서 THF에 서스펜드(suspend)되고 드라이 아이스로 냉각되었다. 4-시클로펜틸아미노-2-메틸술파닐-페리미딘-5-카르복시산 에틸 에스테르 (7), (2.02g, 53.3 mmol)가 THF에 용해되고 첨가 도중에 반응온도를 -20°C 미만으로 유지하면서, 냉각된(cooled) LAH 용액에 적가하였다. 상기 반응을 후속적으로 실온이 되도록 하고 5시간 동안 교반하였다. 교반 후, 반응을 물 (5 ml), 15% NaOH (10 ml) 및 그 후 다시 물 (15ml)를 첨가하여 켄치(quench)하였다. 침전된 백색 고형분을 여과하여 제거하고 여과액(filtrate)을 진공에서 증발시켜서 생성물 (8)을 황색 고형분 (7.2 g)으로 얻었다. 생성물 (8)은 추가적인 정제 혹은 캐릭터리제이션(characterization) 없이 사용되었다.

[0171]

C. 4-시클로펜틸아미노-2-메틸술파닐-피리미딘-5-카르브알데히드 (9) :



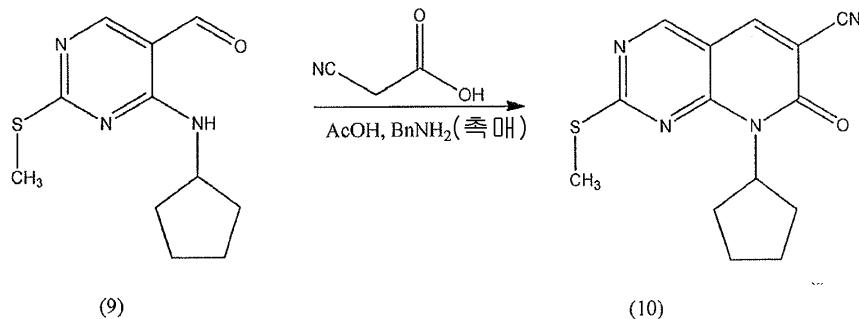
[0172]

[0173]

(4-시클로펜틸아미노-2-메틸술파닐-피리딘-5-일)-메탄올 (8), (5g 20.8 mmol)을 클로로포름에 용해시키고 여기에  $MnO_2$  (10.39g 119 mmol)가 첨가되었다. 그 후, 상기 반응을 밤새 교반하였다. 추가적인 부분의  $MnO_2$  (2.7g, 31.3 mmol)가 첨가되고 반응이 추가적으로 12 시간 동안 교반되었다.  $MnO_2$ 는 Celite 패드를 통해 여과하여 제거되고 Celite 패드는 클로로포름으로 세척되었다. 클로로포름은 진공하에서 증발되어 원하는 생성물 (9)를 진한 액체 (4.7g)로 얻었으며 이는 일정 시간 동안의 방치로 고형물로 되었다.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.49–4.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.01–2.12 (m, 2H), 1.50–1.82 (m, 6H).

[0174]

D. 8-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-*d*]페리미딘-6-카르보니트릴 (10):



4-시클로펜틸아미노-2-메틸솔파닐-피리미딘-5-카르브알데히드 (9), (1g, 4.2 mmol), 1.2 당량의 시아노아세트산, 및 촉매량의 벤질아민의 혼합물을 아세트산에 취하고 약 6시간 동안 환류시켰다. TLC에 의한 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 생성물이 반응 혼합물로부터 침전되었다. 부가적인 생성물이 헥산의 침가에 의해 상기 반응 혼합물로부터 침전되었다. 결과물인 고형물을 수집하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$ , 물로 세척하고, 후속적으로 진공하에서 건조하였다. 결과물인 조절의 생성물 (10)은 2-프로판올에서 재결정화되었다.

[0175]

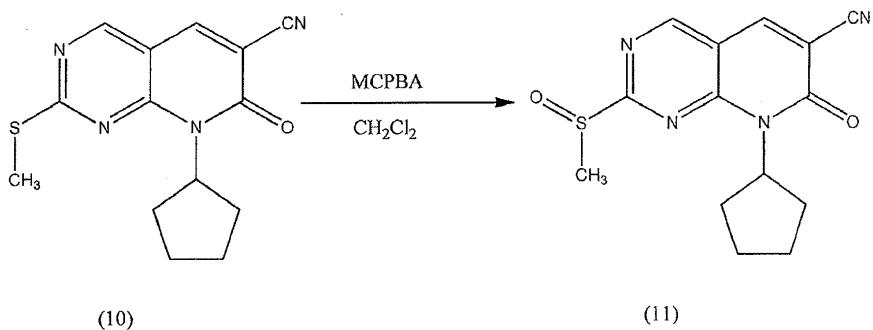
37

[0176]

사전

[0177]

E. 8-시클로펜틸-2-(메틸술피닐)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-d]페리미딘-6-카르보니트릴 (11):

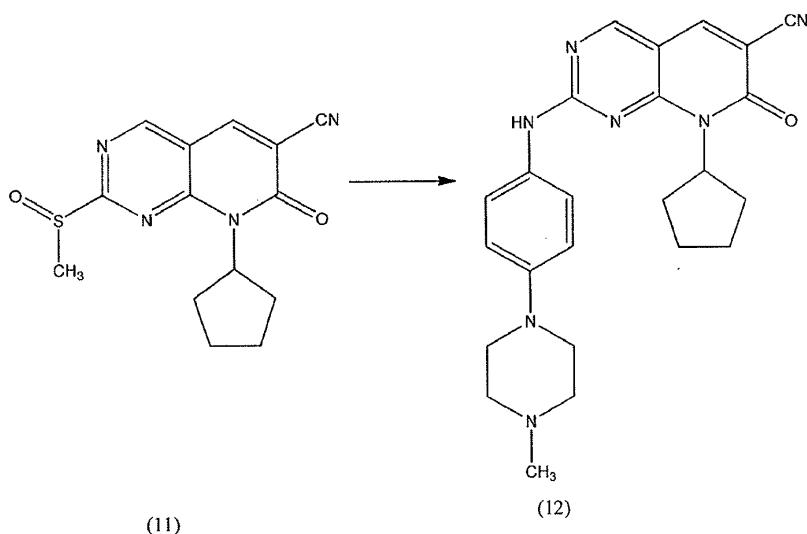


[0179]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 8-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-*d*]페리미딘-6-카르보니트릴 (10), (3.5 mmol) 및 MCPBA (5.25 mmol) 용액을 실온에서 약 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하였다. 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조하고 건조제를 여과하여 제거하고 농축하여 원하는 생성물 (11)을 얻었으며, 이는 추가 정제 없이 사용되었다.

[0180]

F. 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (12):



[0181]

톨루엔 중의 8-시클로펜틸-2-(메틸슬피닐)-7-옥소-7,8-디하이드로페리도[2,3-*d*]페리미딘 (11), (1.65 mmol) 및 4-(4-메틸페페라진-1-일)아닐린 (2 mmol)의 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 형성된 고형분을 여과하여 수집하였다. 그 후, 고형분은 톨루엔으로 세척되고 건조되어 원하는 생성물 (12)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 6.91–6.99 (m, 2H), 3.23–3.27 (m, 4H), 2.63–2.66 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.21–2.30 (m, 2H), 1.85 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H). m.p: 290–292°C.

[0182]

삭제

[0183]

실시예 2 내지 6

[0184] 하기 표 1에 나타낸 화합물 13-16은 화합물 (12)의 제조를 예로 하여 스킵 1-5의 일반적인 절차를 따라 제조되었다. 나아가 표 1에 화합물 13-16에 대한  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼 데이터 및 용점을 나타낸다.

표 1

화합물 #	화합물	화합물 명칭	$^1\text{H}$ NMR 및 MP 데이터
13		8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3- <i>d</i> ]피리미딘-6-카르보니트릴	8.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 5.82-5.89 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 4H), 3.15-3.22 ((m, 4H), 2.22-2.31 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H), 1.59-1.68 (m, 2H). MP: 294-296 °C
14		8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로피리도[2,3- <i>d</i> ]피리미딘-6-카르보니트릴	8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.83-6.84 (m, 2H), 6.30-6.31 (m, 2H), 5.88-5.94 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H). MP: 150-151 °C

[0185]

15		<b>8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로피리do[2,3-<i>d</i>]파리미딘-6-카르보니트릴</b>	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.93-5.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.52-1.58 (m, 2H).  MP: 169-170 °C
16		<b>8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-<i>d</i>]파리미딘-6-카르보니트릴</b>	8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45-7.66 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 5.43-5.47 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 4H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.88 (br s, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.33 (br s, 4H).  MP: 279-280 °C

[0186]

실시예 7: 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-*d*]파리미딘-6-카르보니트릴에 대한 세포독성 어세이

[0187]

세포( $1 \times 10^5$ )를 6-웰 디쉬에 플레이트하고, 24시간 후에, 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-*d*]파리미딘-6-카르보니트릴 (12)을 2 log 희석(1-100  $\mu$ M)으로 5가지의 다른 농도로 첨가하였다. 96시간의 연속 처리 후, 트립판 블루로 염색하고, 헤마사이토미터를 이용하여 각 웰에서 남아있는 비염색 세포수(생존 세포수)를 세어 생존 세포의 총수를 측정하였다. 남아있는 생존 세포의 퍼센트는 다음과 같이 산출하였다: #생존 세포(화합물 처리된)/#생존 세포(DMSO 처리된)\*100. GI<sub>50</sub>(성장 억제의 50% 순 손실을 일으키는 약물 농도)을 측정하였다. 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

세포주	종양 타입	GI 50 ( $\mu$ M)
K562	CML	0.5
DU145	PROSTATE	0.75
BT474	ErbB2+유방	0.25
SK-BR-3	ErbB2+유방	0.6
MCF-7	ER+유방	0.15
BT20	유방	0.1
MDA-MB-468	유방(삼중 음성; RB 음성)	1.5
Z138C	MCL	0.025
GRANTA-519	MCL	0.075
SK-OV-3	난소	0.75
U87	교아종	0.1
MIA-PaCa-2	췌장	0.25
HCT-15	대장(MDR 증강됨)	0.4
COLO-205	대장	0.2
HELA	자궁경부	0.75
A549	NSCLC	0.2
N417	SCLC	0.25
N87	위(ErbB2+)	0.9
SNU-5	위	0.2
SNU-398	위	0.5
SNU-449	위	0.75
SNU-475	위	0.3
U266	다발성 골수종	0.2
RAJI	B-세포 림프종	0.25
JURKAT	T-세포 림프종	0.15
DLD-1	직장	0.1
SW480	직장	0.1

[0189]

**[0190] 실시예 8: ARK5 키나아제 어세이**

[0191]

20ng His-표지된 전장 ARK5(Invitrogen PV4127), 단백질 키나아제를 키나아제 베퍼(25 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, 0.5 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 5 mM β 글리세로포스페이트, 2.5 mM DTT, 0.01% Triton X-100)에 희석하고, 실온에서 30분간 표 3에 나타낸 농도의 화합물과 함께 배양하였다. 그 다음, 1 μg(3.28 μM) CHktide 기질 웹타이드(Upstate 12-414), 1 μM ATP 및 10 μCi γ<sup>32</sup>P-ATP를 첨가하여 키나아제 반응을 시작하였다. 그 반응물을 30°C에서 10분간 배양하였다.

[0192]

후속적으로, 3% 인산을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 그 다음, 10 μl 분액을 p30 필터매트의 적절한 구역에 옮겼다. 상기 필터매트를 실온에서 20분간 건조시키고, 그 다음 75mM 인산으로 3회 세정하고 메탄올로 2회 세정하였다. 그 다음, 상기 필터매트를 실온에서 20분간 건조시켰다. 그 다음 상기 필터매트를 X선 필름에 노출시키거나 신틸레이션 카운터(scintillation counter)에서 판독하였다. 프리즘 4 그래프 패드 소프트웨어 및 가변 슬로프로 시그모이드 비-선형 회귀 곡선을 도시하여 검출된 IC<sub>50</sub> 값을 이용하여 로그 약물 농도의 함수로서 신틸레이션 카운팅값을 도시하였다.

[0193]

표 3에 나타낸 바와 같이, 실시예 1-6의 화합물은 실질적으로 ARK5의 키나아제 활성을 억제하였다. 본 발명의 화합물의 니트릴 작용기가 없는 비교예는 ARK5를 억제하는 능력이 거의 없거나, 완전히 없는 것으로 나타났다.

## 표 3

ARK5 억제 어세이

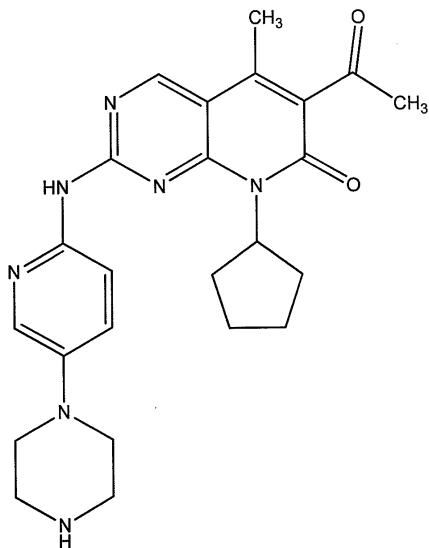
화합물 #	화합물	IC <sub>50</sub> (nM)
12	8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴	27.3
15	8-시클로펜틸-7-옥소-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴	49.8
16	8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴	43.41
13	8-시클로펜틸-2-((4-모르폴리노페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴	75
14	8-시클로펜틸-2-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴	75
비교예 1	8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-6-(메틸슬포닐)파리도[2,3-d]파리미딘-7(8H)-온	>10,000
비교예 2	6-((4-클로로페닐)슬포닐)-8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)파리도[2,3-d]파리미딘-7(8H)-온	>10,000
비교예 3	6-((4-클로로페닐)슬포닐)-8-시클로헥실-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)파리도[2,3-d]파리미딘-7(8H)-온	1000
비교예 4	8-시클로펜틸-2-((3,4-디메톡시페닐)아미노)파리도[2,3-d]파리미딘-7(8H)-온	>1000
비교예 5	8-시클로펜틸-2-((2,4-디메톡시페닐)아미노)파리도[2,3-d]파리미딘-7(8H)-온	>5000

[0195] 실시예 9: 인간 대장암에 대한 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴의 생체내(in vivo) 효과

[0196] Colo-205 프래그먼트를 암컷 무흉선 누드 마우스에 이식하고, 평균 150mm<sup>3</sup>의 크기로 성장시켰다. 후속적으로, 상기 마우스에 플라시보(n=10) 또는 멸균수에 제형화된 100mg/kg의 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴 하이드로클로라이드를 하기 스케줄에 따라 IP 주사하였다: QD 일(QD days) 1-21; 쉬는 일(off days) 22 및 23; 투여 재시작일 24-28. 한 마리는 비-약물 관련 복막염으로 인해 25일째에 안락사시켰다. 종양 용적을 측정하고, 중앙값(median)(+/-SEM)을 처리일에 대해 도시하였다. 도 1 참조.

[0197] 실시예 10: PD0332991의 키나아제 억제와 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴의 키나아제 억제의 비교

[0198] PD0332991은 하기 구조:



[0199]

를 갖는다.

[0200]

국립 암 연구소에 따르면, PD0332991은 경구로 사용가능하며, 잠재적인 항종양 활성을 갖는 피리도피리미딘-유래 시클린-의존성 키나아제(CDK) 억제제이다. 특히, PD-0332991은, Rb-양성 종양 세포가 세포 사이클의 S기로 들어가는 것을 억제하는(G1기에서의 억류) 망막아종(Rb) 단백질 인산화를 억제할 수 있는, 시클린-의존성 키나아제(특히, Cdk4/시클린 D1 키나아제)를 선택적으로 억제한다. 이는 DNA 복제의 억제 및 종양 세포 증식의 감소를 일으킨다.

[0201]

표 4의 화합물들을 열거된 단백질 키나아제들의 키나아제 활성 억제 능력에 대해 시험하였다. 화합물들을 10 μM에서 시작하여 10-배 연속 희석으로 5 도즈 IC<sub>50</sub> 모드로 시험하였다. 공지된 단백질 키나아제 억제제인 스타우로스포린(staurosporine)을 20 μM에서 시작하여 3-배 연속 희석으로 5 도즈 IC<sub>50</sub> 모드로 시험하였다. 반응을 10 μM ATP에서 수행하였다.

표 4

IC <sub>50</sub> (nM)			
키나아제	PD0332991	8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-6-카보니트릴	스타우로스포린
ABL1	ND	75.64	66.37
ABL2/ARG	ND	91.57	21.58
ARK5	3388.00	7.85	<1.0
c-Kit	>10000	407.50	28.47
c-MET	ND	ND	378.10
c-Src	ND	93.01	1.49
CDK2/cyclinA	5986.00	97.32	<1.0
CDK2/cyclinE	>10000	769.50	2.13
CDK3/cyclinE	ND	3219.00	10.13
CDK4/Cyclin D1	7.41	4.00	22.14
CDK4/Cyclin D3	25.81	21.23	47.22
CDK5/p25	5987.00	263.70	1.91
CDK5/p35	5928.00	181.50	1.89
CDK6/cyclinD1	12.75	18.39	14.19
CDK6/cyclinD3	36.48	38.67	128.00
CDK7/cyclinH/MNAT1	ND	>10000	195.80
CDK9/cyclin K	351.60	27.10	7.52
CDK9/cyclinT1	2245.00	85.36	12.55
EPHA1	ND	37.13	55.56
EPHA2	ND	113.70	108.20

[0202]

EphB1	ND	26.74	49.32
EphB2/HEK5	ND	130.30	50.48
EphB4	ND	120.40	165.30
FGFR1	ND	68.15	3.44
FGFR2	ND	54.79	1.70
FGFR3	ND	123.60	6.45
FGFR4	ND	3548.00	104.60
FGR	>10000	112.20	<1.0
FLTINEGFRI	>10000	94.14	4.32
FLT3	324.20	13.57	<1.0
FLT4NEGFR3	>10000	63.51	4.99
FMS	1990.00	1.46	1.14
FRK/PTK5	ND	574.70	51.44
FYN	>10000	26.59	2.26
LCK	>10000	50.41	2.07
LIMK1	ND	70.84	3.26
LOK/STK10	2443.00	180.90	4.68
LYN	>10000	68.53	<1.0
LYNB	ND	6645.00	27.33
NLK	ND	45.27	51.44
PAK3	ND	1929.00	<1.0
PDGFRb	980.30	2.64	<1.0
PKCmu	126.50	142.10	1.63
PKCnu/PRK D3	60.87	55.76	<1.0
PKG2/PRKG2	ND	ND	1.46
RIPK2	ND	40.75	138.50
SIK2/SNF1LK2	ND	96.79	33.78
SNARK/NUAK2	8667.00	20.71	3.08
TAOK1	2844.00	78.68	<1.0
TAOK2ITA01	1781.00	69.64	4.41
TBK1	ND	71.78	<1.0
TGFbR2	ND	62.28	17780.00
TTK	696.60	155.80	71.49
YES/YES1	3675.00	38.08	<1.0
ZAK/MLTK	ND	29.49	19480.00

ND = 수행하지 않음

[0203]

[0204] 표 4로부터 관찰되는 바와 같이, 8-시클로펜틸-2-((4-(4-메틸파페라진-1-일)페닐)아미노)-7-옥소-7,8-디하이드로파리도[2,3-d]파리미딘-6-카보니트릴은 PD0332991에 비해 현저히 다른 단백질 키나아제 억제 프로파일을 갖는다. 본 발명의 화합물은 PD0332991에 비해 더 광범위한 범위의 단백질 키나아제에 대해 억제하는 다중-특이적 단백질 키나아제 억제제이다.

[0205]

본 명세서에 인용된 모든 참고문헌들은 그 전문이 참조로 편입된다. 본 발명은 본 발명의 정신 또는 본질적 속성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있으며, 이에 따라 참조는 상술한 상세한 설명보다는 본 발명의 범위를 나타낸 첨부된 청구범위에 대해 이루어져야 한다.

## 도면

## 도면1

