(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0053594
(43) 공개일자 2009년05월27일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0120491
(22) 출원일자 2007년11월23일
심사청구일자 2007년11월23일

(71) 출원인
한국과학기술연구원
서울 성북구 하월곡2동 39-1
재단법인서울대학교산학협력재단
서울특별시 관악구 봉천7동 산4의 2번지
(72) 발명자
남길수
서울 노원구 중계동 361-1 롯데우성아파트 107-503
배애님
서울 송파구 오금동 대림아파트 7-108
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
백남훈, 이학수

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 피라졸로피리미딘온 유도체 및 그의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 글리코젠 합성 카이네이즈 3β (glycogen synthase kinase 3β)에 대한 저해활성과 다양한 암 세포주에 대한 성장저해작용을 나타내는 신규 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염과 이 화합물의 제조방법 및 이 화합물을 유효성분으로 하는 항암제 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

추현아

서울 서초구 잠원동 한신 신반포 4차아파트 204동 605호

최경일

서울 송파구 오금동 44 현대아파트 37동 1303호

서선희

서울 성북구 정릉4동 정릉중앙하이츠아파트 2-1302

김정현

서울 성북구 보문동3가 207-3호

와니

서울 성북구 하월곡2동 한국과학기술연구원

최민정

서울 은평구 대조동 209-24호 2층

오다원

서울 강북구 수유3동 223-16 503호

김혜정

충남 천안시 성정동 727-11

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

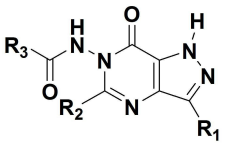
과제고유번호	10541
부처명	서울특별시
연구사업명	서울시 산학협력사업
연구과제명	다학제적 기술융합을 통한 염증 및 암치료 신약개발
주관기관	서울대학교 산학협력단
연구기간	2005년 12월 01일 ~ 2010년 11월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1은 수소원자, C_1-C_8 알킬기, C_1-C_8 할로알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함된 헤테로아릴기를 나타내고; R_2는 수소원자, C_1-C_8 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기를 나타내고; R_3은 C_1-C_8 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함된 헤테로아릴기를 나타내고;

상기한 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 할로겐, 나이트로, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 헤테로싸이클로알킬, 및 C_1-C_8 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, n은 1 내지 6의 정수이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R_1은 수소원자, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 퓨라닐기, 티오펜일기, 또는 피리딜기를 나타내고; R_2는 수소원자, C_1-C_6 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기를 타나내고; R_3은 C_1-C_6 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 퓨라닐기, 티오펜일기, 또는 피리딜기를 나타내고;

상기한 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 할로겐, 나이트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 헤테로싸이클로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있고, n은 1 내지 6의 정수인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 R_1은 수소원자, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기, 퓨란-2-일기, 퓨란-3-일기, 티오펜-2-일기, 티오펜-3-일기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 또는 피리딘-4-일기를 나타내고; R_2는 수소원자, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기 또는 벤조일기를 나타내고; R_3은 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기, 또는 피리딜기를 나타내고;

상기한 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 클로로, 플루오로, 브로모, 나이트로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 싸이클로헥실, 피페리딜, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환된 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합

물번호 1)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 2)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 3)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 4)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 5)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 6)

N-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 7)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 8)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 9)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 10)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 11)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 12)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 13)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 14)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 15)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 16)

N-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 17)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 18)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 19)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-2-벤즈아마이드 (화합물번호 20)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세틸아마이드 (화합물번호 21)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 22)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 23)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합

물번호 24)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 25)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 26)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 27)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 28)

N-(3-(2-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 29)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 30)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 31)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 32)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 33)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 34)

N-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 35)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-오소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 36)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 37)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 38)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 39)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 40)

N-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 41)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 42)

N-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 43)

N-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 44)

N-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 45)

N-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 46)

N-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 47)

N-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 48)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 49)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 50)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 51)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 52)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 53)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 54)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 55)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 56)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 57)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 58)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 59)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 60)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 61)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 62)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 63)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-부틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 64)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-벤질-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 65)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 66)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 67)

N-(3-(3-풀루오오페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 68)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드

(화합물번호 69)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 70)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 71)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 72)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 73)

N-(3-(3-플루오로페닐)-5-(페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 74)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 75)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 76)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 77)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 78)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 79)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 80)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 81)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 82)

N-(3-(2-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 83)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 84)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 85)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 86)

N-(5-(4-플루오로페닐)-7-옥소-3-(부틸)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 87)

N-(5-(3-니트로페닐)-3-(1-펜에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 88)

N-(3-(4-플루오로페닐)-5-펜아세틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 89)

N-(3-(4-플루오로페닐)-7-옥소-5-m-톨일-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 90)

N-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 91)

N-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 92)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 93)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 94)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 95)

N-(3-(3-클로로펜틸)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 96)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 97)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 98)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-펜틸아마이드 (화합물번호 99)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 100)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 101)

2-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 102)

4-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 103)

2-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 104)

3-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 105)

4-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 106)

3-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 107)

4-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 108)

3-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 109)

4-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 110)

3-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 111)

4-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 112)

N-[5-(3-페닐에틸)-3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 113)

N-[5-(시클로헥실에틸)-3-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 114)

N-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-니코틴아마이드 (화합물번호 115)

N-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 116)

N-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세틸아마이드 (화합물번호 117)

4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 118)

4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 119)

3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 120)

3-트리플루오로메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 121)

3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 122)

3-클로로-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 123)

N-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 124)

N-[3-(티오펜-2-일)-5-펜틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 125)

3-메틸-*N*-[3-(티오펜-2-일)-5-펜틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 126)

3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 127)

3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 128)

N-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 129)

3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 130)

N-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 131)

N-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 132)

N-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 133)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-4-tert-부틸벤즈아마이드 (화합물번호 134)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 135)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 136)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 137)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 138)

N-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 139)

N-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 140)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 141)

N-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 142)

N-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 143)

N-(5-벤질-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 144)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 145)

N-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 146)

3-메틸-*N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 147)

N-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 148)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 149)

N-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 150)

중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중에서 선택된 어느 한 항의 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염이 유효성분으로 함유된 것임을 특징으로 하는 항암제용 약제조성물.

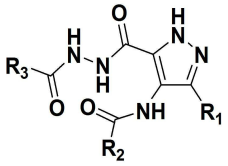
청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중에서 선택된 어느 한 항의 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염이 유효성분으로 함유된 것임을 특징으로 하는 항암제.

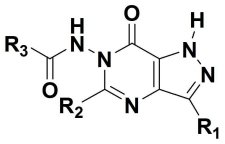
청구항 7

하기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체를 고리화 반응시켜 제조하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체의 제조방법 :

[화학식 2]



[화학식 1]



상기 화학식 1 또는 2에서, R_1, R_2, 및 R_3은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

<1> 본 발명은 글리코젠 합성 카이네이즈 3β (glycogen synthase kinase 3β)에 대한 저해활성과 다양한 암 세포주에 대한 성장저해작용을 나타내는 신규 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염과 이 화합물의 제조방법 및 이 화합물을 유효성분으로 하는 항암제 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 암이란 비정상적 세포성장에 의한 종양 (Tumor) 세포가 정상 조직을 죽이고 제어되지 않은 세포정장을 촉진하여 주위조직, 결국에는 신체의 다른 기관으로 전이하여 환자에게 많은 고통을 주고 궁극적으로는 죽음에 이르게 하는 난치성 질환이다. 암은 전 세계적으로 증가추세에 있고, 우리나라의 경우 전체 사망원인의 20 %를 차지하고 있다. 현재까지 암의 발생요인으로는 크게 내적요인과 외적요인으로 구분하고 있다. 내적요인으로는 유전, 면역학적 요인이 있으며, 외적요인으로는 화학물질, 방사선, 바이러스 감염 등이 있다. 정상세포가 어떤 기전을 거쳐 암세포로 형질 전환되는지는 아직 정확히 규명되진 않았으나 80 % 이상이 외적 요인에 의한 것으로 받아들여지고 있다. 암 발생 유전자 요인으로 종양형성 유전자 (oncogenes)와 종양억제 유전자 (Tumer suppressor gene) 사이의 불균형으로 인해 혈액과 고형암으로 크게 분류된다. 암은 폐암, 위암, 간암, 유방암, 자궁암, 식도암, 전립선암, 대장암, 피부암 등 신체의 모든 부위에서 발생한다.

<3> 암의 치료는 수술, 방사선치료요법, 화학요법제의 사용에 의해 이루어지고 있다. 특히 진단 기능의 발달로 암의 조기 발견이 가능해짐에 따라 화학요법제에 의한 치료효과가 증가되고 있는 추세이다. 화학요법제로서는 크게 대사길항제 (antimetabolimics), 알킬화제 (alkylating agent), 유사분열억제제 (antimitotic drug), 호르몬제 (Hormones) 등으로 분류된다. 대사길항제로는 예를 들면 엽산유도체 (Methotrexate), 퓨린유도체 (6-mercaptopurine, 6-thioguanine), 피리미딘 유도체 (5-fluorouracil, Cytarabine) 등이 있다. 알킬화제로는 예를 들면 나이트로겐머스타드계 화합물 (chlororambucil, cyclophosphoamide), 에틸렌이민계화합물 (thiotepa), 알킬설포네이트계 화합물 (busulfan), 나이트로소우레아계 화합물 (carmustine), 트리아젠계 화합물 (dicarbazine)이 있다. 악티노마이신 D (actinomycin D), 독소루미신 (doxorubicine), 블레오마이신 (bleomycin), 미토마이신 (mitomycin)과 같은 항암성 항암제, 식물성 알카노이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴), 탁솔 등이 있다. 호르몬제로는 부신호르몬제로서 부신피질호르몬, 프로게스테론 등과, 백금 함유 항암제인 시스플라스틴 등이 사용되고 있다.

<4> 그럼에도 불구하고 아직까지도 해당 기전의 항암제 개발이 불충분하여 다양한 기전에 의한 정확한 발병요인에 적합한 항암제의 사용이 제한적이고, 약제 내성의 문제가 해결되어야 할 큰 과제로 남아있다. 따라서 최근 약제 내성의 원인을 규명하는 연구와 동시에 기존의 약제에 내성을 지니는 암을 치료하기 위해서 새로운 기전을 가진 항암제의 개발을 위한 다양한 연구가 진행되고 있다.

<5> 현재까지 알려진 항암제의 표적으로서는 프로테인 카이네이즈 (mainly PKBa (Akt1), PKCb), 아우로라 카이네이즈 (ARK1, ARK2, ARK3), 사이클린 의존성 카이네이즈 (mainly CDK 2), 글리코겐합성 카이네이즈 (mainly GSK-3β), Raf 카이네이즈, Rho 카이네이즈 등 세린/트레오닌 카이네이즈와 트레오닌 카이네이즈와 외피세포 성장인자 수용체 (EGFR), 인간 외피세포 성장인자 수용체 (HER1, HER2, HER3, HER4), 줄기세포인자 수용체 (c-Kit), Rearraged during Transfection Receptor (RET), 혈관내피성장인자(VEGF-1 (Flt1), VEGF-2 (KDR), VEGF-3 (Flt4)), 혈소판 유래 성장인자 수용체 (PDGFR), bcr-abl 카이네이즈, src 카이네이즈와 같은 타이로신 카이네이즈 등이 알려져 있다. 그 외에도 탄산탈수효소, 캐스파제 1, 2, 3, 8, 9, 투블린 등이 결장암의 타겟으로

알려져 있다.

<6> 본 발명자들은 새롭게 고안하여 합성한 피라졸로피리미딘온 유도체가 글리코젠 합성 카이네이즈 3β에 대한 저해활성과 다양한 암 세포주에 대한 성장저해작용을 나타내므로 항암제로서 유용함을 알게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<7> 본 발명은 신규의 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염을 제공하는데 그 목적이 있다.

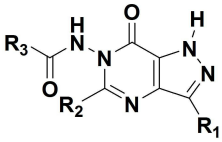
<8> 또한, 본 발명은 상기한 신규 화합물의 제조방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.

<9> 또한, 본 발명은 상기한 신규 화합물이 글리코젠 합성 카이네이즈 3β에 대한 저해활성과 다양한 암 세포주에 대한 강한 성장저해작용을 나타내므로, 이 신규 화합물을 유효성분으로 포함하는 항암제 및 약제조성물을 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

과제 해결수단

<10> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 암 관련 치료에 유용한 하기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염을 그 특징으로 한다.

화학식 1

<11> 

<12> 상기 화학식 1에서,

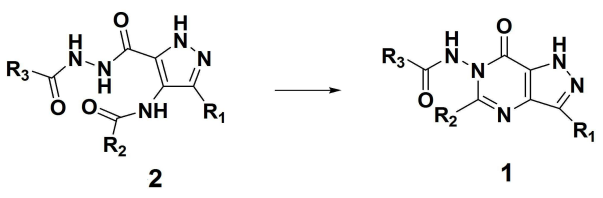
<13> R_1은 수소원자, C_1-C_8 알킬기, C_1-C_8 할로알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함된 헤테로아릴기를 나타내고; R_2는 수소원자, C_1-C_8 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기를 나타내고; R_3은 C_1-C_8 알킬기, 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함된 헤테로아릴기를 나타내고; 상기한 페닐기, -$(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 할로겐, 나이트로, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 헤테로싸이클로알킬, 및 C_1-C_8 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있고, n은 1 내지 6의 정수이다.

<14> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 암 치료 및 예방용 약제조성물을 그 특징으로 한다.

<15> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 항암제를 그 특징으로 한다.

<16> 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 하기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체를 고리화 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체를 제조하는 방법을 그 특징으로 한다.

반응식 1

<17> 

<18> 상기 반응식 1에서, R_1, R_2, 및 R_3은 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<19> 본 발명이 특징으로 피라졸로피리미딘온 유도체는 상기 화학식 1로 정의되며, 상기 화학식 1에서 사용된 각 치환기를 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

<20> 본 발명에서의 '할로겐 원자'라 함은 불소, 염소, 브롬, 요오드원자를 의미한다.

<21> 본 발명에서의 'C_1-C_8의 알킬기'라 함은 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, 싸이클로프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸, 싸이클로부틸, 싸이클로프로필메틸, *n*-펜틸, *i*-펜틸, 네오펜틸, *t*-펜틸, 싸이클로펜틸, 싸이클로부틸메틸, 싸이클로헥실, *n*-헵틸, *n*-옥틸 등을 포함하는 1개에서 8개까지의 탄소원자를 가지는 지방족 포화 탄화수소기를 의미한다.

<22> 본 발명에서의 'C_1-C_8의 할로알킬기'라 함은 클로로메틸기, 3-클로로펜틸기, 트라이플루오르메틸기와 같이 한개 이상의 할로겐 원자에 의해 수소원자가 치환된 C_1-C_8의 알킬기를 의미한다.

<23> 본 발명에서의 'C_1-C_8의 알콕시기'라 함은 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *i*-부톡시, *t*-부톡시 등을 포함하는, C_1-C_8의 알킬기에서 선택된 치환체에 의해 수소원자가 치환된 하이드록시기를 의미한다.

<24> 본 발명에서의 '헤테로아릴기'라 함은 피롤릴, 퓨라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트라이아지닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 다이벤조퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 다이벤조티오페닐, 나프티리딜, 벤즈아이소싸이아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐 등을 포함하는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함되어 이루어진 단일 고리, 두 고리, 또는 세 고리 방향족 헤테로탄화수소기를 의미한다. 특히 바람직하기로는 퓨라닐, 티오페닐, 피리딘이다.

<25> 본 발명에서의 'C_3-C_8 헤테로싸이클로알킬기'라 함은, 피페라지닐, 피라지닐, 몰폴리닐 등을 포함하는 황, 산소 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 1 내지 3개 포함되어 이루어진 단일 고리, 두 고리, 또는 세 고리 지방족 헤테로탄화수소기를 의미한다.

<26> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체에 있어, 보다 바람직하기로는 상기 R_1은 수소원자, C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 할로알킬기, 페닐기, $-(CH_2)_n$-페닐기, 퓨라닐기, 티오펜일기, 또는 피리딜기를 나타내고; R_2는 수소원자, C_1-C_6 알킬기, 페닐기, $-(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기를 타나내고; R_3은 C_1-C_6 알킬기, 페닐기, $-(CH_2)_n$-페닐기, 퓨라닐기, 티오펜일기, 또는 피리딜기를 나타내고; 상기한 페닐기, $-(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 할로겐, 나이트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 헤테로싸이클로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있고, n은 1 내지 6의 정수인 화합물이다.

<27> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체에 있어, 특히 바람직하기로는 상기 R_1은 수소원자, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기, 퓨란-2-일기, 퓨란-3-일기, 티오펜-2-일기, 티오펜-3-일기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 또는 피리딘-4-일기를 나타내고; R_2는 수소원자, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기 또는 벤조일기를 나타내고; R_3은 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, *i*-프로필기, *n*-부틸기, *i*-부틸기, *t*-부틸기, *n*-펜틸기, *i*-펜틸기, 싸이클로헥실기, 페닐기, 벤질기, 펜에틸기, 페닐프로필기, 또는 피리딜기를 나타내고; 상기한 페닐기, $-(CH_2)_n$-페닐기, 또는 벤조일기의 페닐 고리는 클로로, 플루오로, 브로모, 나이트로, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 싸이클로헥실, 피페리딜, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환된 화합물이다.

<28> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다

:

<29> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 1)

<30> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 2)

<31> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 3)

<32> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 4)

<33> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 5)

<34> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 6)

<35> *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 7)

<36> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 8)

<37> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 9)

<38> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 10)

<39> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 11)

<40> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 12)

<41> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 13)

<42> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 14)

<43> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 15)

<44> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 16)

<45> *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 17)

<46> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 18)

<47> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 19)

<48> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-2-벤즈아마이드 (화합물번호 20)

<49> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세틸아마이드 (화합물번호 21)

<50> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 22)

<51> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 23)

<52> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 24)

<53> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 25)

<54> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 26)

<55> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 27)

<56> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 28)

<57> *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 29)

<58> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 30)

<59> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 31)

<60> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 32)

<61> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 33)

<62> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 34)

<63> *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 35)

<64> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-오소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 36)

<65> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 37)

<66> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 38)

<67> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 39)

<68> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 40)

<69> *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 41)

<70> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 42)

<71> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 43)

<72> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 44)

<73> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 45)

<74> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 46)

<75> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 47)

<76> *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 48)

<77> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 49)

<78> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 50)

<79> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 51)

<80> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 52)

<81> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 53)

<82> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 54)

<83> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 55)

<84> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 56)

<85> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 57)

<86> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 58)

<87> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 59)

<88> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 60)

<89> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 61)

<90> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 62)

<91> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 63)

<92> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-부틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 64)

<93> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-벤질-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 65)

<94> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 66)

<95> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 67)

<96> *N*-(3-(3-풀루오오페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물

번호 68)

<97> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 69)

<98> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 70)

<99> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 71)

<100> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 72)

<101> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 73)

<102> *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 74)

<103> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 75)

<104> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 76)

<105> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 77)

<106> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 78)

<107> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 79)

<108> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 80)

<109> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 81)

<110> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 82)

<111> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 83)

<112> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 84)

<113> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 85)

<114> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 86)

<115> *N*-(5-(4-플루오로페닐)-7-옥소-3-(부틸)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 87)

<116> *N*-(5-(3-니트로페닐)-3-(1-펜에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 88)

<117> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-펜아세틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 89)

<118> *N*-(3-(4-플루오로페닐)-7-옥소-5-m-톨일-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 90)

<119> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호

91)

<120> *N*-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 92)

<121> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 93)

<122> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 94)

<123> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 95)

<124> *N*-(3-(3-클로로펜틸)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 96)

<125> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 97)

<126> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 98)

<127> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-펜틸아마이드 (화합물번호 99)

<128> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 100)

<129> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 101)

<130> 2-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 102)

<131> 4-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 103)

<132> 2-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 104)

<133> 3-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 105)

<134> 4-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 106)

<135> 3-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 107)

<136> 4-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 108)

<137> 3-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 109)

<138> 4-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 110)

<139> 3-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 111)

<140> 4-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 112)

<141> *N*-[5-(3-페닐에틸)-3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 113)

<142> *N*-[5-(시클로헥실에틸)-3-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 114)

<143> *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-니코틴아마이드 (화합물번호 115)

<144> *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 116)

<145> *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세틸아마이드 (화합물번호 117)

<146> 4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 118)

<147> 4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 119)

<148> 3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 120)

<149> 3-트리플루오로메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 121)

<150> 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 122)

<151> 3-클로로-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 123)

<152> *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 124)

<153> *N*-[3-(티오펜-2-일)-5-펜틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 125)

<154> 3-메틸-*N*-[3-(2-티오펜일-5-펜틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 126)

<155> 3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 127)

<156> 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 128)

<157> *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 129)

<158> 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 130)

<159> *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 131)

<160> *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 132)

<161> *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 133)

<162> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-4-tert-부틸벤즈아마이드 (화합물번호 134)

<163> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 135)

<164> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 136)

<165> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 137)

<166> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 138)

<167> *N*-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 139)

<168> *N*-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 140)

<169> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 141)

<170> *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 142)

<171> *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 143)

<172> *N*-(5-벤질-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 144)

<173> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 145)

<174> *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 146)

<175> 3-메틸-*N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 147)

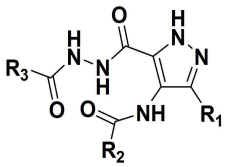
<176> *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 148)

<177> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 149)

<178> *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 150).

<179> 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체의 제조방법을 포함한다. 본 발명에 따른 제조방법은 하기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체를 고리화 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체를 제조하는 과정을 포함하여 이루어진다.

화학식 2

<180> 

<181> 상기 화학식 2에서, R_1, R_2, 및 R_3은 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

<182> 본 발명에 따른 제조방법에서 수행하게 되는 고리화 반응은 산 조건에서 수행한다. 이때 사용되는 산은 폴리포스포릭산, 황산, 질산, 포스포릭산 등이 사용될 수 있다. 반응용매로는 별도로 사용하지 않더라도 반응은 무난하게 수행될 수 있지만, 보다 원활한 고리화 반응을 수행하기 위해서는 통상의 유기용매 예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아니솔, 자일렌, 시클로헥산, 시클로펜탄 등을 사용할 수 있다. 반응온도는 저온 및 고온에서 모두 가능하며, 구체적으로는 -20 ℃ 내지 사용된 용매의 환류온도 범위내에서 수용할 수 있고, 바람직하게는 60 ℃ 내지 100 ℃ 정도의 온도를 유지하는 것이다.

<183> 또한, 본 발명에 따른 제조방법에서 반응물질로 사용한 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체는 신규 화합물이다. 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체의 제조방법은 하기 반응식 2에

나타내 바와 같은 제조과정을 포함하여 이루어진다.

<184> ⅰ) 하기 화학식 3으로 표시되는 β-디케톤 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 디케토 옥심 화합물으로 전환하는 과정,

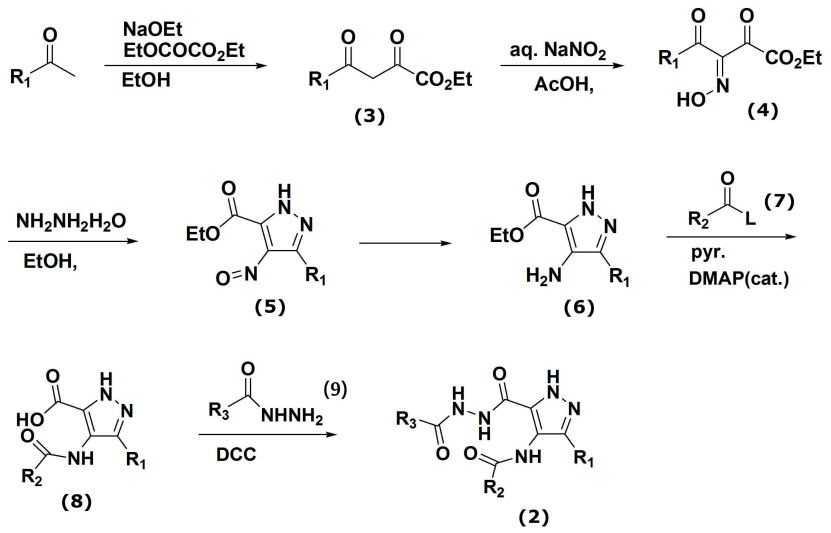
<185> ⅱ) 하기 화학식 4로 표시되는 디케토 옥심 화합물을 하기 화학식 5로 표시되는 4-니트로소-1*H*-피라졸 화합물으로 전환하는 과정,

<186> ⅲ) 하기 화학식 5로 표시되는 4-니트로소-1*H*-피라졸 화합물을 환원하여 하기 화학식 6으로 표시되는 아미노피라졸 에스테르 화합물으로 전환하는 과정,

<187> ⅳ) 하기 화학식 6으로 표시되는 아미노피라졸 에스테르 화합물과 상기 화학식 7로 표시되는 아실 화합물을 반응시킨 후에, 가수분해하여 하기 화학식 8로 표시되는 4-아실아미노-파라졸-5-카르복시산으로 전환하는 과정,

<188> ⅴ) 하기 화학식 8로 표시되는 4-아실아미노-파라졸-5-카르복시산과 상기 화학식 9로 표시되는 아실 하이드라진 화합물을 커플링 반응시켜, 하기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체로 전환하는 과정.

반응식 2



<189>

<190> 상기 반응식 2에서, R_1, R_2, 및 R_3은 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 통상의 이탈기로서 할로겐, 알콕시기, 설포네이트기, 포스페이트기가 포함될 수 있다.

<191> 상기 반응식 2에 따른 제조방법에서 출발물질로 사용되는 상기 화학식 3으로 표시되는 β-디케톤 화합물은 문헌에 알려진 방법 (Proic et. al., *Synthesis* **1991**, 195-198)을 참조하여 제조할 수 있는데, 예를 들면 케톤 화합물과 소디움 에톡사이드 및 디에틸옥살레이트를 에탄올 용매 조건에서 반응시켜 제조하여 사용할 수 있다.

<192> 상기 반응식 2에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체의 제조방법을 각 제조과정별로 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

<193> ⅰ) 먼저, 상기 화학식 3으로 표시되는 β-디케톤 화합물을 아질산나트륨과 반응시켜, 상기 화학식 4로 표시되는 디케토 옥심 화합물을 제조한다. 상기 반응용매로는 아세트산 또는 물과 아세트산의 혼합용매를 사용하여 수행하며, 반응온도는 0 ℃ 내지 상온의 온도범위, 바람직하기로는 0 ℃ 내지 20 ℃의 온도 범위에서 수행하는 것이 좋다. 반응이 완결되면, 반응용액에 소디움 카보네이트, 소디움 바이카보네이트 등 분말상태로 또는 물에 용해시킨 수용액 형태로 첨가하여 용액의 pH를 7 정도로 조절하여, 반응용액 중에 잔류하는 아세트산을 제거하도록 한다.

<194> ⅱ) 그리고, 상기 화학식 4로 표시되는 디케토 옥심 화합물을 하이드라진 수화물과 반응시켜, 상기 화학식 5로 표시되는 4-니트로소-1*H*-피라졸 화합물을 제조한다. 상기 반응용매로는 메탄올, 에탄올 등의 알콜 용매 또는 물과 알콜의 혼합용매를 사용하여 수행하며, 반응온도는 0℃ 내지 상온의 온도 범위, 바람직하기로는 0℃ 내지 20℃의 온도 범위에서 수행하는 것이 좋다.

<195> ⅲ) 그리고, 상기 화학식 5로 표시되는 4-니트로소-1*H*-피라졸 화합물을 환원반응시켜, 상기 화학식 6으로 표시

되는 아미노피라졸 에스테르 화합물을 제조한다. 환원제로서는 통상의 환원제가 모두 사용 가능하며 바람직하기로서는 인듐메탈을 산 조건에서 반응시키는 것이다. 이때, 반응용매로서는 물, 통상의 유기용매 또는 물과 유기용매의 혼합용매를 사용하는 것도 가능하다. 반응이 완결되면, 반응용액에 소디움 카보네이트, 소디움 바이카보네이트 등 분말상태로 또는 물에 용해시킨 수용액 형태로 첨가하여 용액의 pH를 7 정도로 조절하여, 반응용액 중에 잔류하는 산을 제거하도록 한다.

<196> iv) 그리고, 상기 화학식 6으로 표시되는 아미노피라졸 에스테르 화합물과 상기 화학식 7로 표시되는 아실 화합물을 반응시킨 후에, 가수분해하여 상기 화학식 8로 표시되는 4-아실아미노-파라졸-5-카르복시산을 제조한다.

상기 반응은 *N,N*-다이메틸아미노피리딘 (d MAP) 촉매 및 아민염기 존재하에서 수행할 수 있다. 아민염기는 트리에틸아민, 피리딘 등의 통상의 유기염기를 사용할 수 있다. 반응온도는 -20 ℃ 내지 상온의 온도 범위, 바람직하기로는 0 ℃ 내지 20 ℃의 온도 범위에서 수행하는 것이 좋다. 상기 가수분해는 통상의 산 가수분해 또는 알칼리 가수분해 방법으로 수행할 수 있다.

<197> v) 그리고, 상기 화학식 8로 표시되는 4-아실아미노-파라졸-5-카르복시산과 상기 화학식 9로 표시되는 아실 하이드라진 화합물을 커플링 반응시켜, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조한다. 상기 커플링 반응시약으로는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), 1,3-다이싸이클로헥실카르보다이이미드 (dCC) 등의 시약을 사용할 수 있다. 반응온도는 -20 ℃ 내지 상온의 온도 범위, 바람직하기로는 0 ℃ 내지 20 ℃의 온도 범위에서 수행하는 것이 좋다.

<198> 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 글리코겐 합성 카이네이즈 3β (glycogen synthase kinase 3β)에 대한 저해활성과 다양한 암 세포주에 대한 성장저해작용을 가지므로 항암제의 유효 활성성분으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염이 유효성분으로 함유되어 있는 항암제 또는 항암제용 약제조성물을 권리범위로 포함한다. 본 발명에 따른 화합물들에 대한 항암활성을 측정하기 위하여, 각 항암 세포주에 대한 활성 억제 정도를 측정하였고 특히 글리코겐 합성 카이네이즈 3β(GSK-3β)에 대한 활성억제 정도를 측정하였다. GSK-3β는 세린/트레오닌 카이네이즈로서 CDK(cyclin-dependent kinase)와 유사한 단백질 분해효소로서 항암제의 표적으로 알려져 있다.

특히, TRAIL(TNF-related apoptpsis inducing-ligand)의 활성 조절에 관여하거나, P53-의존 세포사멸(P-53-dependent apoptosis)를 조절함으로써 항암활성을 나타내는 것으로 보고되어 있다. (*Molecular. Cancer, Therapeutics*, 2003, **2**, 1215; *Clin. Cancer. Res*. 2005, **65**, 9012; 2005, **11**, 4580).

<199> 본 발명에 따른 약제조성물 제조에 사용되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.

<200> 또한, 본 발명의 약제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제 예를 들면 정제, 캅셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제조하여, 여러 종류의 종양 예방과 치료에 사용될 수 있다.

<201> 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충진제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 덱스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소디움 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소디움 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엣센스, 딸기 엣센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.

<202> 또한, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질병정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때 일반적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

<203> 이하 본 발명을 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명에 따른 화합물의 제조방법 및 효능에 대하여 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 권리범위가 실시예에 한정 되는 것은 아니다.

<204> **[참고예]**

<205> 하기 참고예에서는, 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체의 대표적인 합성예를 기재하였으며, 유기합성분야의 전문가라면 본 발명에 속하는 다른 3,4,5-치환된 피라졸 유도체를 하기 참고예의 합성법을 응용하여 합성할 수 있을 것으로 판단된다. 또한, 본 출원인이 별개 발명으로서 특허출원한 한국특허출원 제10-2007-0116382호에는 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체의 자세한 합성법이 예시되어 있기도 한다.

<206> 참고예 1. 3-(3-클로로페닐)-5-니코티노일하이드라진카르보닐-4-(3-나이트로페닐)카르복시아미노-1*H*-피라졸의 합성

<207>

<208> ⅰ) (*Z*)-에틸 4-(3-클로로페닐)-3-하이드록시이미노-2, 4-다이옥소부타노에이트 (화학식 4)의 제조

<209> 소디움 에톡사이드 (28 mL, 75 mmol)에 에탄올 100 mL를 넣고, 0 ℃로 온도를 내려 3'-클로로아세토페논 (6.6 mL, 50 mmol)을 첨가하였다. 20분 후 디에틸 옥살레이트 (6.9 mL, 50 mmol)를 넣고, 20분 후 실온으로 올려 약 20시간 교반하였다. 생성물이 고체로 생성되어 교반이 잘 안되므로 20 mL씩 혹은 30 mL씩 총 100 mL의 에탄올을 추가로 첨가하였다. 용매를 감압 제거하여 농축 후 0 ℃에서 1*N* HCl로 산성화시켰다. 에테르로 추출 후 포화 NaCl 용액으로 씻어주었다. 추출된 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과한 다음 감압 농축시킨 후 건조시켜 (*Z*)-에틸 4-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-3-부타노에이트 (화학식 3; 12.4 g, 98 %)를얻었다.

<210> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.86 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H)

<211>

<212> (*Z*)-에틸-4-(3-클로로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-3-부타노에이트 (5.98 g, 23.5 mmol)에 아세트산 60 mL를 넣고, 10 내지 12 ℃로 내려 증류수 15 mL에 녹인 $NaNO_2$ (1.70 g, 24.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 20 ℃로 올려 1 시간동안 교반한 후 에테르를 넣고 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 pH ~7이 될 때까지 추출하여 아세트산을 제거하고, 추출된 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과한 다음, 감압 농축하여 건조시켜 (*Z*)-에틸 4-(3-클로로페닐)-3-하이드록시이미노-2, 4-다이옥소부타노에이트 (5.52 g, 83 %)을 얻었다.

<213> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.54 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.86 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.11 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.11 Hz, 3H)

<214> ⅱ) 에틸 3-(3-클로로페닐)-4-나이트로소-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 (화학식 5)의 제조

<215> (*Z*)-에틸 4-(3-클로로페닐)-3-(하이드록시이미노)-2, 4-디옥소부타노에이트 (5.51 g, 19.4 mmol)에 에탄올 55 mL를 넣고, 0 ℃로 내려 하이드라진 수화물 (1.19 mL, 19.6 mmol)을 첨가하였다. 20분 후 실온으로 올려 3 시간동안 교반한 뒤 에테르를 첨가하여 감압 농축 후 건조하여 잔사 상태인 에틸 3-(3-클로로페닐)-4-나이트로소-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트를 얻었다.

<216> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.76 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H)

<217> ⅲ) 에틸 4-아미노-3-(3-클로로페닐-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 (화학식 6)의 제조

<218> 에틸 3-(3-클로로페닐)-4-나이트로소-1*H*-피라졸-5-카르복시산 염 (2.57 g, 9.18 mmol)에 수용성 THF 용액 (H_2O/THF=3/1, v/v) 46 mL를 넣고, 인듐 (4.22 g, 36.7 mmol)을 첨가한 후, 진한 염산 (4.80 mL) (인듐의 1.5 eq)을 첨가하여 3 시간동안 교반하였다. 용액의 pH가 7될 때까지 고체 $NaHCO_3$를 첨가한 후, H_2O로 묽힌 뒤

에틸 아세테이트로 추출하여 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과한 다음 감압 농축하였다. 중성 알루미나가 충진된 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/EA= 2/1→ 1/1)하여 에틸 4-아미노-3-(3-클로로페닐-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트를 얻었다.

<219> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 5.06 (br, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.12 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)

<220> iv) 4-(3-나이트로벤즈아미도-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-5-카르복시산 (화학식 8)의 제조

<221> 에틸 4-아미노-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-5-카르복시산 염 (493 mg, 1.86 mmol), 촉매량의 DMAP에 메틸렌 클로라이드 5.0 mL를 넣고, 0 ℃로 내려 피리딘 (165 μL, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 메틸렌 클로라이드에 녹인 3-나이트로벤조일 클로라이드 (458 mg, 2.42 mmol)를 첨가하고 30분 후 실온으로 올려 2 시간동안 교반하였다. 물을 첨가한 후 메틸렌 클로라이드로 추출하여 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과, 감압 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(용출액: 헥산/EA=1/1 → MC/ MeOH=10/1)하여 에틸 4-(3-나이트로벤즈아미도)-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-5-카르복실레이트 (648 mg, 84 %)를 얻었다.

<222> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.48 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.35 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 6.79 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 6.74 Hz, 3H)

<223> 에틸 4-(3-나이트로벤즈아미도)-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-5-카르복시산 염 (167 mg, 0.402 mmol)에 에탄올 3.2 mL (0.125 M)를 넣고, 2*N* NaOH (604 μL, 1.21 mmol) 첨가하여 70 ℃에서 3 시간동안 교반하였다. 실온으로 올려 0 ℃에서 1*N* HCl로 산성화한 후 에테르로 추출하여 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과, 감압 농축하여 생성물 (156 mg, 100 %)을 얻었다.

<224> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.87 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.89 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H)

<225> v) 3-(3-클로로페닐)-5-니코티노일하이드라진카르보닐-4-(3-나이트로페닐)카르복시아미노-1*H*-피라졸 (화학식 2)의 제조

<226> 4-(3-나이트로벤즈아미도)-3-(3-클로로페닐)-1*H*-피라졸-5-카르복시산 (101 mg, 0.261 mmol), 니코틴하이드라지드 (39.5 mg, 0.288 mmol), 에틸 아세테이트9.0 mL를 넣고, 0 ℃로 내려 에틸 아세테이트에 녹인 DCC (60.0 mg, 0.288 mmol)을 첨가하였다. 15분 후 실온으로 올려 3 시간동안 교반한 다음, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출된 유기층을 $MgSO_4$로 건조 후 여과, 감압 농축한 후에 컬럼 크로마토그래피(용출액: MC/ MeOH=10/1 → 7/1 → MeOH)하여 생성물 (90.6 mg, 69 %)을 얻었다.

<227> ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.92 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 7.79 (t, *J* = 8.10 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 165.4, 164.8, 153.0, 149.1, 148.5, 136.2, 135.9, 134.7, 134.3, 131.6, 131.0, 129.2, 127.0, 126.7, 125.7, 124.3, 123.0

<228> **[실시예]**

<229> 하기의 실시예는, 상기 참고예의 방법으로 합성된 상기 화학식 2로 표시되는 3,4,5-치환된 피라졸 유도체를 고리화 반응하여 본 발명이 목적하는 파라졸로피리미딘온 유도체를 합성한 대표적 예로서, 본 발명이 하기 실시예로서 한정되는 것은 아니다.

<230> 실시예 1. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 1)

<231> 3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)카르복시아미노-니코틴하이드라진카보닐-1*H*-피라졸 (75.0 mg, 0.148 mmol), 폴리인산(PPA) 478 mg에 톨루엔 2.0 mL를 넣고 110 ℃에서 5시간 환류한 후에, 실온으로 온도를 내려 올려 물을 첨가하여 2*N* NaOH로 염기화하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조한 후에 여

과 및 감압 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피 (용출액: CH_2Cl_2/ MeOH=10:1, v/v)하여 생성물 (39 mg, 54 %)을 얻었다.

<232> ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.95 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 7.99 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.95, 7.98 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.49 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 166.1, 152.8, 152.2, 147.8, 147.7, 135.9, 135.6, 134.6, 134.3, 132.7, 129.9, 129.3, 128.4, 128.1, 126.1, 124.6, 124.4, 123.9, 123.3

<233> 실시예 2. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 2)

<234> 수율 51 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.7, 153.1, 147.7, 135.5, 134.6, 134.3, 132.6, 131.1, 129.9, 129.3, 128.5, 128.1, 127.2, 126.1, 124.6, 124.4, 123.4

<235> 실시예 3. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 3)

<236> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.04 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.97 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.15 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.91 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.35 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.7, 152.7, 149.9, 147.8, 139.4, 135.3, 134.5, 134.3, 129.9, 129.4, 128.2, 126.1, 124.6, 124.5, 123.3, 121.

<237> 실시예 4. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 4)

<238> 수율 85 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.95, 7.95 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.86 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.99 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.28 Hz, 2H), 7.08 d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.4, 155.0, 152.4, 147.7, 135.9, 135.1, 134.3, 129.9, 129.0, 128.1, 126.1, 124.6, 124.0, 120.4, 115.5, 113.8, 54.5

<239> 실시예 5. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 5)

<240> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.04 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.44 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.3, 134.3, 132.3, 129.9, 128.8, 128.3, 128.0, 127.2, 126.1, 124.6, 120.6, 115.5, 113.7, 54.5

<241> 실시예 6. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 6)

<242> 수율 71 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 6.12 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.13 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.89 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.1, 154.9, 149.1, 136.1, 135.0, 134.2, 129.8, 128.6, 127.8, 126.1, 124.6, 122.0, 120.6, 115.2, 113.7, 54.4

<243> 실시예 7. *N*-(3-(3-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이

드 (화합물번호 7)

<244> 수율 52 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.66 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.11 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.37 Hz, 3H)

<245> ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173.7, 152.8, 147.7, 135.7, 134.6, 134.5, 134.3, 132.8, 129.9, 129.3, 128.0, 126.0, 124.6, 124.3, 123.4,35.1, 18.2, 12.2

<246> 실시예 8. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 8)

<247> 수율 70 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 3.67 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.81 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 152.6, 150.8, 148.0, 147.6, 136.5, 135.9, 134.7, 133.9, 128.9, 128.4, 127.8, 123.9, 123.6, 123.4

<248> 실시예 9. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 9)

<249> 수율 70 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.61 Hz, 3H), 8.15 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.56-7.40 (m, 5H)

<250> 실시예 10. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)아이소-니코틴아마이드 (화합물번호 10)

<251> 수율 80 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.12 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.66 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.15 Hz, 2H), 7.66 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.68 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 148.7, 147.5, 134.8, 133.7, 128.6, 128.4, 127.8, 123.6, 123.5, 122.3

<252> 실시예 11. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 11)

<253> 수율 46 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.66 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.02 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.48 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.2, 150.9, 148.0, 136.1, 136.0, 133.8, 128.6, 128.4, 127.8, 123.6, 120.6, 115.1, 113.8, 54.5

<254> 실시예 12. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 12)

<255> 수율 90 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.17 Hz, 2H), 7.60-7.43 (m, 5H), 7.37 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.57 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)

<256> 실시예 13. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 13)

<257> 수율 51 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 6.11 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 6.12 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.55 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.2, 154.7, 149.2, 136.1, 133.8,

128.6, 128.4, 127.8, 122.0, 120.6, 115.1, 113.8, 54.5

<258> 실시예 14. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 14)

<259> 수율 69 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 128.9, 128.4, 127.8, 20.0

<260> 실시예 15. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-m-톨릴-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 15)

<261> 수율 43 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 6.0 6 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 5.94 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)

<262> 실시예 16. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 16)

<263> 수율 98 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.93 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.99 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 6H)

<264> 실시예 17. *N*-(3-(4-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 17)

<265> 수율 56 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, *J* = 6.12 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 8.6 4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 6.14 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 5H)

<266> 실시예 18. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 18)

<267> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.92 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 4.98, 7.97 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.70 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.63 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.98 Hz, 1H), 6.98 (br, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.23 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 151.8, 134.7, 129.3, 128.7, 128.0, 124.4, 121.3, 114.5, 112.3

<268> 실시예 19. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 19)

<269> 수율 66 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.55 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.18 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 155.6, 129.2, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 120.8, 114.2, 112.3, 54.1, 40.6

<270> 실시예 20. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피피미딘-6(7*H*)-일)-2-벤즈아마이드 (화합물번호 20)

<271> 수율 66 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.55 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.18 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 155.6, 129.2, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 120.8, 114.2, 112.3, 54.1, 40.6

<272> 실시예 21. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세

틸아마이드 (화합물번호 21)

<273> 수율 74 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.27-7.45 (m, 7H), 7.19 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.56 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 9.08 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 172.8, 160.0, 136.3, 134.5, 134.0, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.6, 128.3, 128.0, 127.7, 127.2, 121.3, 115.4, 114.6, 112.2, 54.3, 42.7, 30.7

<274> 실시예 22. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 22)

<275> 수율 82 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.00 Hz, H), 8.34 (d, *J* = 6.81 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 4.95, 7.96 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.36 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.8, 156.8, 152.9, 151.8, 148.2, 136.2, 134.7, 133.7, 130.1, 129.6, 128.8, 128.3, 128.3, 127.7, 123.9, 33.0, 28.2, 21.9, 12.8

<276> 실시예 23. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 23)

<277> 수율 69 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.29 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.2, 157.1, 133.8, 132.5, 131.7, 129.9, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.5, 126.6, 32.9, 28.2, 21.9, 12.8

<278> 실시예 24. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 24)

<279> 수율 59 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.27 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.72 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 152.6, 147.7, 135.8, 134.5, 132.2, 129.8, 129.3, 126.7, 124.5, 124.0, 123.3

<280> 실시예 25. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 25)

<281> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.13 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.78 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 7.79 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H)

<282> 실시예 26. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 26)

<283> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.93 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.35 t, *J* = 7.80 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.3, 155.3, 152.4, 147.7, 135.9, 134.8, 132.2, 129.8, 128.9, 128.0, 126.7, 124.0, 120.4, 115.5, 113.7, 54.5

<284> 실시예 27. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 27)

<285> 수율 48 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, *J* = 5.65 Hz, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.97 Hz, 1H), 3.78 (s,

3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.3, 155.2, 149.9, 139.6, 134.7, 132.2, 130.4, 129.8, 128.9, 126.7, 121.4, 120.3, 115.5, 113.7, 54.5

<286> 실시예 28. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 28)

<287> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.36-7.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 149.0, 148.2, 136.8, 136.1, 135.5, 133.8, 132.2, 129.8, 129.6, 129.4, 128.9, 126.9, 126.4, 125.5, 123.1, 19.9

<288> 실시예 29. *N*-(3-(2-클로로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 29)

<289> 수율 61 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.91 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, H), 7.48-7.37 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 150.3, 148.0, 136.0, 133.7, 132.2, 130.0, 129.6, 129.2, 128.3, 127.3, 126.5, 123.4

<290> 실시예 30. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 30)

<291> 수율 75 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.91 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 4H), 7.71 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 4.95, 7.97 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.90 Hz, 2H), 3.23 (br, 4H), 1.70 (br, 4H), 1.63 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.5, 152.6, 152.3, 151.6, 147.7, 135.9, 135.5, 134.6, 129.3, 127.8, 127.3, 124.3, 124.0, 123.3, 115.7, 49.7, 25.3, 24.0

<292> 실시예 31. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 31)

<293> 수율 64 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, *J* = 6.14 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.78 Hz, 3H), 7.73 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.16 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.98 Hz, 2H), 3.25 (br, 4H), 1.72 (br, 4H), 1.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.5, 152.3, 150.0, 147.8, 139.3, 135.5, 134.5, 129.3, 127.3, 124.4, 123.3, 121.4, 115.7, 49.7, 25.3, 24.0

<294> 실시예 32. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 32)

<295> 수율 54 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.93 Hz, 1 H), 8.13-8.09 (m, 3H), 7.55 (dd, *J* = 4.95, 7.97 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.10 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.03 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (br, 4H), 1.71 (br, 4H), 1.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.3, 152.3, 152.2, 147.7, 135.9, 135.3, 128.9, 128.2, 127.3, 124.0, 120.5, 115.8, 115.2, 113.9, 54.5, 49.8, 25.3, 24.0

<296> 실시예 33. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 33)

<297> 수율 65 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, *J* = 6.14 Hz, 2H), 8.13 (br, 2H), 7.62 (d, *J* = 6.14 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.88 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (br,

4H), 1.72 (br, 4H), 1.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.3, 152.3, 149.8, 139.7, 135.3, 128.9, 127.3, 121.5, 120.4, 115.8, 115.3, 113.9, 54.5, 49.8, 25.3, 24.0

<298> 실시예 34. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 34)

<299> 수율 85 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.95 Hz, 2H), 3.24 (br, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.71 (br, 4H), 1.63 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.2, 154.3, 152.3, 152.2, 147.7, 137.7, 135.8, 134.1, 130.3, 128.8, 128.2, 127.6, 127.3, 125.4, 123.9, 115.8, 49.8, 25.3, 24.0, 20.0

<300> 실시예 35. *N*-(3-(4-피페리딘-1-일)페닐-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 35)

<301> 수율 58 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 6.14 Hz, 2H), 8.13 (br, 2H), 7.60 (d, *J* = 6.13 Hz, 2H), 7.50 (s, H), 7.46 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.94 Hz, 2H), 3.24 (br, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.71 (br, 4H), 1.64 (br, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.6, 153.7, 151.3, 141.2, 139.2, 135.4, 131.8, 130.2, 129.0, 128.7, 126.8, 122.9, 121.9, 117.2, 51.2, 26.7, 25.4, 21.4

<302> 실시예 36. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-오소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 36)

<303> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.91 Hz, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 4.99, 7.91 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.34 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.37 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 169.5, 153.0, 149.6, 148.1, 147.4, 145.7, 142.5, 137.1, 136.0, 134.8, 133.2, 128.5, 123.6, 123.3, 111.2, 109.2

<304> 실시예 37. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 37)

<305> 수율 44 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.21 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.51 (t, *J* = 7.62 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.22 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.36 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.36 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 169.5, 147.6, 145.1, 142.7, 136.0, 134.7, 132.6, 131.8, 129.0, 128.2, 127.3, 124.1, 123.5, 111.3, 109.4

<306> 실시예 38. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 38)

<307> 수율 43 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.91 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.97 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.95, 7.77 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.19 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.09 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.34 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.2, 159.2, 155.2, 153.3, 151.0, 148.0, 145.2, 142.6, 136.0, 135.9, 133.2, 130.7, 128.6, 123.6, 120.6, 115.2, 113.8, 111.3, 109.4, 54.5

<308> 실시예 39. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 39)

<309> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.66 (m, 3H), 7.56 (t, *J* = 7.45 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.39 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.14 Hz, 1H),

6.61 (d, *J* = 3.39 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.9, 159.3, 155.4, 153.6, 144.9, 142.7, 135.3, 134.6, 132.9, 132.2, 131.8, 130.0, 128.8, 128.3, 127.3, 120.6, 115.5, 113.7, 111.3, 109.4, 54.5

<310> 실시예 40. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 40)

<311> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.74 Hz, 2H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 3.36 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.74 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.30 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.3, 159.1, 155.2, 148.9, 145.4, 142.5, 136.3, 128.4, 122.2, 120.7, 115.1, 113.7, 111.2, 109.2, 54.4

<312> 실시예 41. *N*-(3-(퓨란-2-일)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 41)

<313> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.93 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.37 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.38 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 155.6, 151.1, 147.9, 145.2, 142.6, 137.4, 135.9, 134.6, 133.3, 130.5, 130.1, 128.9, 127.4, 125.4, 123.6, 111.2, 109.4, 20.0

<314> 실시예 42. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 42)

<315> 수율 66 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.92 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.79 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.99 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.97, 7.47 Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H), 3.29 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.91 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.2, 152.1, 151.3, 147.9, 147.6, 140.8, 136.0, 135.9, 134.5, 130.0, 129.0, 128.2, 128.0, 125.8, 124.1, 123.7, 123.4,34.8, 26.4

<316> 실시예 43. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 43)

<317> 수율 62.9 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 4.9, 8.0 Hz, 1H), 2.89 (br 2H), 2.17 (br, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): 165.6, 152.6, 151.9, 147.8, 147.7, 135.8, 135.4, 134.4, 129.3, 127.7, 124.4, 124.0, 123.2, 33.2, 24.6, 21.3

<318> 실시예 44. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 44)

<319> 수율 59.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.6, 152.2, 147.7, 135.5, 134.4, 132.6, 131.1, 129.2, 128.4, 127.2, 124.3, 123.3, 29.3, 28.5, 21.3

<320> 실시예 45. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 45)

<321> 수율 47.6 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 10.1 Hz,

1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.87 (br, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.7, 149.9, 147.8, 139.4, 135.4, 134.3, 129.3, 124.4, 123.2, 121.4, 28.5, 21.3

<322> 실시예 46. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 46)

<323> 수율 32.3 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.76-8.72 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* =5.1,7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (MeOH, 75 MHz) δ 165.4, 159.4, 152.4, 147.7, 135.8, 135.0, 129.0, 123.9, 120.3, 115.4, 113.7, 54.5, 28.6, 21.3

<324> 실시예 47. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 47)

<325> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (br, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.6, 159.3, 154.7, 135.1, 132.4, 131.4, 129.5, 128.9, 128.3, 128.1, 128.0, 127.2, 120.4, 119.3, 118.4, 115.5, 113.6, 112.2, 54.5, 28.6, 21.3

<326> 실시예 48. *N*-(3-아이소부틸-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 48)

<327> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (br, 2H), 2.17 (br, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.4, 159.4, 149.9, 139.7, 135.0, 129.0, 121.4, 120.2, 115.4, 113.7, 58.5, 29.3, 28.6, 21.3

<328> 실시예 49. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 49)

<329> 수율 65.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.99 (br, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.6, 152.6, 147.8, 147.7, 135.8, 135.4, 134.4, 129.3, 127.7, 124.4, 124.0, 123.2, 22.0, 14.0, 12.7

<330> 실시예 50. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 50)

<331> 수율 53.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* =7.1 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.6, 147.7, 134.4, 132.6, 131.1, 129.2, 128.4, 127.2, 124.3, 123.3, 29.3, 22.1, 12.7

<332> 실시예 51. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 51)

<333> 수율 40.2 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz,

1H), 8.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.5, 150.2, 149.9, 147.7, 139.3, 135.3, 134.3, 129.3, 124.4, 123.2, 121.4, 120.6, 53.4, 22.1, 12.7

<334> 실시예 52. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 52)

<335> 수율 43.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.5, 158.8, 153.8, 152.3, 148.9, 136.6, 135.6, 129.2, 123.9, 121.3, 115.6, 114.3, 55.6, 26.9, 22.2, 14.3

<336> 실시예 53. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 53)

<337> 수율 62.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.6, 159.3, 154.7, 135.1, 132.4, 131.4, 128.9, 128.3, 127.2, 120.3, 115.5, 113.6, 54.5, 22.2, 21.8, 12.6

<338> 실시예 54. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 54)

<339> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 159.3, 149.7, 135.1, 128.9, 121.5, 120.2, 115.4, 113.6, 54.5, 22.1, 12.6

<340> 실시예 55. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 55)

<341> 수율 75.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 3H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 4.9, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.8, 164.6, 161.4, 152.5, 152.4, 147.8, 147.7, 146.9, 135.9, 135.5, 134.6, 134.0, 133.5, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 128.1, 124.4, 123.9, 123.3, 115.4, 115.1

<342> 실시예 56. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 56)

<343> 수율 65.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 8.34 (br, 3H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.6, 152.8, 147.7, 135.5, 134.6, 132.6, 131.0, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 126.6, 124.4, 123.4, 115.4, 115.1

<344> 실시예 57. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 57)

<345> 수율 77.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (br, 2H), 8.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.06 (d,

J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.3, 164.6, 161.3, 159.4, 154.7, 152.4, 147.7, 135.9, 135.2, 128.9, 128.5, 128.4, 128.1, 124.0, 120.4, 115.3, 115.0, 113.9, 54.5

<346> 실시예 58. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 58)

<347> 수율 63.3 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.36 (dd, *J* = 5.4, 8.9 Hz, H), 7.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.8, 164.6, 161.3, 159.3, 154.6, 149.7, 140.4, 135.3, 128.9, 128.5, 128.4, 121.6, 120.4, 115.3, 115.0, 113.8, 54.5

<348> 실시예 59. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 59)

<349> 수율 44.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (br, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 155.1, 152.4, 147.7, 137.8, 135.8, 134.0, 130.4, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.6, 126.4, 125.3, 124.0, 115.3, 115.0, 19.9

<350> 실시예 60. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 60)

<351> 수율 92.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.35 (dd, *J* = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 169.5, 167.5, 164.9, 164.5, 164.2, 155.4, 137.6, 134.0, 131.9, 131.5, 130.3, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.2, 125.4, 115.8, 115.5, 115.3, 114.9, 20.0

<352> 실시예 61. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 61)

<353> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.29 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 173.2, 155.2, 153.4, 137.6, 134.2, 134.1, 130.2, 128.8, 128.5, 128.3, 127.5, 127.2, 125.5, 115.2, 114.9, 35.2, 20.0, 18.3, 12.3

<354> 실시예 62. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 62)

<355> 수율 58.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.36 (br, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 164.6, 161.3, 155.0, 149.9, 139.6, 137.8, 133.9, 130.5, 128.7, 128.5, 128.4, 127.7, 125.3, 121.4, 115.3, 115.0, 19.9

<356> 실시예 63. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 63)

<357> 수율 61.9 % ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (br, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 173.9, 165.2, 164.6, 161.3, 155.0, 152.4, 147.7, 135.8, 134.1,

129.8, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 123.9, 115.0, 19.4

<358> 실시예 64. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-부틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 64)

<359> 수율 69.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.36 dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 5.0, 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 166.5, 161.2, 156.7, 152.1, 151.9, 148.2, 136.2, 129.1, 128.9, 128.3, 128.2, 124.4, 123.9, 115.4, 115.2, 114.9, 32.9, 28.2, 21.9, 12.7

<360> 실시예 65. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-5-벤질-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 65)

<361> 수율 48.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.37-8.32 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 7H), 4.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 168.0, 155.5, 135.8, 132.4, 130.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 126.7, 126.5, 115.2, 114.9, 62.9

<362>

<363> 실시예 66. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 66)

<364> 수율 67.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.19-8.06 (m, 4H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.0, 164.4, 161.2, 153.8, 153.2, 148.7, 147.7, 135.8, 135.5, 135.4, 131.6, 131.5, 130.5, 127.3, 125.4, 124.4, 123.8, 122.7, 115.9, 115.7, 113.2, 112.9

<365> 실시예 67. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 67)

<366> 수율 76.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.3, 164.6, 161.4, 159.4, 154.9, 152.4, 147.7, 135.9, 135.1, 134.6, 130.2, 130.1, 128.9, 128.1, 124.0, 122.2, 120.4, 115.4, 114.9, 114.6, 113.9, 113.0, 112.7, 54.5

<367> 실시예 68. *N*-(3-(3-풀루오오페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 68)

<368> 수율 79.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.5, 164.6, 161.4, 159.3, 155.2, 135.2, 132.4, 131.4, 130.2, 129.6, 129.0, 128.9, 128.4, 127.2, 126.6, 122.1, 120.6, 119.6, 115.5, 114.9, 114.6, 113.7, 113.0, 112.7, 54.5

<369> 실시예 69. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 69)

<370> 수율 18.8 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*

= 10.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.50 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.16-7.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.4, 164.7, 161.4, 159.4, 154.9, 149.9, 139.7, 135.1, 130.2, 130.1, 129.0, 122.2, 121.4, 120.4, 115.5, 114.9, 114.6, 113.8, 113.0, 112.7, 54.5

<371> 실시예 70. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 70)

<372> 수율 29.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 155.4, 152.4, 147.7, 137.9, 137.8, 135.9, 133.9, 133.1, 131.1, 130.5, 129.7, 128.7, 128.1, 127.9, 127.7, 126.4, 125.3, 123.9, 122.1, 113.0, 112.7, 19.9

<373> 실시예 71. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 71)

<374> 수율 54.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.1, 166.1, 162.8, 156.7, 154.4, 151.1, 141.9, 139.1, 136.2, 135.5, 134.5, 131.8, 131.6, 131.5, 130.2, 129.0, 126.8, 123.6, 123.5, 122.9, 116.3, 115.9, 114.4, 114.1, 21.4

<375> 실시예 72. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 72)

<376> 수율 60.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 164.6, 161.4, 155.2, 152.4, 147.7, 135.8, 134.0, 130.1, 129.8, 129.2, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 123.9, 122.1, 114.9, 113.0, 112.7

<377> 실시예 73. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 73)

<378> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 6H), 7.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 167.9, 167.5, 164.6, 161.4, 155.5, 134.1, 132.4, 132.2, 131.4, 130.9, 130.1, 129.7, 129.4, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 127.3, 127.2, 122.1, 114.8, 114.6, 113.0, 112.7

<379> 실시예 74. *N*-(3-(3-플루오로페닐)-5-(페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 74)

<380> 수율 60.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.06 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.3, 164.6, 161.3, 155.0, 149.8, 139.6, 134.6, 133.9, 132.8, 130.2, 130.1, 129.9, 128.3, 127.8, 127.6, 122.1, 122.0, 121.5, 120.4, 114.9, 114.6, 113.0, 112.7

<381> 실시예 75. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 75)

<382> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.0, 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.7, 161.7, 158.3, 152.7, 152.6, 152.3, 147.8, 147.7, 135.9, 135.1, 134.5, 131.0, 130.4, 130.3, 129.3, 127.7, 125.0, 124.0, 123.9, 123.8, 123.3, 115.9, 115.6

<383> 실시예 76. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 76)

<384> 수율 34.3 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (br, 1H), 7.29 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 169.3, 161.4, 158.1, 153.5, 152.8, 148.7, 147.4, 145.3, 136.9, 135.0, 134.8, 130.8, 130.7, 130.2, 130.1, 128.5, 124.1, 123.6, 123.5, 122.3, 118.0, 115.8, 115.5

<385> 실시예 77. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 77)

<386> 수율 39.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.20 (br, 4H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.3, 159.3, 155.0, 152.5, 152.4, 147.7, 136.0, 135.9, 134.8, 131.1, 131.0, 130.2, 130.1, 129.0, 124.8, 124.0, 123.9, 123.8, 120.4, 115.9, 115.6, 115.4, 114.0, 54.5

<387> 실시예 78. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 78)

<388> 수율 34.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.81 (s, 2H), 8.20 (br, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.46 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.3, 159.7, 159.3, 154.9, 149.9, 139.6, 135.0, 130.5, 129.0, 128.9, 124.3, 121.6, 121.4, 120.4, 118.4, 115.8, 115.6, 115.4, 114.0, 113.8, 54.5

<389> 실시예 79. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 79)

<390> 수율 43.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 161.1, 157.8, 155.4, 152.4, 147.7, 140.0, 137.8, 135.9, 133.8, 133.3, 130.5, 129.8, 128.8, 128.1, 128.0, 127.6, 126.5, 125.4, 124.3, 124.0, 115.8, 115.5, 20.0

<391> 실시예 80. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-(3-메틸페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 80)

<392> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.84 (br, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.53-7.32 (m, 7H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 155.4, 149.9, 139.7, 137.9, 137.8, 133.7, 133.1, 130.5, 129.7, 128.7, 127.9, 127.6, 126.5, 125.3, 121.4, 115.8, 115.5, 19.9

<393> 실시예 81. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 81)

<394> 수율 66.6 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz,

1H), 7.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 5H), 7.21 (br, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 173.9, 165.2, 155.3, 152.4, 147.7, 135.8, 133.9, 130.5, 129.8, 128.2, 128.0, 127.7, 124.3, 123.9, 115.8, 115.5

<395> 실시예 82. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-페닐-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-아이소니코틴아마이드 (화합물번호 82)

<396> 수율 32.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.70 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 165.2, 155.2, 149.8, 139.6, 133.9, 132.3, 130.6, 129.8, 129.3, 128.2, 128.0, 127.7, 124.3, 121.4, 115.8, 115.5

<397> 실시예 83. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 83)

<398> 수율 63.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.12 (br, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.70 t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 168.3, 161.1, 157.8, 156.2, 154.3, 140.7, 134.3, 132.7, 131.4, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.5, 125.8, 124.2, 124.1, 117.1, 115.7, 115.5, 34.9, 32.1

<399> 실시예 84. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 84)

<400> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (br, 2H), 7.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 149.5, 148.2, 147.4, 137.3, 136.0, 134.9, 128.5, 127.1, 126.0, 125.1, 123.7, 123.5, 123.2

<401> 실시예 85. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 85)

<402> 수율 44.1 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (q, *J* = 13.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 171.1, 166.8, 165.7, 148.4, 147.3, 134.5, 133.7, 133.5, 129.9, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 127.2, 127.1, 126.9, 126.7, 126.2, 125.7, 124.2, 123.1, 122.4, 40.4

<403> 실시예 86. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-(티오펜-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 86)

<404> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 166.9, 164.2, 158.8, 148.4, 135.7, 133.5, 131.9, 129.9, 128.9, 128.7, 128.2, 127.2, 126.9, 126.6, 126.3, 125.6, 123.1, 122.5, 114.6

<405> 실시예 87. *N*-(5-(4-플루오로페닐)-7-옥소-3-부틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 87)

<406> 수율 70.7 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 166.1, 159.3, 154.7, 152.9, 151.8, 147.9, 135.9, 135.4, 133.8, 132.3, 129.1, 128.8, 127.2, 126.2, 125.5, 123.8, 120.6, 115.3, 114.0, 54.5

<407> 실시예 88. *N*-(5-(3-니트로페닐)-3-(1-펜에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 88)

<408> 수율 69.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 1.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 166.5, 161.2, 156.7, 152.1, 151.9, 148.2, 136.2, 129.1, 128.9, 128.3, 128.2, 124.4, 123.9, 115.4, 115.2, 114.9, 32.9, 28.2, 21.9, 12.7

<409> 실시예 89. *N*-(-3-(4-플루오로페닐)-5-펜아세틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 89)

<410> 수율 48.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.37-8.32 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 7H), 4.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 168.0, 155.5, 135.8, 132.4, 130.6, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 126.7, 126.5, 115.2, 114.9, 62.9

<411> 실시예 90. *N*-(3-(4-플루오로페닐)-7-옥소-5-m-톨일-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 90)

<412> ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.29 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 173.2, 155.2, 153.4, 137.6, 134.2, 134.1, 130.2, 128.8, 128.5, 128.3, 127.5, 127.2, 125.5, 115.2, 114.9, 35.2, 20.0, 18.3, 12.3

<413> 실시예 91. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 91)

<414> 수율 67.4 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.66 (dd, *J* = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 166.2, 155.9, 152.5, 148.1, 140.7, 136.2, 130.6, 130.4, 130.3, 128.2, 128.1, 128.0, 125.8, 124.2, 124.1, 115.8, 115.5, 34.9, 31.9

<415> 실시예 92. *N*-(3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 92)

<416> 수율 63.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 8.12 (br, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 168.3, 161.1, 157.8, 156.2, 154.3, 140.7, 134.3, 132.7, 131.4, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.5, 125.8, 124.2, 124.1, 117.1, 115.7, 115.5, 34.9, 32.1

<417> 실시예 93. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 93)

<418> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.29 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.55 (t, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.77 Hz, 2H), 7.27-7.14 (m, 5H), 3.29 (t, *J* = 7.96 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.91 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.1, 152.3, 147.7, 140.7, 135.6, 134.4, 132.3, 131.7, 129.1, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 125.8, 124.2, 123.4,34.8, 26.3

<419> 실시예 94. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 94)

<420> 수율 70 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 4.96, 7.95 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.09 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 8.51 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 8.30 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.4, 159.3, 154.5, 151.6, 147.8, 140.9, 135.9, 135.4, 129.5, 128.8, 128.2, 128.0, 125.7, 123.7, 120.3, 115.3, 113.7, 54.5, 34.8, 26.3

<421> 실시예 95. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 95)

<422> 수율 81 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.43 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.28-7.14 (m, 7H), 7.03 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 8.42 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 8.19 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.7, 159.3, 154.8, 140.8, 135.1, 132.3, 131.6, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 125.8, 120.4, 115.5, 113.6, 54.5, 34.8, 26.3

<423> 실시예 96. *N*-(3-(3-클로로펜틸)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-부틸아마이드 (화합물번호 96)

<424> 수율 52 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.66 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.11 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.37 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173.7, 152.8, 147.7, 135.7, 134.6, 134.5, 134.3, 132.8, 129.9, 129.3, 128.0, 126.0, 124.6, 124.3, 123.4,35.1, 18.2, 12.2

<425> 실시예 97. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 97)

<426> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.92 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 4.98, 7.97 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.70 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.63 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.98 Hz, 1H), 6.98 (br, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.23 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 151.8, 134.7, 129.3, 128.7, 128.0, 124.4, 121.3, 114.5, 112.3

<427> 실시예 98. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 98)

<428> 수율 86 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.55 Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.18 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 155.6, 129.2, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 120.8, 114.2, 112.3, 54.1, 40.6

<429> 실시예 99. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-2-펜틸아마

이드 (화합물번호 99)

<430> 수율 74 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.45-7.27 (m, 7H), 7.19 (t, *J* = 7.92 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.56 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 9.08 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 172.8, 160.0, 136.3, 134.5, 134.0, 129.3, 129.1, 128.6, 128.6, 128.6, 128.3, 128.0, 127.7, 127.2, 121.3, 115.4, 114.6, 112.2, 54.3, 42.7, 30.7

<431> 실시예 100. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-니코틴아마이드 (화합물번호 100)

<432> 수율 82 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.81 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 4.95, 7.96 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.36 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.8, 156.8, 152.9, 151.8, 148.2, 136.2, 134.7, 133.7, 130.1, 129.6, 128.8, 128.3, 128.3, 127.7, 123.9, 33.0, 28.2, 21.9, 12.8

<433> 실시예 101. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일)-벤즈아마이드 (화합물번호 101)

<434> 수율 69 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.29 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.2, 157.1, 133.8, 132.5, 131.7, 129.9, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.5, 126.6, 32.9, 28.2, 21.9, 12.8

<435> 실시예 102.2-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)-3-페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 102)

<436> 수율 84.2 %; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.23 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H)

<437> 실시예 103. 4-클로로-*N*-[5-(2-나이트로-페닐)3-페닐-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 103)

<438> *N*-{5-[N'-(4-클로로벤조일)-하이드라지노카보닐]-3-페닐-1*H*-피라졸-2-일}-2-나이트로벤즈아마이드 (150 mg, 0.30 mmol)와 PPA (3.0 g)를 사용하여, 상기 실시예 1의 방법으로 반응시켜 생성물을 얻었다.

<439> 수율 49 %; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.24 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 4H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.16 Hz, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 3H)

<440> 실시예 104. 2-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 104)

<441> 수율 40 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.79 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H) 8.42 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H) 8.27 (d, *J* = 7.54 Hz, 2H) 8.15 (d, *J* = 7.54 Hz, 1H) 7.85 (t, *J* = 8.10 Hz, 1H) 7.55-7.39 (m, 6H) 7.32 (d, *J* = 7.16 Hz, 1H)

<442> 실시예 105. 3-클로로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 105)

<443> 수율 57 %; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 14.81 (s, 1H) 12.05 (s, 1H) 8.56 (t, *J* = 1.89 Hz, 1H) 8.34 (ddd, *J* = 8.34, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H),

7.41 (t, J = 7.45 Hz, 1H)

<444> 실시예 106. *N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 106)

<445> 수율 44 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.83 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.29, 2.26 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.54 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.35 Hz, 1H)

<446> 실시예 107. 3-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 107)

<447> 수율 57 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.81 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.58 (t, J = 2.07 Hz, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.28 (d, J = 7.54, 2H), 8.18 (d, J = 8.29 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.54 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

<448> 실시예 108. 4-메톡시-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 108)

<449> 수율 56 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.80 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.29, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.54 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.67 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)

<450> 실시예 109. 3-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 109)

<451> 수율 53 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.83 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.29, 1H), 8.28 (d, J = 7.54, 2H), 8.17 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.91 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 7H)

<452> 실시예 110. 4-플루오로-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 110)

<453> 수율 58 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.80 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.88, 1H), 8.33 (dd, J = 7.91, 1.88 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.54, 2H), 8.17 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.54, 2H), 7.45-7.31 (m, 3H)

<454> 실시예 111. 3-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 111)

<455> 수율 52 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.79 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 1H), 8.28 (d, J = 7.54, 2H), 8.18 (d, J = 7.54 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.10 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 3H), 2.33 (s, 3H)

<456> 실시예 112. 4-메틸-*N*-[5-(3-나이트로-페닐)-7-옥소-3-페닐-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 112)

<457> 수율 62 %; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 14.82 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.34-8.25 (m, 3H), 8.17 (d, J = 8.29, 1H), 7.78 (t, J = 8.10 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.54 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.91 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

<458> 실시예 113. *N*-[5-(3-페닐에틸)-3-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(*7H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 113)

<459> 수율 83.5 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.51-7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 8H),

7.18 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 14.3 Hz, 2H), 3.04-2.76 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 172.1, 161.1, 157.8, 156.0, 140.5, 134.2, 134.1, 130.5, 130.5, 130.4, 130.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.7, 127.2, 126.9, 125.7, 124.2, 124.1, 115.8, 115.5, 40.6, 34.7, 31.9

<460> 실시예 114. *N*-[5-(시클로헥실에틸)-3-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(*7H*)-일]-펜일아세트아마이드 (화합물번호 114)

<461> 수율 47.8 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.52-7.28 (m, 8H), 7.19 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.36-1.24 (m, 4H), 0.96-0.91 (m, 1H)

<462> 실시예 115. *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(*7H*)-일]-니코틴아마이드 (화합물번호 115)

<463> 수율 32.9 %; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 9.19 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 4.9, 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 7H), 3.23-3.15 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.2, 164.4, 161.1, 155.6, 153.0, 151.6, 148.3, 140.9, 136.2, 134.2, 129.8, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 125.7, 123.8, 115.1, 114.8, 34.9, 31.9

<464> 실시예 116. *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(*7H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 116)

<465> 수율 32.9 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.26 (dd, *J* = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 7H), 3.17-3.12 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz):d 168.4, 164.4, 161.2, 155.8, 153.2, 140.8, 134.1, 132.5, 131.6, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 126.5, 125.8, 115.2, 114.9, 34.8, 31.9

<466> 실시예 117. *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(*7H*)-일]-페닐아세틸아마이드 (화합물번호 117)

<467> 수율 56.6 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.24 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 8H), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.03-2.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 172.4, 164.4, 161.1, 155.6, 153.1, 140.8, 140.7, 134.5, 134.0, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.4, 127.3, 126.8, 125.7, 115.1, 114.8, 40.8, 34.6, 31.9

<468> 실시예 118. 4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(페닐에틸)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 118)

<469> 수율 68.2 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.29 (dd, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31-7.15 (m, 7H), 3.23-3.13 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 168.1, 164.4, 161.2, 156.6, 155.9, 140.7, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 125.8, 125.5, 115.2, 114.9, 34.8, 34.6, 31.9, 30.1

<470> 실시예 119. 4-*t*-부틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 119)

<471> 수율 58.7 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.35 (dd, *J* = 5.5, 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80(br, 2H), 4.15 (q, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.6, 164.5, 161.2, 159.9, 156.5, 155.6, 137.1, 129.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.6, 125.4, 121.2, 120.8, 115.2, 115.1, 114.9,

114.8, 114.2, 112.4, 111.7, 54.1, 40.7, 34.6, 30.1

<472> 실시예 120. 3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 120)

<473> 수율 53.3 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.36 (dd, *J*=5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 4H), 6.88-6.79 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.8, 164.5, 159.9, 159.9, 155.4, 137.2, 134.1, 133.0, 129.4, 129.2, 128.4, 128.3, 127.4, 120.8, 119.8, 118.4, 115.2, 114.9, 114.2, 112.5, 112.3, 54.5, 54.1, 40.7

<474> 실시예 121. 3-트리플루오로메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 121)

<475> 수율 59.2 % ;^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.35 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.87-6.78 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.3, 164.4, 159.8, 155.3, 137.4, 136.7, 134.3, 129.1, 128.4, 128.3, 127.5, 125.1, 125.0, 120.9, 115.2, 114.9, 114.3, 112.1, 54.1, 40.6

<476> 실시예 122. 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 122)

<477> 수율 44.6 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.35 (dd, *J*=5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.71(br, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.88-6.80 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 168.5, 159.9, 155.4, 138.3, 137.4, 132.7, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 124.8, 120.8, 115.1, 114.9, 114.3, 112.2, 101.2, 54.1, 40.7, 19.9

<478> 실시예 123. 3-클로로-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 123)

<479> 수율 26.9 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.35 (dd, *J*=5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.9, 161.1, 159.8, 155.4, 153.1, 137.5, 134.4, 129.4, 129.0, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 121.0, 115.3, 115.1, 114.8, 114.3, 112.1, 54.1, 40.6

<480> 실시예 124. *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-메톡시벤질)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 124)

<481> 수율 30.3 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.35 (dd, *J* = 5.5, 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.87-6.79 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 15.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 164.4, 161.1, 159.8, 155.4, 153.2, 137.4, 134.3, 132.0, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 126.6, 120.9, 115.1, 114.9, 114.3, 112.3, 54.1, 40.6

<482> 실시예 125. *N*-[3-(티오펜-2-일)-5-펜틸-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 125)

<483> 수율 50.5 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H), 3.79 (q, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 172.1, 156.8, 152.8, 138.8, 134.5, 133.7, 132.6, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.0, 126.9, 125.7, 125.2, 40.7, 32.7, 28.1, 21.8, 12.8

<484> 실시예 126. 3-메틸-*N*-[3-(티오펜-2-일)-5-펜틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 126)

<485> 수율 28.0% ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 7.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 3.7, 5.0 Hz, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.6-1.43 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 168.6, 157.1, 152.9, 138.5, 133.8, 133.0, 132.7, 131.9, 128.4, 128.0, 127.1, 125.7, 125.3, 124.6, 32.8, 28.1, 21.9, 19.9, 12.9

<486> 실시예 127. 3-메톡시-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(2-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 127)

<487> 수율 69.4% ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.32 (dd, *J* = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 7.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz):d 168.3, 161.1, 157.8, 156.2, 154.3, 140.7, 134.3, 132.7, 131.4, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.5, 125.8, 124.2, 124.1, 117.1, 115.7, 115.5, 34.9, 32.1

<488> 실시예 128. 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 128)

<489> 수율 56.6% ;^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz):d 7.80-7.66 (m, 6H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)

<490> 실시예 129. *N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-(3-플루오로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6(7*H*)-일]-페닐아세트아마이드 (화합물번호 129)

<491> 수율 90.7 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.33 (dd, *J* = 5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.59-7.43 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 167.8, 164.6, 163.7, 160.4, 153.7, 153.6, 153.3, 136.3, 136.2, 134.1, 132.4, 131.5, 129.7, 129.6, 128.5, 128.4, 127.2, 127.1, 124.4, 116.6, 116.3, 115.6, 115.3, 115.0

<492> 실시예 130. 3-메틸-*N*-[3-(4-플루오로페닐)-5-펜에틸-7-옥소-1,7-디하이드로-피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-6-일]-벤즈아마이드 (화합물번호 130)

<493> 수율 55.7 % ; ^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz) 8.28 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 7H), 3.24-3.06 (m, 4H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 168.6, 164.4, 161.2, 155.9, 153.1, 140.8, 138.6, 134.1, 133.1, 131.8, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.3, 125.8, 124.7, 115.2, 114.9, 34.9, 32.0, 19.9

<494> 실시예 131. *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 131)

<495> 수율 86 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 4.96, 7.95 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.68 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.8, 155.8, 151.9, 148.2, 140.9, 136.2, 134.5, 133.7, 129.8, 129.3, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 125.7, 123.9, 34.8, 32.0

<496>

<497> 실시예 132. *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 132)

<498> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.08 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.18 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.74 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.2, 156.0, 140.7, 133.8, 132.7, 131.4, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 126.6, 125.8, 34.8, 32.0

<499>

<500> 실시예 133. *N*-(3-(4-클로로페닐)-7-옥소-5-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-d]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 133)

<501> ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, *J* = 6.84 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 7.31-7.15 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 6.77 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.05-2.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 173.8, 157.2, 142.1, 135.9, 135.1, 131.3, 130.3, 129.7, 129.4, 129.1, 128.2, 127.1, 42.2, 36.0, 33.3

<502> 실시예 134. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-4-tert-부틸벤즈아마이드 (화합물번호 134)

<503> 수율 63.4 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, *J* = 8.29 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.54 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.67 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.63, 8.92 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 6.81 (br, 2H), 4.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.7, 159.9, 156.4, 155.7, 153.1, 137.1, 134.5, 133.8, 129.8, 129.2, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 125.3, 120.9, 114.2, 112.4, 54.1, 40.7, 34.6, 30.1

<504>

<505> 실시예 135. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)니코틴아마이드 (화합물번호 135)

<506> 수율 87 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.94 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.99 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 155.4, 152.9, 151.0, 147.9, 137.4, 136.0, 134.8, 134.2, 130.0, 129.8, 128.8, 127.8, 127.4, 126.0, 125.4, 124.7, 123.6, 20.0

<507> 실시예 136. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 136)

<508> 수율 62.5 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.06 Hz, 2H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.39-7.29 (m, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.6, 155.6, 137.6, 134.8, 134.3, 134.1, 132.9, 132.3, 131.6, 130.3, 129.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 127.2, 126.0, 125.4, 124.6, 20.0

<509>

<510> 실시예 137. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 137)

<511> 수율 89.6 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 7.37 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.37 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.6, 155.5, 134.8, 134.3, 134.2, 132.3, 131.5, 129.9, 129.7, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7,

127.5, 127.2, 126.5, 126.0, 124.6

<512>

<513> 실시예 138. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 138)

<514> 수율 84 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 2H), 3.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 171.1, 155.3, 153.0, 134.7, 134.2, 133.9, 133.7, 132.9, 129.8, 129.6, 128.7, 128.2, 128.2, 127.9, 127.7, 126.6, 126.0, 124.6, 40.1

<515> 실시예 139. *N*-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 139)

<516> 수율 41.5 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.29 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 7.74 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.27 Hz, 2H), 2.56 (br, 1H), 1.86-1.75 (m, 5H), 1.51-1.29 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.9, 152.4, 148.8, 147.7, 135.7, 134.6, 132.4, 131.4, 129.2, 128.4, 127.3, 127.2, 126.9, 126.4, 124.2, 123.4, 44.5, 34.1, 26.6, 25.8

<517> 실시예 140. *N*-(3-(4-싸이클로헥실페닐)-5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 140)

<518> 수율 54.1 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, *J* = 8.27 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.13 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 8.18 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (br, 1H), 1.86 (br, 4H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.58-1.28 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.8, 159.2, 154.7, 154.0, 148.6, 135.5, 133.9, 132.2, 131.9, 128.8, 128.3, 127.7, 127.3, 126.8, 126.4, 120.6, 115.4, 113.8, 54.5, 44.5, 34.1, 26.6, 25.8

<519>

<520> 실시예 141. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 141)

<521> 수율 70.5 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 3.85 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.61-2.50 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.30 Hz, 3H)

<522>

<523> 실시예 142. *N*-(5-부틸-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 142)

<524> 수율 85.8 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, *J* = 8.62 Hz, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 4H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85 (q, *J* = 6.20 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.3, 157.1, 138.7, 133.8, 133.3, 132.7, 131.5, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.6, 124.6, 32.9, 28.2, 21.9, 20.0, 12.8

<525>

<526> 실시예 143. *N*-(5-(3-메톡시벤질)-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 143)

<527> 수율 72.3 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, *J* = 8.63 Hz, 2H), 7.70 (br, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.55 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

<528> 실시예 144. *N*-(5-벤질-3-(4-클로로페닐)-7-옥소-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 144)

<529> 수율 61.7 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 8.65 Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 12H), 7.09 (d, *J* = 7.97 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.98 (q, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.65 (s, 1H)

<530> 실시예 145. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 145)

<531> 수율 86.7 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 6H), 7.39-7.28 (m, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.8, 155.5, 153.2, 138.4, 134.8, 134.2, 134.2, 133.0, 132.9, 131.5, 129.8, 129.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 126.0, 124.6, 124.4, 19.9

<532>

<533> 실시예 146. *N*-(3-(3-클로로페닐)-7-옥소-5-*m*-톨릴-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 146)

<534> 수율 93.9 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 5H), 7.40-7.29 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.8, 155.6, 153.2, 138.4, 137.6, 134.8, 134.2, 134.1, 132.9, 131.6, 130.3, 129.8, 128.9, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 126.0, 125.5, 124.6, 124.4, 20.0

<535>

<536> 실시예 147. 3-메틸-*N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)벤즈아마이드 (화합물번호 147)

<537> 수율 70.6 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.01 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.03 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 7H), 3.27 (t, *J* = 7.89 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.98 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 168.1, 153.9, 152.2, 147.6, 143.2, 140.7, 138.5, 135.5, 134.5, 134.3, 133.1, 131.4, 129.1, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 125.8, 124.4, 124.2, 123.4,34.8, 26.3, 19.9

<538>

<539> 실시예 148. *N*-(5-(3-나이트로페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 148)

<540> 수율 77.8 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 8H), 6.94 (d, *J* = 7.82 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.22 (t, *J* = 7.92 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 8.03 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 171.3, 153.9, 152.2, 147.3, 143.1, 140.7, 135.1, 134.2, 134.2, 133.7, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 126.6, 125.8, 124.1, 123.0, 40.5, 34.7, 26.2

<541> 실시예 149. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-3-메틸벤즈아마이드 (화합물번호 149)

<542> 수율 74.8 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.26-7.13 (m, 7H), 7.02 (d, *J* = 7.15 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 8.28 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.23 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 167.9, 159.3, 154.8, 154.1, 140.8, 138.4, 135.1, 134.2, 133.0, 131.5, 128.9, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 125.8, 124.4, 120.4, 115.5, 113.6, 54.5, 34.8, 26.3, 19.9

<543>

<544> 실시예 150. *N*-(5-(3-메톡시페닐)-7-옥소-3-펜에틸-1*H*-피라졸로[4,3-*d*]피리딘-6(7*H*)-일)-2-페닐아세트아마이드 (화합물번호 150)

<545> 수율 69.1 %; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.11 (m, 9H), 7.01 (d, *J* = 8.03 Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 8.14 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.31 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 171.1, 159.2, 154.7, 153.9, 142.7, 140.8, 134.9, 134.0, 133.7, 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 126.6, 125.8, 120.2, 115.6, 113.3, 54.4, 40.1, 34.8, 26.2

<546> **[제제화 예]**

<547> 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다.
다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<548> 제제 1 : 정제(직접 가압)

<549> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

<550> 제제 2 : 정제(습식 조립)

<551> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

<552> 제제 3 : 분말과 캡슐제

<553> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

<554> 제제 4 : 주사제

<555> 활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

<556> **[실험예]**

<557> **1. 항암 약효 검색시험**

<558> 1) 암세포 배양

<559> 시험화합물에 대한 항암활성을 측정하기 위한 암세포로서 A-549 (Human lung carcinoma), HT-29 (Human colon adenocarcinoma), DU145 (Human prostate cancer), SK- MEL-2 (Human malignant melanoma), SK-OV-3 (Human ovary malignant ascites)를 사용하였다. 이들 암세포는 모두 인간 유래의 종양 세포주로서 한국 세포주 은행에서 분양받아 배양하였다. 배양액은 10 % 우태아혈청을 포함한 RP MI 1640 배지를 사용하였으며, 항온항습 인큐베이터(37 ℃, 5 % CO_2)에서 배양하였다. 세포의 계대는 0.25 % 트립신-1 m M EDTA를 사용하여 3일에 1회씩 하였다.

<560> 2) 항암 활성측정

<561> 1989년 미국의 국립암연구소에서 약물의 생체외 (*in vitro*) 항암 활성을 측정하기 위하여 개발된 SRB 분석법

(Sulforhodamine B assay method)을 사용하였다.

<562> 계대 중인 세포들을 실험에 사용하기 위하여 트립신-CDTA 용액을 이용하여 세포들을 착면으로부터 분리시키고, 배양중인 세포를 96 well 마이크로플레이트에 각 well당 세포수가 5×10^3 (dU145, SK- MEL-2, HT-29, 7×10^3 (SK-OV-3), 3×10^3 (A-549))이 되도록 분주하여 CO_2 인큐베이터에서 24시간 배양하였다. 배지를 제거하고 4배 농도로 희석한 시험화합물 용액을 100 ㎕씩 넣어서 48시간 배양하였다. 포르말린 용액 100 ㎕씩을 가하여 세포를 고정시킨 후 증류수로 5회 세척하고 실온에서 건조시켰다. 0.4 % SRB 용액을 100 ㎕씩 가하여 30분간 실온에 방치한 후 1 % 아세트산으로 5회 세척하여 실온에서 건조시켰다. 각 well당 10 m M Tisma base pH 10.3을 200 ㎕씩 넣어 완전 용해시킨 후 520 nm에서 흡광도를 측정하였다.

<563> 암세포들에 대한 시험화합물의 약효를 계산하기 위하여, 하기 수학식 1 또는 2에 따라 GI_{50} 을 계산하였다.

수학식 1

<564>
$$\text{항암활성}(\%) = \frac{T_2-T_0}{T_0} \times 100 \quad (T_2 > T_0 \text{일 때})$$

<565> 상기 수학식 1에서, T_0는 시험화합물을 첨가하기 이전의 세포 수이고, T_2는 시험화합물을 첨가하고 48시간 배양한 후의 세포 수이다.

수학식 2

<566>
$$\text{항암활성}(\%) = \frac{T_2-T_0}{C-T_0} \times 100 \quad (T_2 = T_0 \text{ 또는 } T_2 < T_0 \text{일 때})$$

<567> 상기 수학식 2에서, T_0는 시험화합물을 첨가하기 이전의 세포 수이고, T_2는 시험화합물을 첨가하고 48시간 배양한 후의 세포 수이고, C는 시험화합물을 첨가하지 않은 대조군을 48시간 배양한 후의 세포 수이다.

<568> 또한, 상기 수학식 1에 의해 계산된 값들로부터 로터스프로그램 (LOTUS program)에 의해 데이터 회귀 (data regression)를 이용하여 각 시험화합물이 암세포의 성장을 억제하는 정도(%저해농도)를 구하였고, 또한 %저해농도로부터 IC_{50} 값을 계산하여 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

시험화합물	암세포 주에 대한 IC_{50} (μ M)				
	A-549[a]	DU 145[b]	HT-29[c]	SK- MEL2[d]	SKOV3[e]
화합물번호 1	42.06±9.31	39.64±2.28	38.29±6.23	31.78±3.38	37.14±7.80
화합물번호 2	18.16±1.89	16.15±1.03	18.66±2.97	17.00±2.45	20.66±3.75
화합물번호 4	34.28±0.56	37.66±2.77	39.11±4.92	24.10±4.02	43.64±5.17
화합물번호 5	20.30±1.45	17.85±1.76	19.72±2.03	17.93±1.3	19.32±0.46
화합물번호 9	18.92±2.0	17.09±2.3	18.45±1.5	16.53±1.1	19.46±1.9
화합물번호 11	35.57±2.8	25.59±6.9	33.79±2.9	31.28±3.7	38.06±2.1
화합물번호 12	20.71±1.8	17.90±0.9	20.36±1.7	19.81±0.7	20.64±2.4
화합물번호 14	31.10±1.4	21.06±2.9	26.99±3.9	24.64±2.6	32.55±4.2
화합물번호 17	24.79±4.3	20.10±1.3	20.56±1.6	18.80±3.0	25.7±0.0
화합물번호 30	35.76±5.4	31.12±3.8	43.11±4.1	39.9±3.8	45.86±7.1
화합물번호 56	19.96±0.9	19.99±1.6	20.81±1.5	20.01±1.9	26.62±1.3
화합물번호 60	19.12±2.7	19.58±1.1	21.67±1.6	21.56±1.0	27.54±0.9
화합물번호 68	20.99±2.5	16.60±0.5	17.79±0.7	15.19±1.6	20.50±2.7
화합물번호 73	19.23±1.4	16.79±0.8	17.38±0.6	16.75±1.2	20.41±0.0
화합물번호 103	8.16±1.1			17.66±3.7	
화합물번호 107	18.35±0.9	20.64±2.4	20.22±1.4	26.04±2.1	25.23±3.3

a)A-549 : human lung carcinoma cell
b)DU-145 : human prostate cancer
c)HT-29 : human colon adenocarcinoma cell
d)SK-MEL-2 : human malignant melanoma cell
e)SKOV3 : human overian cancer

<569>

<570> 상기 표 1에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체는 다양한 암세포에 대해 세포 독성을 나타낸다.

<571> **2. GSK-3β에 대한 억제활성 시험**

<572> Milipore사에서 제시한 에세이 프로토콜을 이용하여 최종 반응 용량을 25 μL로 하여, GSK-3β(h) 5-10 mU를 8 m M MOPS pH 7.0, 0.2 m M EDTA, 20 μ MYRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE (Phospho GS2 peptide), 10 m M 마그네슘아세테이트 완충용액 [γ33P-ATP] (specific activity approx. 500 cpu/pmol)에서 배양하였다. 반응은 MgATP 혼합액을 가하여 개시한 후, 40분간 상온에서 배양하였다. 반응용액에 5 μL의 3% 인산용액을 가하여 멈추고, 10 μL 용액을 취하여 P30여과지(filtermat) 위에 점액하고 50 m M 인산용액으로 5분간 3회 씻어주었다. 메탄올 용액으로 씻어준 후 건조키고 조사량을 계산하였다.

표 2

시험화합물	GSK-3β 남은 정도(%)
화합물번호 1	5
화합물번호 2	5
화합물번호 3	4
화합물번호 4	4
화합물번호 9	28
화합물번호 11	33
화합물번호 12	58
화합물번호 15	65
화합물번호 16	38
화합물번호 17	65
화합물번호 56	56

<573>

산업이용 가능성

<574> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸로피리미딘온 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다양한 암세포에 대한 우수한 억제 활성을 나타내므로, 항암제 및 이의 보조제로서 유용하다.