



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0049003  
(43) 공개일자 2016년05월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/519* (2006.01) *A61K 31/282* (2006.01)  
*A61K 31/337* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)  
*A61N 5/10* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/519* (2013.01)  
*A61K 31/282* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7008823

(22) 출원일자(국제) 2014년09월04일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2016년04월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/054114

(87) 국제공개번호 WO 2015/035062

국제공개일자 2015년03월12일

(30) 우선권주장

61/874,310 2013년09월05일 미국(US)

(71) 출원인  
**제넨테크, 임크.**  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우  
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
**콘스텔레이션 파마슈티칼스, 임크.**  
미국 메사추세츠 02142 캠브리지 스위트 200 퍼스  
트 스트리트 215

(72) 발명자  
**알브레흐트, 브라이언, 케이.**  
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 #2 첫스트넛  
스트리트 179  
**벨론, 스티븐, 애프.**  
미국 02481 매사추세츠주 웰즐리 그린론 애비뉴  
14  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**양영준, 이귀동**

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **항증식성 화합물**

### (57) 요 약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염 그리고 이의 조성물 및 용도를에 관한 것이며, 여기서  $R^1-R^4$  및 A는 명세서에 정의된 임의의 유용물을 가진다. 상기 화합물은 히스톤 탈메틸효소, 예컨대 KDM5의 억제제로서 유용하다. 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물 및 다양한 장애의 치료에 상기 조성물을 사용하는 방법이 포함된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/337* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61N 5/10* (2013.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**겔링, 빅터, 에스.**

미국 02144 매사추세츠주 서머빌 리어 유닛 웨어  
스트리트 10

**하만개, 진-크리스토프**

미국 01810 매사추세츠주 안도버 월리엄 스트리트  
57

**리블랑, 이브스**

캐나다 에이치9제이 3와이3 퀘벡 커클랜드 라포드  
8

**리양, 준**

미국 94080-4900 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1

**매그너슨, 스티븐, 알.**

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1

**쯔이, 비키, 시아오-웨이**

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1

**장, 비통**

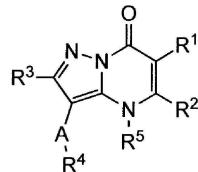
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

증식성 장애의 예방 또는 치료적 처치를 위한 화학식 (I)의 화합물:



I

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도, 여기서:

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $H$ ,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되고;  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각  $H$ 이 아니거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 4, 5, 6, 7, 또는 8 원 카보사이클릴을 형성하며, 상기 카보사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;

$R^3$ 는  $H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 3-6 원 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-CN$ , 또는  $-NO_2$ 이고, 여기서 상기 알킬, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로,  $C_{1-3}$ 알콕시 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨;

$R^4$ 는  $H$ ,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-N(R^g)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-CO_2R^g$ ,  $-C(O)N(R^g)_2$ ,  $-C(O)SR^g$ ,  $-C(O)C(O)R^g$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^g$ ,  $-C(S)N(R^g)_2$ ,  $-C(S)OR^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-SO_2R^g$ ,  $-SO_2N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)C(O)R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)SO_2R^g$ ,  $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ ,  $-C=NOR^g$ ,  $-C(=N(R^g))N(R^g)_2$ ,  $-OC(O)R^g$ , 또는  $-OC(O)N(R^g)_2$ 이고, 여기서  $R^4$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;

$R^5$ 는  $H$ ,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 옥소,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{1-12}$ 할로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^mR^m$ ,  $-OR^m$ ,  $-C(=O)OR^m$ , 및  $-OC(=O)R^m$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는  $R^5$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 헤�테로사이클릴을 형성함;

각각의  $R^a$ 는  $H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;

각각의  $R^f$ 는 H,  $C_{1-3}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 및 3-6 원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 두 개의  $R^f$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;

각각의  $R^g$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^g$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤�테로사이클을 형성함;

각각의  $R^h$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 또는 벤질은 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^yR^z$ , 및  $-OR^w$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^h$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤�테로사이클을 형성함;

A는  $R^4$ 로 치환되고 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤�테로아릴 고리임;

각각의  $R^i$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^i$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤�테로사이클을 형성함;

각각의  $R^v$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실, 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^v$ 은 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 옥소, 할로 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴을 형성함;

각각의  $R^w$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택됨;

각각의  $R^x$ 는 옥소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-S-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-O-C(O)-O-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-O-R^v$ ,  $-S(O)-R^v$ ,  $-S(O)_2-R^v$ ,  $-O-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ ,  $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ , 및  $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬 및 카보사이클릴은 옥소, 할로,  $-NO_2$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-S-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-O-R^v$ ,  $-S(O)-R^v$ ,  $-S(O)_2-R^v$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$  그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나

이상의 기로 선택적으로 치환됨; 및

각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 H, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알카노일, C<sub>1-4</sub>알콕시카보닐, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^y$  및  $R^z$ 는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 헤테로사이클릴을 형성함.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 치료는 세포독성제의 투여 또는 방사선을 추가로 포함하는 용도.

## 청구항 3

제2항에 있어서, 세포독성제는 방사성 동위원소 또는 화학요법제인 용도.

## 청구항 4

제2항에 있어서, 세포독성제는 화학요법제인 용도.

## 청구항 5

제4항에 있어서, 화학요법제는 탁산인 용도.

## 청구항 6

제5항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀인 용도.

## 청구항 7

제3항에 있어서, 화학요법제는 백금 제제인 용도.

## 청구항 8

제2항에 있어서, 세포독성제는 항-미소관제, 백금 배위 칙물, 알킬화제, 항생제, 토포아이소미라아제 II 억제제, 항대사물질, 토포아이소미라아제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사제, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 타이로신 키나아제 혈관형성 억제제, 면역치료제, 아포톱시스 촉진제, LDH-A의 억제제, 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 시그널링 억제제, HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제, 및 암 대사의 억제제로부터 선택되는 용도.

## 청구항 9

제4항에 있어서, 화학요법제는 EGFR의 길항제인 용도.

## 청구항 10

제9항에 있어서, EGFR의 길항제는 N-(3-에틴일페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (예로서, 에를로티닙)인 용도.

## 청구항 11

제4항에 있어서, 화학요법제는 RAF 억제제인 용도.

## 청구항 12

제11항에 있어서, RAF 억제제는 BRAF 및/또는 CRAF 억제제인 용도.

## 청구항 13

제11항에 있어서, RAF 억제제는 베무라페닙인 용도.

## 청구항 14

제4항에 있어서, 화학요법제는 PI3K 억제제인 용도.

## 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 장애는 폐암, 흑색종, 결장직장 암, 췌장암, 또는 유방암인 용도.

## 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 4, 5, 6, 7, 또는 8 원 카보사이클릴을 형성하는 용도.

## 청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클릴, 할로,  $-CN$ 이고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬 또는 카보사이클릴은 카보사이클릴, 할로,  $-CN$ , 및  $-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, 메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 사이아노이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 5 원 카보사이클릴을 형성하는 용도.

## 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,

$-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 아릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬은  $-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 H, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 하이드록시메틸, 또는 페닐이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 5 원 카보사이클릴을 형성하는 용도.

### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 는 H인 용도.

### 청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 는  $C_{1-3}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 3-6 원 헤테로사이클릴, 할로, 하이드록실,  $-OR^f$ ,  $-SH$ ,  $-SR^f$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-CN$ , 또는  $-NO_2$ 인 용도.

### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $R^4$ 로 치환되고 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 5 또는 6 원 모노사이클릭 헤테로아릴 고리인 용도.

### 청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는  $R^4$ 로 치환되고 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 9 또는 10 원 바이사이클릭 헤�테로아릴 고리인 용도.

### 청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 포함하며  $R^4$ 로 치환되고 또

한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리인 용도.

### 청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1, 2, 3, 또는 4개의 질소 원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1 개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 32

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤�테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 33

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤�테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리이고, 상기 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리는  $R^4$ 로 치환되고 상기 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐, 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

### 청구항 35

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 피라졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되며 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 36

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 이미다졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되며 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 37

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 옥사다이아졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되며 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 38

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A는 아이소옥사졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되며 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^g$ ,  $-CO_2R^g$ , 또는  $-C(O)N(R^g)_2$ 이고, 여기서  $R^4$ 의 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되는 용도.

## 청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴인 용도.

## 청구항 41

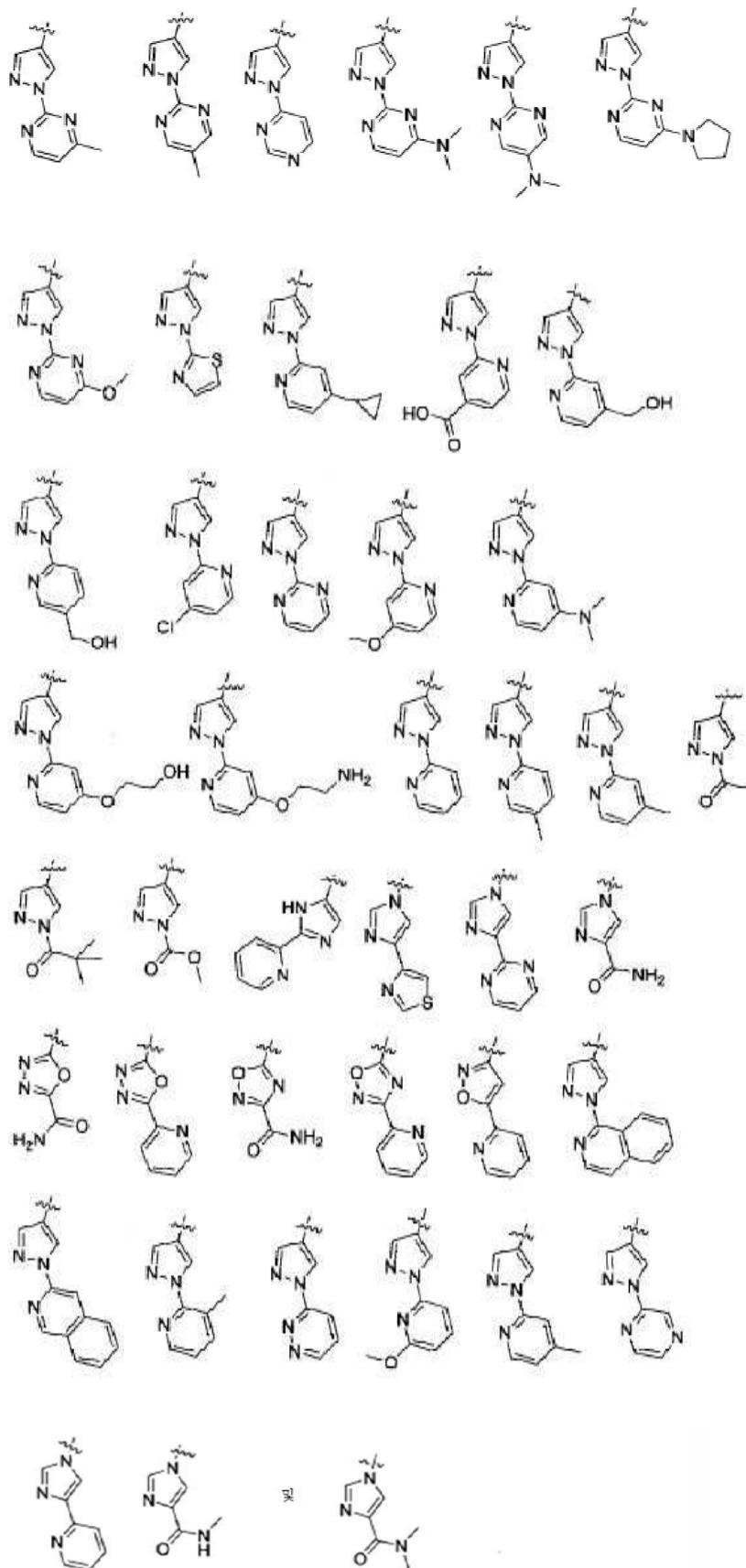
제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-O-R^v$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ , 및  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 헤�테로아릴인 용도.

## 청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 피리미딘, 싸이아졸, 피리딘, 아이소퀴놀린, 또는 피리다진 고리이고, 상기 고리는  $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ , 및  $-C(O)-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 용도.

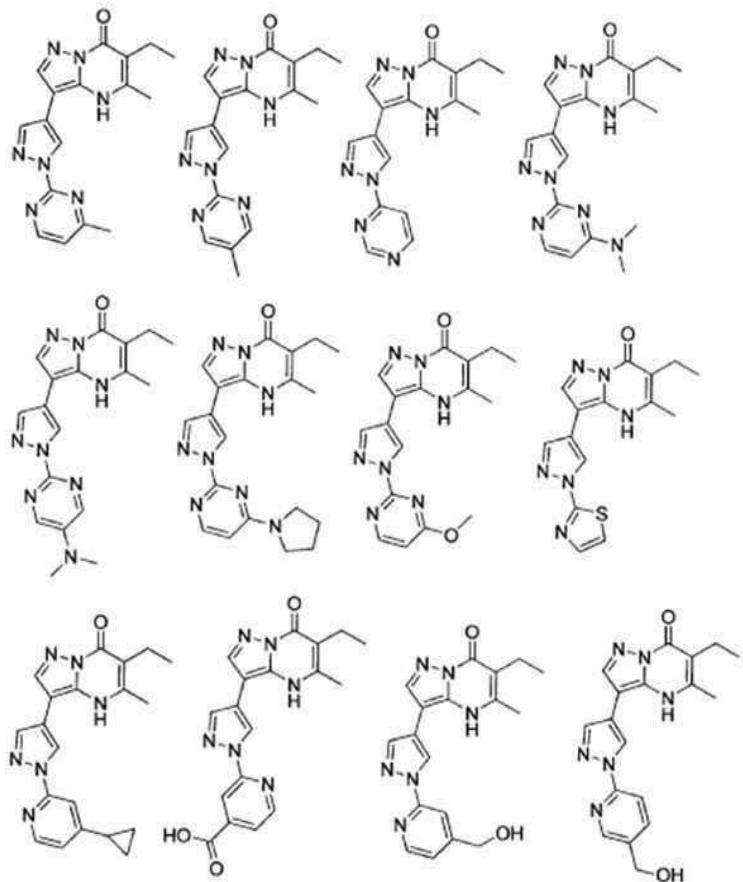
## 청구항 43

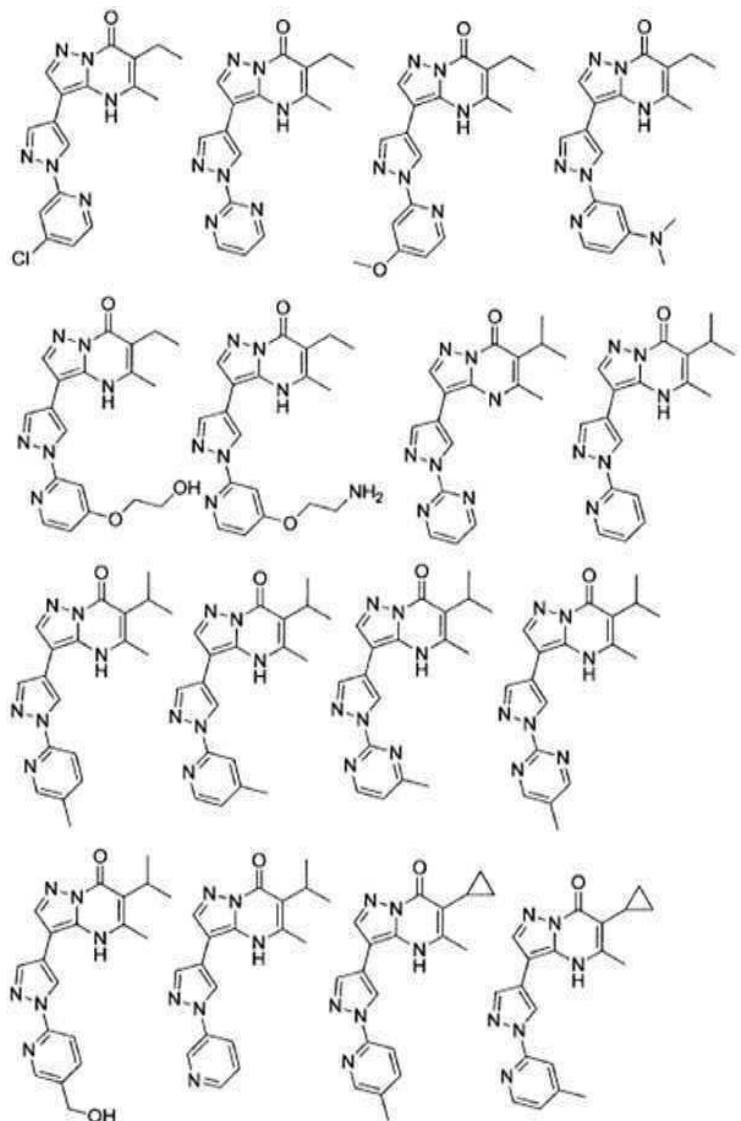
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 함께 취해지는  $-A-R^4$ 는 다음으로부터 선택되는 용도:

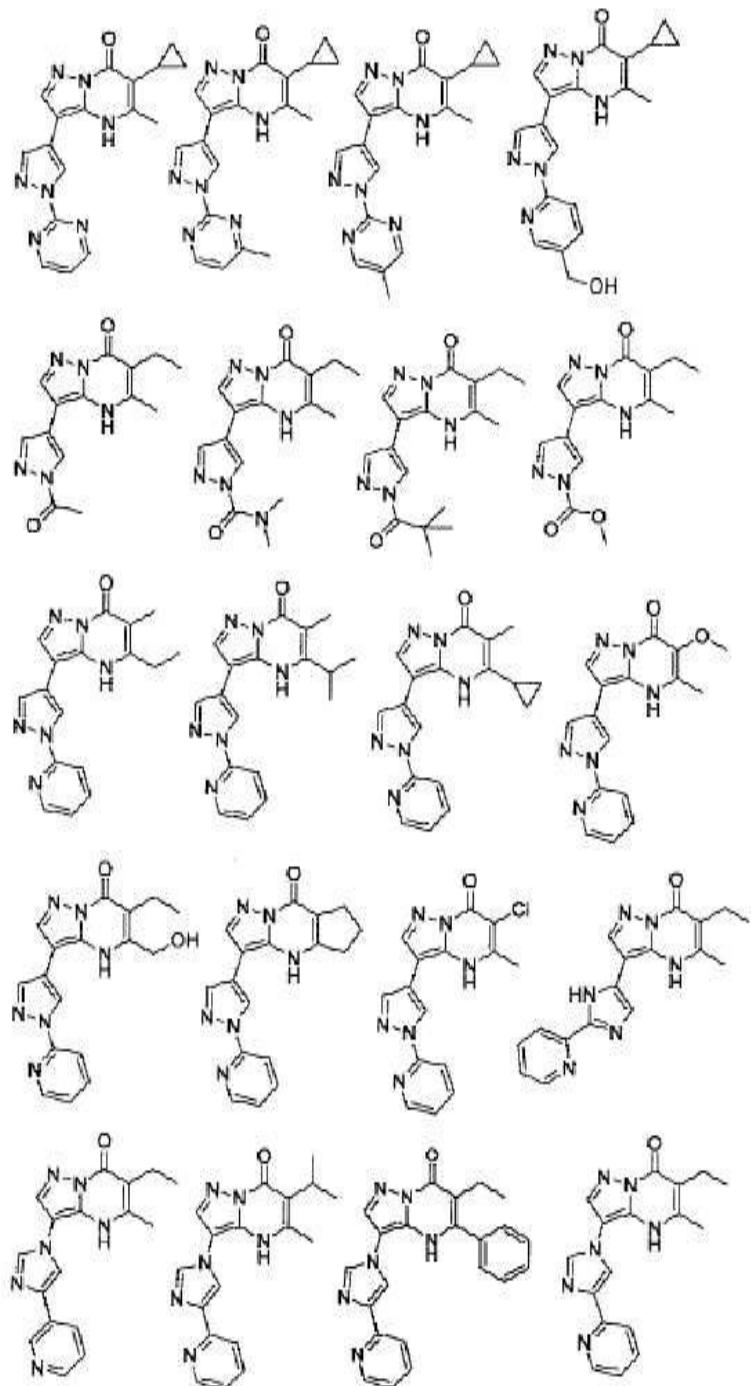


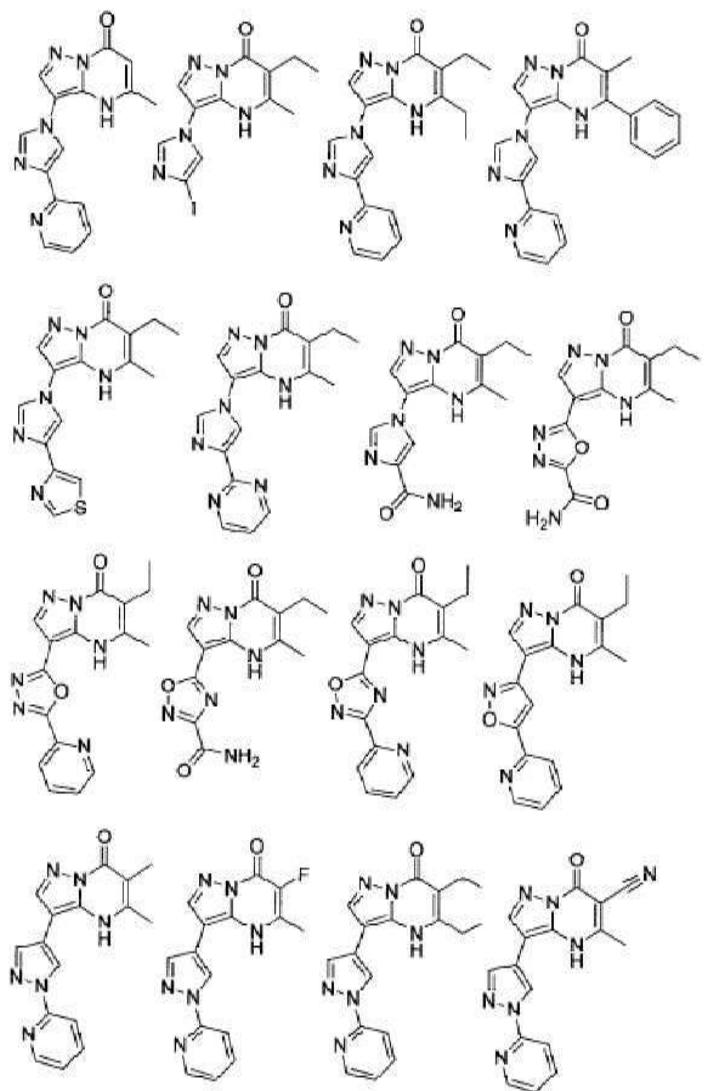
## 청구항 44

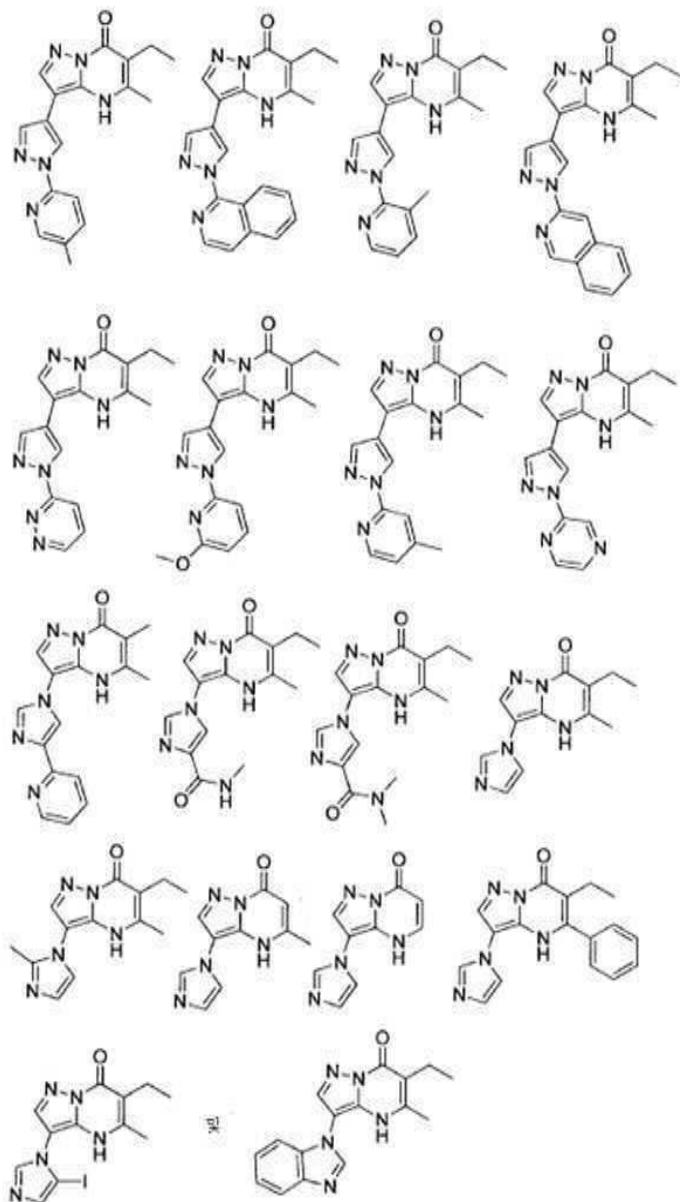
제1항에 있어서, 화합물은 다음으로부터 선택되는 용도:











및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 단:

$-A-R^4$ 가 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피페리디노-3-피리딜, 4-하이드록시-3-피리딜, 4-메톡시-3-피리딜, 4-모르폴리노-3-피리딜, 4-피롤리디노-3-피리딜, 6-플루오로-2-피리딜이고,  $R^3$ 가 수소, 메틸, 에틸, 또는 메톡시인 경우,  $R^1$ 은 H가 아님; 및

$-A-R^4$ 가 2-싸이엔일이고  $R^3$ 가 트리플루오로메틸인 경우,  $R^1$ 은 H가 아님; 및

$R^1$  및  $R^2$ 가 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 5 원 카보사이클릴을 형성하고  $-A-R^4$ 가 1-나프틸인 경우,  $R^3$ 는 메틸이 아님;

$R^1$ 이 2-하이드록시에틸이고,  $R^2$ 가 메틸이고,  $R^3$ 가 메틸인 경우,  $-A-R^4$ 는 6-( $N,N$ -다이메틸아미노)-4-메틸-3-피리딜이 아님; 및

$R^1$ 이 3-싸이엔일이고,  $R^2$ 가 수소이고,  $R^3$ 가 수소인 경우,  $-A-R^4$ 는 2-페리딜 또는 3-페리딜이 아님; 및

$R^1$ 이 수소,  $R^2$ 가 3-나이트로페닐 또는 2, 3, 4, 5-테트라플루오로페닐이고,  $R^3$ 가 트리플루오로메틸인 경우,  $-A-R^4$ 는 2-싸이엔일이 아님; 및

$R^3$ 가 메틸싸이오인 경우  $-A-R^4$ 는 4-싸이오메틸, 4-클로로페닐, 페닐, 3,4-메틸렌다이옥시페닐, 또는 2-싸이엔일로 치환된 1,2,4-옥사다이아졸-5-일이 아님; 및

$R^2$ 가 H이고,  $R^3$ 가 H이고,  $-A-R^4$ 가 3-싸이엔일인 경우,  $R^1$ 는 페닐, 3-싸이엔일, 2-싸이엔일, 1H-페라졸-3-일, 1-메틸-1H-페라졸-3-일, 1-메틸-1H-페라졸-5-일, 1-에틸-1H-페라졸-3-일, 또는 1-에틸-1H-페라졸-5-일이 아님.

#### 청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 보조제, 담체, 또는 비허클을 포함하는 조성물.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 추가적인 치료제와 조합된 조성물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 추가적인 치료제는 화학요법제인 조성물.

#### 청구항 49

개체에서의 세포독성제를 포함하는 암 치료의 효능을 증가시키는 방법, 상기 방법은 개체에게 (a) 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 유효량의 세포독성제를 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 50

세포독성제에 대한 내성이 발달할 증가된 가능성을 가지는 암에 걸린 개체를 치료하는 방법, 상기 방법은 개체에게 (a) 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 유효량의 세포독성제를 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 51

개체에서의 암을 치료하는 방법, 상기 방법은 개체에게 (a) 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 세포독성제를 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제의 각각의 양은 암 민감성의 기간을 증가시키고 및/또는 세포독성제에 대한 세포 내성의 발달을 지연시키는데 효과적인 방법.

#### 청구항 53

개체에서의 세포독성제를 포함하는 암 치료의 효능을 증가시키는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 54

개체에서의 암을 치료하는 방법, 여기서 암 치료는 개체에게 (a) 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 세포독성제를 투여하는 것을 포함하며, 암 치료는 표준 치료와 비교하여 증가된 효능을 가지며, 유효량의 세포독성제를 제1항 내지 제

45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 (부재 하에) 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 55

개체에서의 세포독성제에 암 내성의 발달을 지연 및/또는 예방하는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 56

암에 걸린 개체에서의 세포독성제에 대한 민감성을 증가시키는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 57

암에 걸린 개체에서의 암 요법제 민감성의 기간을 연장하는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 58

암에 걸린 개체에서의 암 요법에 대한 반응의 지속을 연장시키는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

#### 청구항 59

제52항, 제53항, 제55항, 및 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 개체에게 유효량의 세포독성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 60

제49항 내지 제56항 또는 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 세포독성제는 화학요법제인 방법.

#### 청구항 61

제60항에 있어서, 화학요법제는 탁산인 방법.

#### 청구항 62

제61항에 있어서, 탁산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀인 방법.

#### 청구항 63

제60항에 있어서, 화학요법제는 백금 제제인 방법.

#### 청구항 64

제49항 내지 제56항 또는 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 세포독성제는 항-미소관제, 백금 배위 촉물, 알킬화제, 항생제, 토포아이소머라아제 II 억제제, 항대사물질, 토포아이소머라아제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사제, 신호 전달 경로 억제제, 비-수용체 타이로신 키나아제 혈관형성 억제제, 면역치료제, 아포톱시스 촉진제, LDH-A의 억제제; 지방산 생합성의 억제제, 세포 주기 시그널링 억제제, HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제, 및 암 대사의 억제제로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 65

제60항에 있어서, 화학요법제는 EGFR의 길항제인 방법.

**청구항 66**

제65항에 있어서, EGFR의 길항제는 N-(3-에틴일페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (예로서, 에를로티닙)인 방법.

**청구항 67**

제60항에 있어서, 화학요법제는 RAF 억제제인 방법.

**청구항 68**

제67항에 있어서, RAF 억제제는 BRAF 및/또는 CRAF 억제제인 방법.

**청구항 69**

제67항에 있어서, RAF 억제제는 베무라페닙인 방법.

**청구항 70**

제60항에 있어서, 화학요법제는 PI3K 억제제인 방법.

**청구항 71**

개체에서의 증식성 장애를 치료하는 방법, 상기 방법은 개체에게 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함.

**청구항 72**

제49항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 폐암, 흑색종, 결장직장 암, 췌장암, 및/또는 유방암인 방법.

**청구항 73**

제71항에 있어서, 증식성 장애는 폐암, 흑색종, 결장직장 암, 췌장암, 및/또는 유방암인 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

관련 출원의 상호 참조

[0002]

본 발명은 2013년 9월 5일자 미국 출원 제61/874,310호의 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다.

[0003]

발명의 기술 분야

[0004]

본 발명은 히스톤 탈메틸효소, 예컨대 KDM5의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다

**배경 기술**

[0005]

인간 게놈의 30억개의 뉴클레오타이드를 세포의 핵 안으로 넣는 것은 엄청난 압축을 필요로 한다. 이러한 위업을 달성하기 위해, 인간의 염색체 내의 DNA는 히스톤이라 불리는 단백질의 스팔(spool)을 둘둘 감아 염색질로서 공지된 밀집된 단백질/DNA 고분자를 형성한다. 패키징 모듈로서만 역할을 한다기보다, 염색질 주형은 후생유전적 조절로 불리는 새롭게 인식되고 근본적으로 중요한 세트의 유전자 제어 기전의 기반을 형성한다. 히스톤 및 DNA에 광범위의 특정 화학적 변형을 부여함으로써, 후생유전적 조절물질은 인간의 게놈의 구조, 기능, 및 접근성을 조절하고, 이로써 유전자 발현에 상당한 영향을 미친다. 최근 수백개의 후생유전적 효과기가 확인되었고, 이들 중 상당수는 염색질-결합 또는 염색질-변형 효소이다. 유의미하게, 이러한 효소의 수를 증가시키는 것이 암과 같은 다양한 장애에 연관되어 있다. 따라서, 이러한 새로운 유전자 조절 효소의 클래스에 대한 치료제가 인간 질환의 치료에 새로운 접근법일 것이다.

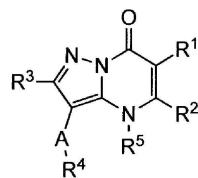
[0006]

또한, 암 약물에 대한 상대적으로 빠른 내성의 취득은 여전히 성공적인 암 요법에 대한 핵심 장애물이다. 그러한 약물 내성에 대해 분자적 기초를 설명하고자 하는 실질적인 노력이 약물 유출, 표적의 약물 결합-결핍된 돌연변이체의 취득, 대안적인 생존 경로들의 개입 및 후생유전적 변이를 포함하는, 다양한 기전을 밝혀내었다. 드문, 확률적, 내성-부여 유전적 변이가 약물 치료 동안 선택된 종양 세포 집단 내에서 확인되어 왔다. Sharma *et al*, *Cell* 141(1):69-80 (2010)을 참조한다. 허스톤 탈메틸효소의 KDM5/JARID1 패밀리는 암 내성에서 역할을 하는 것으로 확인되었다. 인간에서 탈메틸효소 KDM5/JARID1 패밀리는 4개의 멤버, KDM5A, KDM5B, KDM5C 및 KDM5D를 포함한다. KDM5 패밀리 멤버는 5개의 보존된 도메인을 포함한다: JmjN, ARID, JmjC, PHD 및 C<sub>5</sub>HC<sub>2</sub> 아연 평거. KDM5A, KDM5B, KDM5C 및 KDM5D의 아미노산 서열은 공지되어 있고 공개적으로 이용가능하며, 예로서, UniProtKB/Swiss-Prot (예로서, KDM5A (예로서, P29375-1 및 P29375-2), KDM5B (예로서, Q9UGL1-1 및 Q9UGL1-2), KDM5C (예로서, P41229-1, P41229-2, P41229-3 및 P41229-4) 및 KDM5D (예로서, Q9BY66-1, Q9BY66-2 및 Q9BY66-3)을 참조한다. 현재 과증식성 질환을 치료하고, 약물 내성을 예방하기 위해 및/또는, 다른 암 치료 (예로서 표적화된 요법, 화학요법, 및 방사선요법)에 대한 효능을 개선하기 위해 KDM5 탈메틸효소를 억제하는 화합물이 필요하다.

### 발명의 내용

[0007]

하나의 양태는 중식성 장애 (예로서 암)의 예방 또는 치료적 처치를 위한 화학식 (I)의 화합물:



[0008]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함하며, 여기서:

[0010]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알켄일, C<sub>2-12</sub>알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>a</sup>, -C(O)C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>a</sup>, -C(S)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(=N(R<sup>a</sup>))N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>a</sup>, -C(=N(R<sup>a</sup>))N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 또는 -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 각각의 C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알켄일, C<sub>2-12</sub>알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 하나 이상의 기 R<sup>x</sup>로 선택적으로 치환되고; 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 H가 아니거나; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 4, 5, 6, 7, 또는 8 원 카보사이클릴을 형성하며, 상기 카보사이클릴은 하나 이상의 기 R<sup>x</sup>로 선택적으로 치환됨;

[0011]

R<sup>3</sup>는 H, C<sub>1-6</sub>알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 3-6 원 헤테로사이클릴, 할로, -OR<sup>f</sup>, -SR<sup>f</sup>, -N(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>, -CN, 또는 -NO<sub>2</sub>이고, 여기서 상기 알킬, 카보사이클릴 및 헤�테로사이클릴은 옥소, 할로, C<sub>1-3</sub>알콕시 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨;

[0012]

R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알켄일, C<sub>2-12</sub>알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로, -OR<sup>g</sup>, -SR<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>g</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -C(O)N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>g</sup>, -C(O)C(O)R<sup>g</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>g</sup>, -C(S)N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)OR<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>g</sup>)N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>g</sup>)C(=N(R<sup>g</sup>))N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -C(=N)N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>g</sup>, -C(=N(R<sup>g</sup>))N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>g</sup>, 또는 -OC(O)N(R<sup>g</sup>)<sub>2</sub>이고, 여기서 R<sup>4</sup>의 각각의 C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알켄일, C<sub>2-12</sub>알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기 R<sup>x</sup>로 선택적으로 치환됨;

- [0013]  $R^5$ 는 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 옥소,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{1-12}$ 할로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^mR^m$ ,  $-OR^m$ ,  $-C(=O)OR^m$ , 및  $-OC(=O)R^m$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는  $R^5$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 헤테로사이클릴을 형성함;
- [0014] 각각의  $R^a$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;
- [0015] 각각의  $R^f$ 는 H,  $C_{1-3}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 및 3-6 원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 두 개의  $R^f$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;
- [0016] 각각의  $R^g$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^g$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;
- [0017] 각각의  $R^m$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택된, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 또는 벤질 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^yR^z$ , 및  $-OR^w$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^m$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;
- [0018] A는  $R^4$ 로 치환되고, 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 고리임;
- [0019] 각각의  $R^t$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^t$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;
- [0020] 각각의  $R^v$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실, 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^v$ 는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 옥소, 할로 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성함;
- [0021] 각각의  $R^w$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택됨;
- [0022] 각각의  $R^x$ 는 옥소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^y)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-S-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-O-C(O)-O-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,

$-C(O)-O-R^v$ ,  $-S(O)-R^v$ ,  $-S(O)_2-R^v$ ,  $-O-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ ,  $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ , 및  $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알린일,  $C_{1-6}$ 할로알킬 및 카보사이클릴은 옥소, 할로,  $-NO_2$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-S-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-O-R^v$ ,  $-S(O)-R^v$ ,  $-S(O)_2-R^v$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^v)_2$ ,  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ ,  $-N(R^v)-S(O)-R^v-N(R^v)-S(O)_2-R^v$  그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨; 및

[0023] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는  $H$ ,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^y$  및  $R^z$ 는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 헤테로사이클릴을 형성함.

[0024] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 보조제, 담체, 또는 비히클을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0025] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 화합물 및 조성물을 포함한다. 그러한 질환, 장애, 또는 병태는 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다.

[0026] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염을 포함한다.

[0027] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0028] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0029] 또 다른 양태는 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.

[0030] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.

[0031] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료를 위한 약품의 제조에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료를 위한 약품의 제조에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.

[0032] 또 다른 양태는 암 요법제를 포함하는 암 치료의 효능을 증가시키는 방법을 포함하며, 상기 방법은 환자에게 (a) 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 유효량의 암 요법제를 투여하는 것을 포함한다.

[0033] 또 다른 양태는 암 요법제에 대한 내성이 발달할 증가된 가능성을 가지는 암에 걸린 개체를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 (a) 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 유효량의 암 요법제를 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 또 다른 양태는 KDM5과 같은 히스톤 탈메틸효소의 연구, 그러한 히스톤 탈메틸효소에 의해 매개된 세포내 신호 전달 경로의 연구, 및 이들 탈메틸효소의 조절 물질의 비교 평가를 위한 화합물을 포함한다.

[0035] 또 다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 공정을 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 화합물 및 정의

[0036] 정의 및 용어들은 이하에 더욱 자세히 기재된다. 화학 원소는 CAS version, *Handbook of Chemistry and*

Physics, 75<sup>th</sup> Ed의 원소 주기율표에 따라 확인된다.

[0038] 달리 언급되지 않으면, 화학식 I의 화합물은 주어진 구조의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하(또는 형태) 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 각각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 위치 배열, Z 및 E 이중결합 이성질체, Z 및 E 회전 배열 이성질체, 단일 입체화학적 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하 (또는 형태) 혼합물이 포함된다. 달리 언급되지 않으면, 본 명세서에 묘사된 구조의 모든 토토며 형태는 포함된다. 게다가, 달리 언급되지 않으면, 본 명세서에 묘사된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소로 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 여기서 하나 이상의, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소, <sup>13</sup>C- 또는 <sup>14</sup>C 탄소에 의한 탄소, <sup>15</sup>N 질소에 의한, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S 또는 <sup>36</sup>S 황에 의한 황, <sup>17</sup>O 또는 <sup>18</sup>O 산소에 의한 또는 산소의 독립적인 재배치 또는 풍부가 포함된다. 그러한 화합물은, 예를 들어, 분석 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서, 또는 치료제로서 유용하다.

[0039] 특정 거울상이성질체가 기재된 경우, 특정 구체예에서 실질적으로 유리된 상응하는 거울상이성질체가 제공될 수 있고, 또한 "광학적으로 농축된"으로서 지칭될 수 있다. 본 명세서에서 사용 시, "광학적으로-농축된"은 거울상 이성질체의 혼합물은 상당히 더 큰 비율의 한 거울상이성질체로 만들어질 수 있음을 의미하고, 거울상이성질체 과잉률 (ee %)에 의해 기재될 수 있다. 특정 구체예에서, 거울상 이성질체의 혼합물은 적어도 약 90중량%의 주어진 거울상 이성질체 (약 90% ee)로 구성된다. 다른 구체예에서, 거울상 이성질체의 혼합물은 적어도 약 95%, 98% 또는 99중량%의 주어진 거울상 이성질체 (약 95%, 98% 또는 99% ee)로 구성된다. 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있고, 상기 방법은 하나의 입체 이성질체가 다른 입체 이성질체보다 더욱 가용성인 용매로부터의 재결정, 카이랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC), 카이랄 염의 형성 및 결정화를 포함하며, 이는 이는 임의의 상기 방법에 의해 분리되거나, 비대칭 합성에 의해 제조되고 선택적으로 더욱 농축된다. 예를 들어, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참조한다.

[0040] 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소가 아닌 원자, 예를 들어, 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 실리콘으로부터 독립적으로 선택된 임의의 원자(임의의 산화된 형태의 질소, 황, 인 또는 실리콘; 및 사원화된 형태의 임의의 질소를 포함)를 의미한다.

[0041] 용어 "할로" 및 "할로겐"은 본 명세서에서 사용 시 플루오린 (플루오로, -F), 클로린 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 및 아이오딘(아이오도, -I)으로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0042] 용어 "불포화된"은, 본 명세서에서 사용 시, 모이어티가 불포화의 하나 이상의 단위를 가지는 것을 의미한다.

[0043] 용어 "카보사이클릴"은 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 부분으로서 사용되며, 3 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 하나의 구체예에서, 카보사이클릴은 3 내지 12개의 탄소 원자 (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 카보사이클릴은 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>를 포함한다. 다른 구체예에서, 카보사이클릴은, 모노사이클로서, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 카보사이클릴은, 바이사이클로서, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 카보사이클릴은, 스파이로시스템으로서, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>를 포함한다. 모노사이클릭 카보사이클릴의 예로는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로-1-엔일, 1-사이클로-2-엔일, 1-사이클로-3-엔일, 사이클로헥실, 퍼듀테롭사이클로헥실, 1-사이클로-1-엔일, 1-사이클로-2-엔일, 1-사이클로-3-엔일, 사이클로헥사디엔일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 페닐, 및 사이클로도데실을 포함하고; 7 내지 12개의 고리 원자를 가지는 바이사이클릭 카보사이클릴은 [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리 시스템, 예를 들어 바이사이클로[2.2.1]헵테인, 바이사이클로[2.2.2]옥테인, 나프탈렌, 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함하고; 스파이로 카보사이클릴은 스파이로[2.2]펜테인, 스파이로[2.3]헥세인, 스파이로[2.4]헵테인, 스파이로[2.5]옥테인 및 스파이로[4.5]데케인을 포함하고, 상기 각각은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 기로 독립적으로 선택적으로 치환된다. 용어 카보사이클릴은 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴 고리 시스템을 포함한다.

[0044] 용어 "알킬"은 본 명세서에서 사용 시, 포화된 선형 또는 분지된-사슬 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 하나의

구체예에서, 알킬 라디칼은 1 내지 18개의 탄소 원자 ( $C_1-C_{18}$ )이다. 다른 구체예에서, 알킬 라디칼은  $C_0-C_6$ ,  $C_0-C_5$ ,  $C_0-C_3$ ,  $C_1-C_{12}$ ,  $C_1-C_{10}$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_5$ ,  $C_1-C_4$  또는  $C_1-C_3$ 이다.  $C_0$  알킬은 결합을 지칭한다. 알킬 기의 예로는 메틸 (Me,  $-CH_3$ ), 에틸 (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-뷰틸 (n-Bu, n-뷰틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-뷰틸,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-뷰틸 (s-Bu, s-뷰틸,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-뷰틸,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-펜틸 (n-펜틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-2-뷰틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-뷰틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-1-뷰틸 ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-메틸-1-뷰틸 ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-헥실 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-헥실 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-헥실 ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-메틸-2-펜틸 ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-메틸-2-펜틸 ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-3-펜틸 ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-3-펜틸 ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-다이메틸-2-뷰틸 ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-다이메틸-2-뷰틸 ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 햅틸, 옥틸, 노닐, 텐데실 및 도데실을 포함한다.

[0045]

용어 "알켄일"은 본 명세서에서 사용 시, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 선형 또는 분지된 사슬 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알켄일은 "시스" 및 "트랜스" 배향을 가지거나, 대안적으로, "E" 및 "Z" 배향을 가지는 라디칼을 포함한다. 한 예에서, 알켄일 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자 ( $C_2-C_{18}$ )이다. 다른 예에서, 알켄일 라디칼은  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_{10}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  또는  $C_2-C_3$ 이다. 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에텐일 또는 바이닐 ( $-CH=CH_2$ ), 프로프-1-엔일 ( $-CH=CHCH_3$ ), 프로프-2-엔일 ( $-CH_2CH=CH_2$ ), 2-메틸-1-엔일, 뷰트-1-엔일, 뷰트-2-엔일, 뷰트-3-엔일, 뷰타-1,3-다이엔일, 2-메틸-1,3-다이엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-다이엔일을 포함한다.

[0046]

용어 "알킨일"은 본 명세서에서 사용 시, 적어도 하나의 탄소-탄소, 삼중 결합을 가지는 선형 또는 분지된 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 한 예에서, 알킨일 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자 ( $C_2-C_{18}$ )이다. 다른 예에서, 알킨일 라디칼은  $C_2-C_{12}$ ,  $C_2-C_{10}$ ,  $C_2-C_8$ ,  $C_2-C_6$  또는  $C_2-C_3$ 이다. 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 에틴일 ( $-C\equiv CH$ ), 프로프-1-인일 ( $-C\equiv CCH_3$ ), 프로프-2-인일 (프로파질,  $-CH_2C\equiv CH$ ), 뷰트-1-인일, 뷰트-2-인일 및 뷰트-3-인일을 포함한다.

[0047]

용어 "알콕시"는 화학식  $-OR$ 로 표시되는 선형 또는 분지된 1가 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 카보사이클릴이다. 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로프, 아이소프로포시, 모노-, 다이- 및 트리-플루오로메톡시 및 사이클로프로포시를 포함한다.

[0048]

용어 "할로알킬"은 본 명세서에서 사용 시, 알킬 본 명세서에 정의된 바와 같이 하나 이상 (예로서 1, 2, 3, 또는 4) 할로 기로 치환된 알킬을 지칭한다.

[0049]

용어 "아릴"은 단독으로 또는 "아릴알킬", "아릴알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 부분으로서 사용되고, 접합된 고리를 포함하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭, 탄소 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 하나의 구체예에서, 아릴은 6-18개의 탄소 원자를 가지는 기를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 아릴은 6-10개의 탄소 원자를 가지는 기를 포함한다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프틸, 안트라, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 1H-인덴일, 2,3-다이하이드로-1H-인덴일, 등을 포함하며, 이는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있거나 독립적으로 치환될 수 있다. 특정 아릴은 페닐이다. 또 다른 구체예에서 아릴은 하나 이상 카보사이클릭 고리, 예컨대 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸, 등에 접합된 아릴 고리를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 방향족 고리 상에 있다.

[0050]

용어 "헵테로아릴"은 단독으로 또는 더 큰 모이어티 예로서, "헵테로아릴알킬", 또는 "헵테로아릴알콕시"의 부분으로서 사용되고, 5 내지 14개의 고리 원자를 가지는 모노사이클릭, 바이사이클릭 뿐만 아니라 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고 적어도 하나의 헵테로원자를 포함한다. 하나의 구체예에서, 헵테로아릴은 4-6 원 모노사이클릭 방향족 기를 포함하고, 여기서 하나 이상 고리 원자는 독립적으로 선택적으로 치환된 질소, 황 또는 산소이다. 또 다른 구체예에서, 헵테로아릴은 5-6 원 모노사이클릭 방향족 기를 포함하고, 여기서 하나 이상 고리 원자는 독립적으로 선택적으로 치환된 질소, 황 또는 산소이다. 헵테로아

릴 기의 예로는 싸이엔일, 퓨릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 트리아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 테트라졸릴, 싸이아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 테트라니질, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐, 이미다졸[1,2-a]피리미디닐, 퓨리닐, 벤족사졸릴, 벤조퓨릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조싸이아다이아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 1,3-싸이아-2-일, 1,3,4-트리아졸-5-일, 1,3-옥사-2-일, 1,3,4-옥사다이아졸-5-일, 1,2,4-옥사다이아졸-5-일, 1,3,4-싸이아다이아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 및 피리드-2-일 N-옥사이드를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 또한 헤테로아릴기가 하나 이상 아릴, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴 고리에 접합된 기를 포함하고, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로아릴 고리 상에 있다. 비제한적인 예로는 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조싸이엔일, 벤조퓨라닐, 다이벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 시놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노싸이아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노-, 바이- 또는 트리-사이클릭일 수 있다.

[0051]

본 명세서에서 사용 시, 용어 "헤테로사이클릴"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 "카보사이클릴"을 지칭하며, 여기서 하나 이상 (예로서 1, 2, 3, 또는 4) 탄소 원자가 헤테로원자 (예로서 0, N, 또는 S)로 대체되어 있다. 헤�테로사이클릴은 본 명세서에 정의된 것들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0052]

한 예에서, 헤�테로사이클릴은 3-12개의 고리 원자를 포함하고 모노사이클, 바이사이클, 트리사이클 및 스파이로고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 원자는 탄소이고, 1 내지 5개의 고리 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤�테로원자이며, 이는 하나 이상의 기로 독립적으로 선택적으로 치환된다. 한 예에서, 헤�테로사이클릴은 1 내지 4개의 헤�테로원자를 포함한다. 또 다른 예에서, 헤�테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로원자를 가지는 3- 내지 7-원 모노사이클을 포함한다. 또 다른 예에서, 헤�테로사이클릴은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 하나 이상의 헤�테로원자를 가지는 4- 내지 6-원 모노사이클을 포함한다. 또 다른 예에서, 헤�테로사이클릴은 3-원 모노사이클을 포함한다. 또 다른 예에서, 헤�테로사이클릴은 4-원 모노사이클을 포함한다. 또 다른 예에서, 헤�테로사이클릴은 5-6 원 모노사이클을 포함한다. 한 예에서, 헤�테로사이클릴 기는 0 내지 3개의 이중 결합을 포함한다. 임의의 질소 또는 황 헤�테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고 (예로서, NO, SO, SO<sub>2</sub>), 임의의 질소 헤�테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다 (예로서, [NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, [NR<sub>4</sub>]<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>). 예시적인 헤테로사이클릴은 옥시라닐, 아지리디닐, 티라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-다이티에타닐, 1,3-다이티에타닐, 피롤리디닐, 다이하이드로-1H-피롤릴, 다이하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 다이하이드로싸이엔일, 테트라하이드로싸이엔일, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 싸이오모르폴리닐, 1,1-다이옥소-싸이오모르폴리닐, 다이하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 헥사하이드로싸이오피라닐, 헥사하이드로피리미디닐, 옥사지나닐, 싸이아지나닐, 싸이옥사닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 옥사제파닐, 다이아제파닐, 1,4-다이아제파닐, 다이아제파닐, 싸이아제파닐, 싸이아제파닐, 테트라하이드로싸이오피라닐, 옥사졸리디닐, 싸이아졸리디닐, 아이소싸이아졸리디닐, 1,1-다이옥소아이소싸이아졸리디노닐, 옥사졸리디노닐, 이미다졸리디노닐, 4,5,6,7-테트라하이드로[2H]인다졸릴, 테트라하이드로벤조이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]이미다졸릴, 1,6-다이하이드로이미다졸[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리디닐, 싸이아지닐, 옥사지닐, 싸이아다이아지닐, 옥사다이아지닐, 다이싸이아지닐, 다이옥사지닐, 옥사싸이아지닐, 싸이아트리아지닐, 옥사트리아지닐, 다이싸이아다이아지닐, 이미다졸리닐, 다이하이드로피리미딜, 테트라하이드로피리미딜, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 싸이아피라닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 다이옥사닐, 1,3-다이옥소라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 다이싸이아닐, 다이싸이오라닐, 피리미디노닐, 피리미딘다이오닐, 피리미딘-2,4-다이오닐, 피페라진다이오닐, 피페라진다이오닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3,6-바이아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐, 2-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 8-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐, 7-옥사바이사이클로[2.2.1]헵테인, 아자스파이로[3.5]노나닐, 아자스파이로[2.5]옥타닐, 아자스파이로[4.5]데카닐, 1-아자스파이로[4.5]데케인-2-오닐, 아자스파이로[5.5]운데카닐, 테트라하이드로인돌릴, 옥타하이드로인돌릴, 테트라하이드로아이소인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 1,1-다이옥소헥사하이드로싸이오피라닐을 포함한다. 황 또는 산소 원자와 1 내지 3개의 질소 원소를 포함하는 5-원 헤테로사이클릴의 예로는 싸이아졸-2-일 및 싸이아졸-2-일 N-옥사이드를 포함하는 싸이아졸릴, 1,3,4-싸이아다이아졸-5-일 및 1,2,4-싸이아다이아졸-5-일을 포함하는 싸이아다이아졸릴, 옥사졸릴, 예를 들어 옥사졸-2-일, 및 옥사

다이아졸릴, 예컨대 1,3,4-옥사다이아졸-5-일, 및 1,2,4-옥사다이아졸-5-일이다. 2 내지 4개의 질소 원소를 포함하는 5-원 고리 헤테로사이클릴의 예로는 이미다졸릴, 예컨대 이미다졸-2-일; 트리아졸릴, 예컨대 1,3,4-트리아졸-5-일; 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 및 테트라졸릴, 예컨대 1H-테트라졸-5-일을 포함한다. 예시적인 벤조-접합된 5-원 헤테로사이클릴은 벤조옥사졸-2-일, 벤즈싸이아졸-2-일 및 벤즈이미다졸-2-일이다. 예시적인 6-원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 질소 원소 및 선택적으로 황 또는 산소 원자를 포함하며, 예를 들어 피리딜, 예컨대 피리드-2-일, 피리드-3-일, 및 피리드-4-일; 피리미딜, 예컨대 피리미드-2-일 및 피리미드-4-일; 트리아지닐, 예컨대 1,3,4-트리아진-2-일 및 1,3,5-트리아진-4-일; 피리다지닐, 특히 피리다진-3-일, 및 피라지닐이다. 피리딘 N-옥사이드 및 피리다진 N-옥사이드 및 피리딜, 피리미드-2-일, 피리미드-4-일, 피리다지닐 및 1,3,4-트리아진-2-일 기가 헤테로사이클릴 기의 다른 예이다.

[0053] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "부분적으로 불포화된"은 고리 원자 사이에 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하지만, 고리 모이어티는 방향족은 아닌 고리 모이어티를 지칭한다.

[0054] 본 명세서에서 사용 시, 용어 "억제제"는 측정가능한 친화성 및 활성으로써 KDM5 효소에 결합하고 억제하는 화합물을 지칭한다. 특정 구체예에서, 억제제는 약 50  $\mu$ M 미만의, 약 1  $\mu$ M 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만의  $IC_{50}$  및/또는 결합 상수를 가진다.

[0055] 용어 "측정가능한 친화성" 및 "측정가능하게 억제한다"는 본 명세서에서 사용 시, (i) 화학식 I의 화합물 또는 이의 조성물 및 그러한 KDM5 효소를 포함하는 샘플파, (ii) 상기 화합물, 또는 이의 조성물의 존재하에서, 그러한 KDM5 효소를 포함하는 동등한 샘플 사이에서 활성의 측정가능한 감소를 지칭한다.

[0056] "약제학적으로 허용가능한 염"은 산 및 염기 부가 염 모두를 포함한다.

[0057] "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등으로 형성된 염들을 지칭하고, 유기산은 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로사이클릭, 카복시, 및 셀론 클래스로부터 선택되는, 예컨대 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피부르산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 퓨마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코브르산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리신산 등일 수 있다.

[0058] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 무기 염기 예컨대 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로부터 유도된 것을 포함한다. 특히 염기 부가 염은 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지의 염을 포함하고, 예컨대 아이소프로필, 트리메틸아민, 다이에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함한다. 특히 유기 비독성 염기는 아이소프로필, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0059] 용어 "토토며" 또는 "토토며 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 토토며 (양성자성 토토며로도 공지됨)는 예컨대 케토-엔올 및 이민-에나민 이성질체화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 토토며는 일부 결합 전자의 재편에 의한 상호전환을 포함한다.

[0060] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합 또는 복합체를 지칭한다. 용매의 예로는 물, 아이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0061] "치료적 유효량"은 (i) 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선하거나 제거하거나, (iii) 본 명세서에 기재된 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제시키고(즉, 어느 정도는 느리게 바람직하게는 중단시키고); 종양 전이를 억제시키고(즉, 어느 정도는 느리게 바람직하게는 중단시키고); 어느 정도는, 종양 성장을 억제시키고; 및/또는 어느 정도는 암과 관련된 하나

이상의 증상을 완화시킬 수 있다. 암 요법에 있어서, 효능은, 예를 들어, 질환 진행까지의 시간(TTP)을 평가하고 및/또는 반응 속도(RR)를 결정함으로써 측정될 수 있다. 면역학적 장애의 경우, 치료적 유효량은 알려지성 장애, 자가면역 및/또는 염증성 질환의 증상, 또는 급성 염증성 반응의 증상(예로서, 천식)을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양이다. 일부 구체예에서, 치료적 유효량은 약물 내성 또는 약물 내성 지속 암 세포의 활성 또는 수를 상당히 감소시키기에 충분한 본 명세서에 기재된 화학 물질의 양이다.

[0062] "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 변형)은 치료될 개체 또는 세포의 자연 경과를 변경하려는 시도로 임상적 개입을 지칭하며, 예방 동안 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 약화, 질환의 안정된(즉, 악화되지 않는) 상태, 전이 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 경감, 치료 및 회복 또는 개선된 예후를 수용하지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존 연장 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 I의 화합물을 질환 또는 장애의 발달을 지연시키거나 질환 또는 장애의 진행을 느리게 하기 위해 사용된다. 치료가 필요한 개체는 병태 또는 장애를 이미 가진 개체뿐만 아니라 병태 또는 장애를 가지기 쉬운 개체(예를 들어, 유전자 또는 단백질의 유전적 돌연변이 또는 비정상적 발현을 통해) 또는 병태 또는 장애가 예방될 개체를 포함한다.

#### 예시적인 유용물

[0064] 하나의 구체예에서 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염이 제공되며, 단:

[0065]  $-A-R^4$ 가 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피페리디노-3-피리딜, 4-하이드록시-3-피리딜, 4-메톡시-3-피리딜, 4-모르폴리노-3-피리딜, 4-파롤리디노-3-피리딜, 6-플루오로-2-피리딜이고,  $R^3$ 가 수소, 메틸, 에틸, 또는 메톡시인 경우,  $R^1$ 은 H가 아님;

[0066]  $-A-R^4$ 가 2-싸이엔일이고  $R^3$ 가 트리플루오로메틸인 경우,  $R^1$ 은 H가 아님;

[0067]  $R^1$  및  $R^2$ 가 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 5 원 카보사이클릴을 형성하고  $-A-R^4$ 가 1-나프틸인 경우,  $R^3$ 는 메틸이 아님;

[0068]  $R^1$ 이 2-하이드록시에틸이고,  $R^2$ 가 메틸이고,  $R^3$ 가 메틸인 경우,  $-A-R^4$ 는 6-(N,N-다이메틸아미노)-4-메틸-3-피리딜이 아님;

[0069]  $R^1$ 이 3-싸이엔일이고,  $R^2$ 가 수소이고,  $R^3$ 가 수소인 경우,  $-A-R^4$ 는 2-피리딜 또는 3-피리딜이 아님;

[0070]  $R^1$ 이 수소,  $R^2$ 가 3-나이트로페닐 또는 2, 3, 4, 5-테트라플루오로페닐이고,  $R^3$ 가 트리플루오로메틸인 경우,  $-A-R^4$ 는 2-싸이엔일이 아님;

[0071]  $R^3$ 가 메틸싸이오인 경우  $-A-R^4$ 는 4-메틸페닐, 4-클로로페닐, 페닐, 3,4-메틸렌다이옥시페닐, 또는 2-싸이엔일로 치환된 1,2,4-옥사다이아졸-5-일이 아님; 및

[0072]  $R^2$ 가 H이고,  $R^3$ 가 H이고,  $-A-R^4$ 가 3-싸이엔일인 경우,  $R^1$ 는 페닐, 3-싸이엔일, 2-싸이엔일, 1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 또는 1-에틸-1H-피라졸-5-일이 아니다.

[0073] 특정 구체예에서  $R^1$ 은 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C(=N)N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2O$ 고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킬, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상으로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0074] 특정 구체예에서  $R^1$ 은  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킬, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,

$-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C(=N)N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2O$ ]  
고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의  
기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0075] 특정 구체예에서  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 선택적으로 치환된 4, 5, 6, 7, 또는 8 원 카보  
사이클릴을 형성한다.

[0076] 특정 구체예에서  $R^1$ 은  $H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클릴, 할로, 또는  $-CN$ 이고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬 또는 카보사이  
클릴은 카보사이클릴, 할로,  $-CN$ , 및  $-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 독립적으로 선택적으로 치  
환된다.

[0077] 특정 구체예에서  $R^1$ 은  $H$ , 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, 메톡시, 플루오로, 클로로, 또는 사이아  
노이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 선택적으로 치환된 5 원 카보사이클릴을  
형성한다.

[0078] 특정 구체예에서  $R^2$ 는  $H$ ,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  
 $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  
 $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  
 $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C(=N)N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2O$ ]  
고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의  
기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0079] 특정 구체예에서  $R^2$ 는  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  
 $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  
 $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  
 $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C(=N)N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2O$ ]  
고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$  각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의  
기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0080] 특정 구체예에서  $R^2$ 는  $H$ ,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 아릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬은  $-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하  
나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0081] 특정 구체예에서  $R^2$ 는  $H$ , 메틸, 에틸, 아이소프로필, 하이드록시메틸, 또는 페닐이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이  
부착되는 원자와 함께 합쳐 선택적으로 치환된 5 원 카보사이클릴을 형성한다.

[0082] 특정 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 하나는  $H$ 가 아니다.

[0083] 특정 구체예에서  $R^3$ 은  $H$ 이다.

[0084] 특정 구체예에서  $R^3$ 은  $C_{1-3}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 (예로서 3, 4, 5, 또는 6) 원 카보사이클릴, 3-6 (예로

서 3, 4, 5, 또는 6) 원 헤테로사이클릴, 할로, 하이드록실,  $-OR^f$ ,  $-SH$ ,  $-SR^f$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-CN$ , 또는  $-NO_2$ 이다.

[0085] 특정 구체예에서 A는  $R^4$ 로 치환되고, 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된5 또는 6 원 모노사이클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0086] 특정 구체예에서 A는  $R^4$ 로 치환되고, 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된9 또는 10 원 바이사이클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0087] 특정 구체예에서 A는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 포함하며  $R^4$ 로 치환되고 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다.

[0088] 특정 구체예에서 A는 1, 2, 3, 또는 4개의 질소 원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0089] 특정 구체예에서 A는 하나의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0090] 특정 구체예에서 A는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0091] 특정 구체예에서 A는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0092] 특정 구체예에서 A는 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리이고, 상기 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 피라졸, 이미다졸, 옥사다이아졸, 또는 아이소옥사졸 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐, 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0093] 특정 구체예에서 A는 피라졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 또한 선택적으로 치환된다.

[0094] 특정 구체예에서 A는 이미다졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아

노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0095] 특정 구체예에서 A는 옥사다이아졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0096] 특정 구체예에서 A는 아이소옥사졸 고리이고, 상기 고리는  $R^4$ 로 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및  $-N(R^t)_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

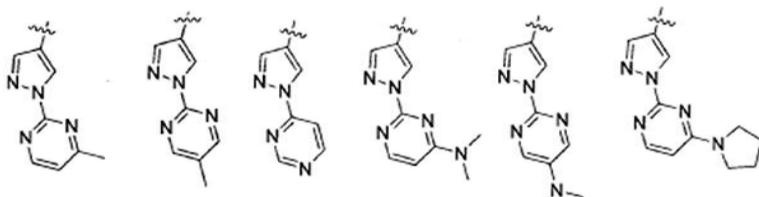
[0097] 특정 구체예에서  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^g$ ,  $-CO_2R^g$ , 또는  $-C(O)N(R^g)_2$ 이고, 여기서  $R^4$ 의 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 알켄일,  $C_{3-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0098] 특정 구체예에서  $R^4$ 는  $R^x$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

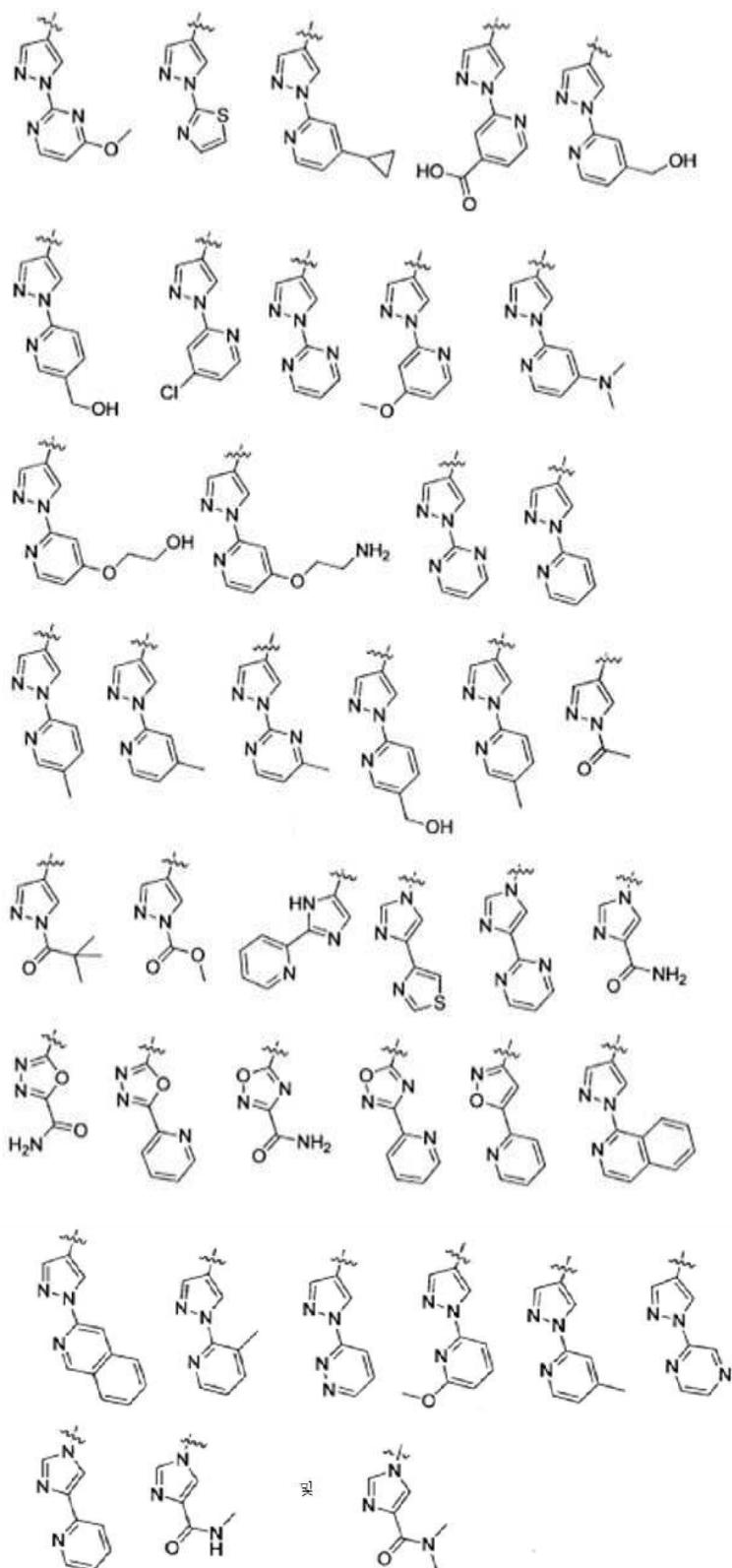
[0099] 특정 구체예에서  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ ,  $-O-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-R^v$ ,  $-C(O)-O-R^v$ ,  $-C(O)-N(R^v)_2$ , 및  $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤�테로아릴이다.

[0100] 특정 구체예에서  $R^4$ 는 피리미딘, 싸이아졸, 피리딘, 아이소퀴놀린, 또는 피리다진 고리이고, 상기 고리는  $C_{1-6}$ 알킬, 카보사이클릴,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-N(R^v)_2$ ,  $-O-R^v$ , 및  $-C(O)-O-R^v$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0101] 특정 구체예에서 함께 결합되는  $-A-R^4$ 는 다음으로부터 선택된다:



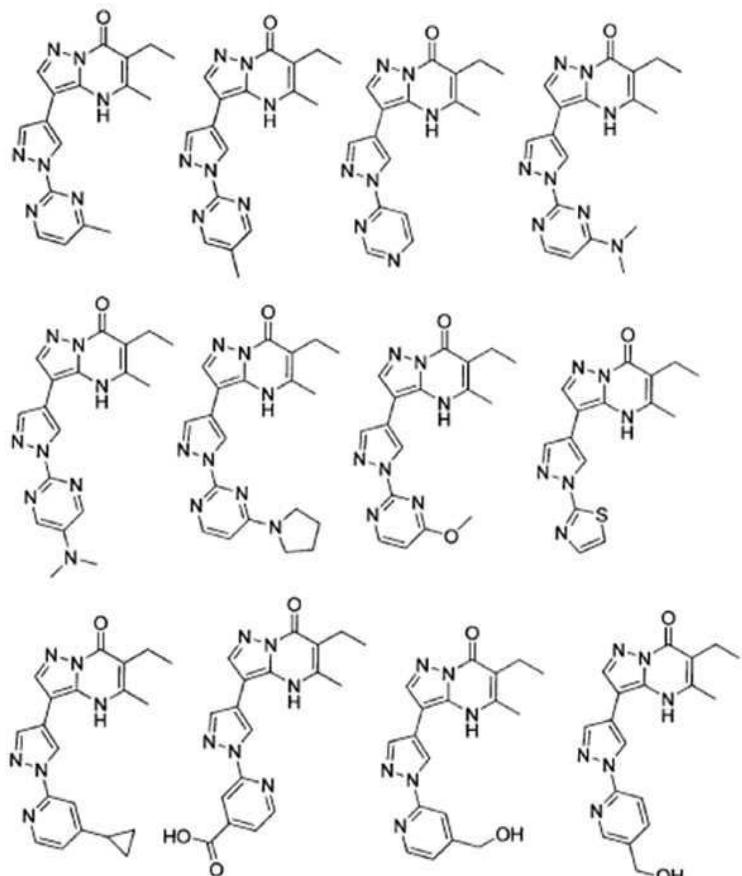
[0102]



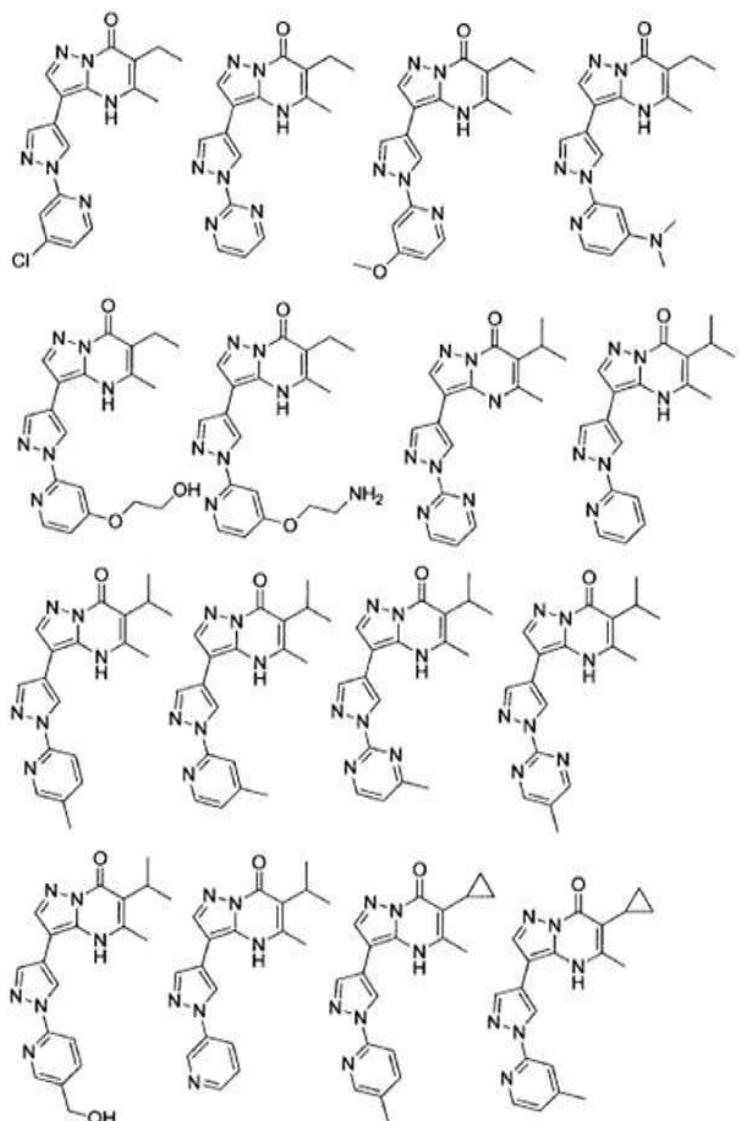
[0103]

[0104]

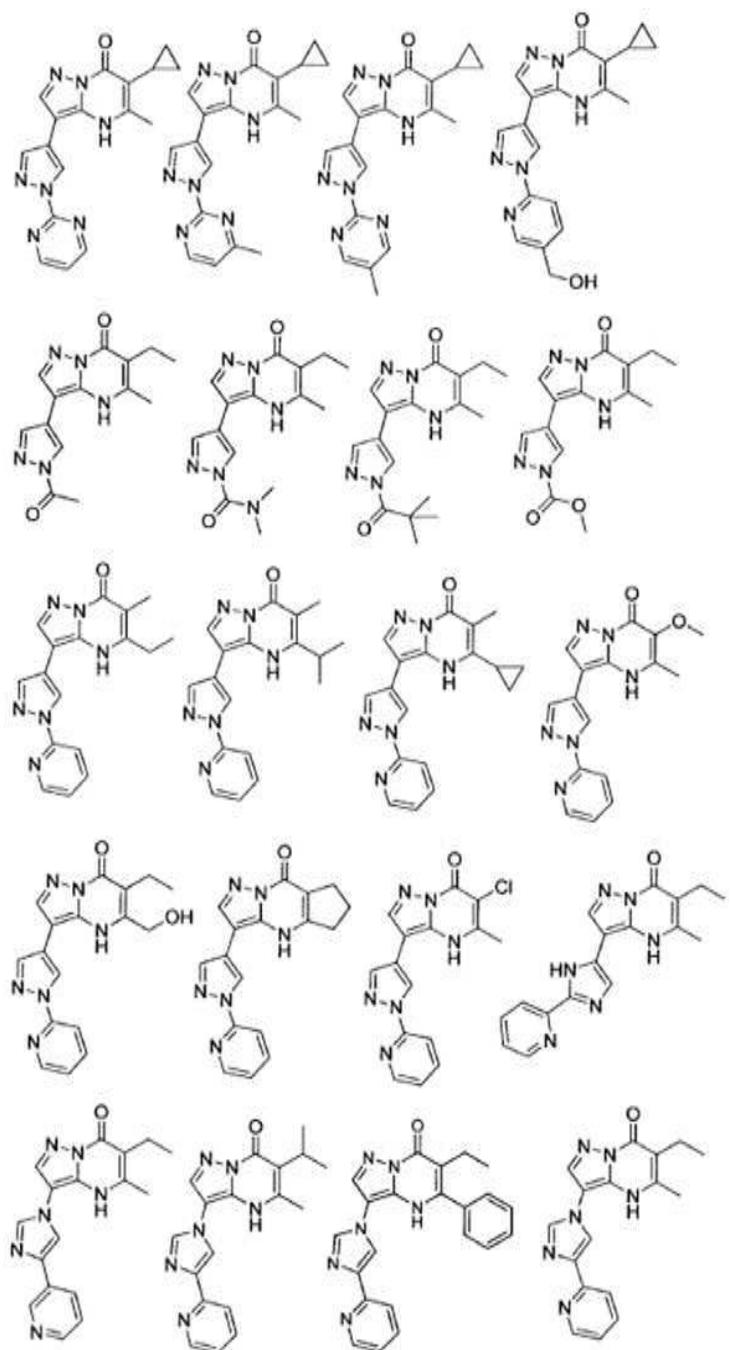
[0105] 또 다른 양태는 다음으로부터 선택된 화합물 및 이의 염을 포함한다:



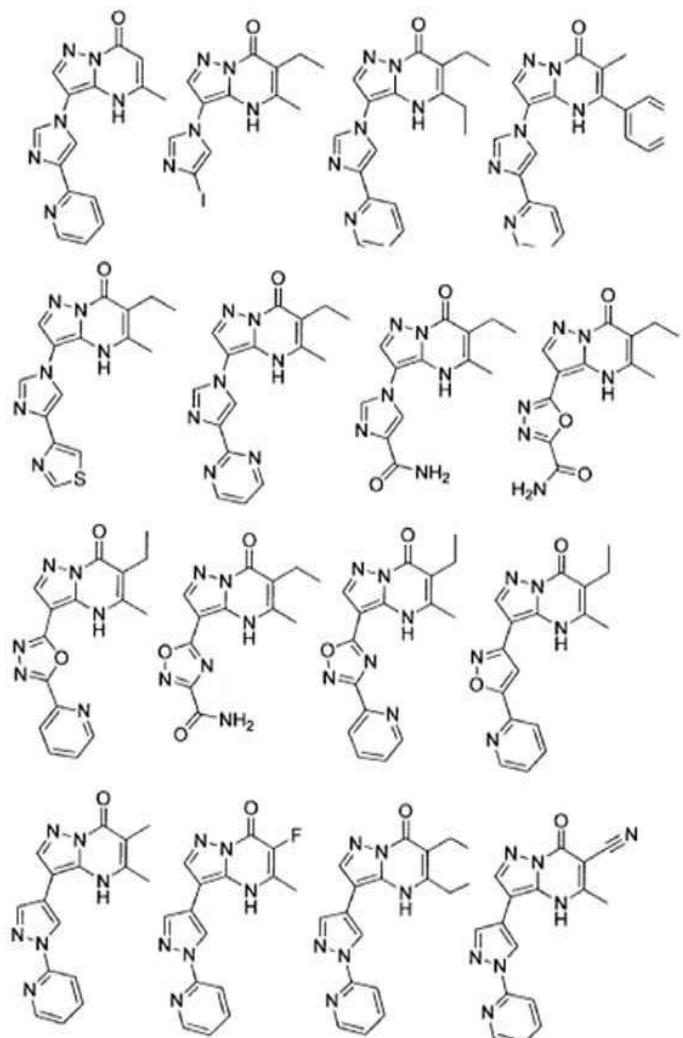
[0106]



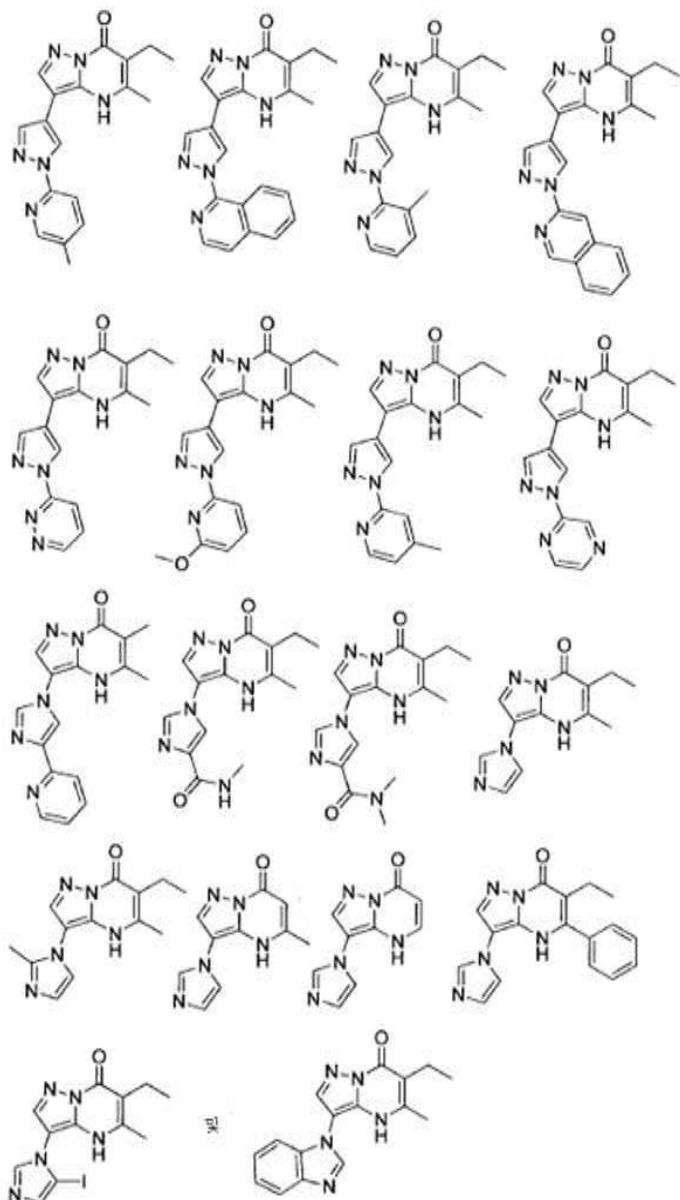
[0107]



[0108]



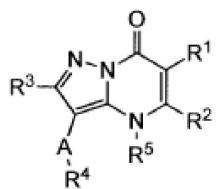
[0109]



[0110]

[0111]

하나의 구체예는 증식성 장애의 예방 또는 치료적 처치를 위한 화학식 (I)의 화합물:



[0112]

[0113]

I

[0114]

또는 이의 염의 용도를 제공하며, 여기서:

[0115]

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C(=N)N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2O$

고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환되고; 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 H가 아니거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 4, 5, 6, 7, 또는 8 원 카보사이클릴을 형성하고, 상기 카보사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;

[0116]  $R^3$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 3-6 원 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-N(R^f)_2$ ,  $-CN$ , 또는  $-NO_2$ 이고, 여기서 상기 알킬, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴은 옥소, 할로,  $C_{1-3}$ 알콕시 및  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨;

[0117]  $R^4$ 는 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^g$ ,  $-SR^g$ ,  $-N(R^g)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-CO_2R^g$ ,  $-C(O)N(R^g)_2$ ,  $-C(O)SR^g$ ,  $-C(O)C(O)R^g$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^g$ ,  $-C(S)N(R^g)_2$ ,  $-C(S)OR^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-SO_2R^g$ ,  $-SO_2N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)C(O)R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)SO_2R^g$ ,  $-N(R^g)SO_2N(R^g)_2$ ,  $-N(R^g)N(R^h)_2$ ,  $-N(R^g)C(=N(R^g))N(R^g)_2$ ,  $-C(=N)N(R^g)_2$ ,  $-C=NOR^g$ ,  $-C(=N(R^g))N(R^g)_2$ ,  $-OC(O)R^g$ , 또는  $-OC(O)N(R^g)_2$ 이고, 여기서  $R^4$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{3-12}$ 알켄일,  $C_{3-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환됨;

[0118]  $R^5$ 는 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴 옥소,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{1-12}$ 할로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^mR^m$ ,  $-OR^m$ ,  $-C(=O)OR^m$ , 및  $-OC(=O)R^m$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는  $R^5$  및  $R^2$ 는 그들이 부착되는 원자와 함께 합쳐 헤테로사이클릴을 형성함;

[0119] 각각의  $R^a$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 알켄일,  $C_{3-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환된다;

[0120] 각각의  $R^f$ 는 H,  $C_{1-3}$ 알킬, 트리플루오로메틸, 3-6 원 카보사이클릴, 및 3-6 원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 두 개의  $R^f$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;

[0121] 각각의  $R^g$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 알켄일,  $C_{3-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^g$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;

[0122] 각각의  $R^m$ 은 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴,  $C_{1-6}$ 알카노일, 페닐, 또는 벤질은 할로,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^yR^z$ , 및  $-OR^w$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^m$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;

[0123] A는  $R^4$ 로 치환되고 또한 할로, 나이트로, 사이아노,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-OR^t$ ,  $-C(O)R^t$ ,  $-CO_2R^t$ ,  $-OC(O)R^t$ ,  $-N(R^t)_2$ , 및 카보사이클릴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로

치환된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 고리임;

[0124] 각각의  $R^t$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 알켄일,  $C_{3-6}$ 알킨일,  $C_{3-8}$ 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^t$ 기는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 3-6 원 헤테로사이클을 형성함;

[0125] 각각의  $R^v$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴이고, 여기서 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴 옥소, 할로, 아미노, 하이드록실, 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 두 개의  $R^v$ 는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 옥소, 할로 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 헤�테로사이클릴을 형성함;

[0126] 각각의  $R^w$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택됨;

[0127] 각각의  $R^x$ 는 옥소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{1-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬, 카보사이클릴, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -CN, -C(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -O-R<sup>v</sup>, -S-R<sup>v</sup>, -O-C(O)-R<sup>v</sup>, -O-C(O)-O-R<sup>v</sup>, -C(O)-R<sup>v</sup>, -C(O)-O-R<sup>v</sup>, -S(O)-R<sup>v</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>, -O-C(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -N( $R^v$ )-C(O)-OR<sup>v</sup>, -N( $R^v$ )-C(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -N( $R^v$ )-C(O)-R<sup>v</sup>, -N( $R^v$ )-S(O)-R<sup>v</sup>, -N( $R^v$ )-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>, -N( $R^v$ )-S(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, 및 -N( $R^v$ )-S(O)<sub>2</sub>-N( $R^v$ )<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일,  $C_{1-6}$ 할로알킬 및 카보사이클릴은 옥소, 할로, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -CN, -C(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -O-R<sup>v</sup>, -S-R<sup>v</sup>, -O-C(O)-R<sup>v</sup>, -C(O)-R<sup>v</sup>, -C(O)-O-R<sup>v</sup>, -S(O)-R<sup>v</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup>, -C(O)-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N( $R^v$ )<sub>2</sub>, -N( $R^v$ )-C(O)-R<sup>v</sup>, -N( $R^v$ )-S(O)-R<sup>v</sup>-N( $R^v$ )-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>v</sup> 그리고 옥소 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨; 및

[0128] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 H,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, 페닐, 벤질, 및 펜에틸로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^y$  및  $R^z$ 는 그들이 부착되는 질소와 함께 합쳐 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0129] 특정 구체예에서  $R^1$ 은 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>a</sup>, -C(O)C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>a</sup>, -C(S)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C(S)OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )C(O)R<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )C(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )SO<sub>2</sub>N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )C(=N( $R^a$ ))N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>a</sup>, -C(=N( $R^a$ ))N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 또는 -OC(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤�테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0130] 특정 구체예에서  $R^1$ 은  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴, 할로, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C(O)SR<sup>a</sup>, -C(O)C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>a</sup>, -C(S)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C(S)OR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )C(O)R<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )C(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -N( $R^a$ )SO<sub>2</sub>N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -N( $R^a$ )C(=N( $R^a$ ))N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>a</sup>, -C(=N( $R^a$ ))N( $R^a$ )<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>a</sup>, 또는 -OC(O)N( $R^a$ )<sub>2</sub>이고, 여기서  $R^1$

및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0131] 특정 구체예에서  $R^2$ 는 H,  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0132] 특정 구체예에서  $R^2$ 는  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 할로,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)SR^a$ ,  $-C(O)C(O)R^a$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^a$ ,  $-C(S)N(R^a)_2$ ,  $-C(S)OR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)SO_2R^a$ ,  $-N(R^a)SO_2N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-C=NOR^a$ ,  $-C(=N(R^a))N(R^a)_2$ ,  $-OC(O)R^a$ , 또는  $-OC(O)N(R^a)_2$ 이고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 의 각각의  $C_{1-12}$ 알킬,  $C_{2-12}$ 알켄일,  $C_{2-12}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0133] 특정 구체예에서  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴,  $-C(O)R^g$ ,  $-CO_2R^g$ , 또는  $-C(O)N(R^g)_2$ 이고, 여기서  $R^4$ 의 각각의  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알켄일,  $C_{2-6}$ 알킨일, 카보사이클릴, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 기  $R^x$ 로 선택적으로 치환된다.

#### 용도, 제형 및 투여

#### 약제학적으로 허용가능한 조성물

[0136] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 하나의 구체예에서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 KDM5를 측정가능하게 억제하는데 효과적인 화합물의 양을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 조성물은 이를 필요로 하는 환자에게 투여를 위해 배합된다.

[0137] 용어 "환자" 또는 "개체"는 본 명세서에서 사용 시, 동물, 예컨대 포유류, 예컨대 인간을 지칭한다. 하나의 구체예에서, 환자 또는 개체는 인간을 지칭한다.

[0138] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클"은 함께 배합되는 화합물의 약제학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 베퍼 몰질 예컨대 포스페이트, 글라이신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 셀페이트, 다이소듐 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피클리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 고분자, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다.

[0139] 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 경피로, 직장으로, 비강으로, 구강으로, 설하로, 질내로, 복강내로, 폐내로, 피내로, 경막외 또는 이식된 장기를 통해 투여될 수 있다. 용어 "비경구"는 본 명세서에서 사용 시 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0140]

하나의 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물은 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로서 배합된다. 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 고체 경구 투여 형태는 (i) 불활성의, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트, 및 (ii) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, (iii) 결합제, 예컨대 카부시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 또는 아카시아, (iv) 보습제, 예컨대 글리세롤, (v) 봉해제, 예컨대 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 또는 소듐 카보네이트, (vi) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, (vii) 흡수 촉진제, 예컨대 4차 암모늄 염, (viii) 습윤제 예컨대 세틸 알코올 또는 글리세롤 모노스테아레이트, (ix) 흡수제 예컨대 카올린 또는 벤토나이트 점토, 및 (x) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소듐 라우릴 설페이트 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 고체 경구 투여 형태는 캡슐, 정제 또는 환제로서 배합된다. 특정 구체예에서, 고체 경구 투여 형태는 완충제를 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 고체 경구 투여 형태를 위한 그러한 조성물은 하나 이상 부형제, 예컨대 락토오스 또는 유당, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함하는 연질 및 경질의 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 배합될 수 있다.

[0141]

특정 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 정제, 당파, 캡슐, 환제 및 과립은 선택적으로 코팅 또는 셀, 예컨대 장용성 코팅을 포함한다. 이들은 불투명화제를 선택적으로 포함할 수 있고, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로, 활성 성분(들) 만을 방출하는 조성물일 수도 있다. 포매 조성물의 예로는 고분자 물질 및 왁스를 포함하며, 이는 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 젤라틴 캡슐에 충전제로서 사용될 수 있다.

[0142]

또 다른 구체예에서, 조성물은 마이크로-캡슐화된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하고, 선택적으로, 하나 이상 부형제를 추가로 포함한다.

[0143]

또 다른 구체예에서, 조성물은 경구 투여를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 액체 투여 제형을 포함하고 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 유화액, 마이크로유화액, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 액체 투여 형태는 선택적으로, 불활성 희석액, 예컨대 물 또는 다른 용매, 가용화제, 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필 글리콜, 1,3-뷰틸 글리콜, 다이메틸폼아마이드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로페뉴릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이의 혼합물 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 액체 경구 조성물은 선택적으로 하나 이상 보조제, 예컨대 습윤제, 혼탁제, 감미제, 착향료 및 방향제 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

[0144]

주사 가능한 제제, 예를 들어, 멸균된 주사 가능한 수성 또는 유성 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술 분야에 따라 배합될 수 있다. 멸균된 주사 가능한 제제는 또한 예를 들어, 1,3-뷰테인다이올 중의 용액과 같이 무독성 비경구로 허용 가능한 희석액 또는 용매 중의 멸균된 주사 가능한 용액, 혼탁액 또는 유화액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액, U.S. P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고장유가 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하여 임의의 완하성 지방유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사 가능한 제제의 제조에 사용된다.

[0145]

주사 가능한 제형은 예를 들어, 박테리아-고정 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에, 멸균된 물 또는 다른 멸균된 주사 가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균된 고체 조성물의 형태로 살균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0146]

화학식 (I)의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 낮은 수용해도를 가지는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이후, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하며, 이는 결국, 결정 크기 및 결정형에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 고분자에 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 고분자의 비율 및 사용되는 특정 고분자의 특성에 따라, 화합물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 고분자의 예로는 폴리(오소에스터) 및 폴

리(무수물)을 포함한다. 데포 주사 가능한 제형은 또한 체 조직과 양립 가능한 리포좀 또는 마이크로유화액 내에 화합물을 포함함으로써 제조된다.

[0147] 특정 구체예에서, 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염과 적절한 무-자극 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스, 예를 들어 주위 온도에서 고체지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질 강 내에서 녹아 화학식 (I)의 화합물을 방출하는 것들을 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌약으로서 배합될 수 있다.

[0148] 화학식 (I)의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 예시적인 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 멸균된 조건하에서 약 제학적으로 허용가능한 담체, 및 선택적으로 방부제 또는 버퍼와 혼합된다. 추가적인 제형의 예시로는 안과 제형, 점이액, 점안약, 경피 패치를 포함한다. 경피 투여 형태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 매질, 예를 들어 에탄올 또는 다이메틸셀룰사이드에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 강화제는 또한 피부를 통해 화합물의 유동을 증가시키도록 사용될 수 있다. 상기 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 화합물을 고분자 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0149] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 비강 에어로졸 또는 흡입 제형은 벤질 알코올 또는 다른 적절한 방부제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 기타 종래의 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0150] 특정 구체예에서, 약제학적 조성물은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 조성물은 음식 없이 투여된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 조성물은 투여된 음식과 함께 투여된다.

[0151] 임의의 특정 환자를 위한 특정 복용량 및 치료 계획은 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료의 판단, 및 치료될 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다. 조성물 내 제공되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 양은 또한 조성물 내 특정 화합물에 의존 할 것이다.

[0152] 하나의 구체예에서, 용량 당 비경구로 투여된 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 1일 당 환자 체중의 약 0.01-100 mg/kg, 대안적으로 약 0.1 내지 20 mg/kg의 범위내 일 것이고, 사용된 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다. 또 다른 구체예에서, 경구 단위 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 약 5 내지 약 100 mg의 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0153] 예시적인 정제 경구 투여 형태는 약 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하고, 약 95-30 mg 무수 락토오스, 약 5-40 mg 소듐 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg 폴리비닐피롤리돈 (PVP) K30 및 약 1-10 mg 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함한다. 정제 배합 공정은 분말화된 성분을 함께 혼합하고 추가로 PVP의 용액과 혼합하는 단계를 포함한다. 생성된 조성물은 건조되고, 과립화되고 마그네슘 스테아레이트와 혼합되고, 종래의 장비를 사용하여 정제 형태로 압축될 수 있다. 에어로졸 제형의 예로는 약 2-500 mg의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을, 적절한 버퍼 용액, 예로서 포스페이트 버퍼에 용해시키고, 원하는 경우, 긴장제, 예로서 소듐 클로라이드와 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 상기 용액은 불순물 및 오염 물질을 제거하기 위해 예로서 0.2 마이크론 필터를 사용하여 여과될 수 있다.

#### 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 조성물의 용도

[0155] 또 다른 양태는 KDM5의 억제를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 사용을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 히스톤 라이신 잔기 상의 메틸 마크의 제거를 억제하는데 사용될 수 있고, 이는 히스톤 H1, H2A, H2B, H3 및 H4, 예컨대 H3K4 (예를 들어 KDM5 기질 H3K4me3을 포함)의 모노-, 다이- 또는 트리-메틸화로부터 메틸 마크의 제거를 억제하는 것을 포함하며, 이에 의해 이러한 히스톤 단백질과 DNA 및/또는 다른 단백질의 상호 작용을 변경하고, 특정 차후의 유전적 또는 단백질 발현을 변경한다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 KDM5를 억제하고 약물-내성 세포를 감소시키는데 사용되어, 약물-내성 질환, 예컨대 약물-내성 암을 치료하거나 예방할 수 있다. 특정 구체예에서, 질환은 예를 들어, 화학요법의 표적이 돌연변이가 되어 그러한 화학요법에 내성을 부여하기 전에, 내성이 형성되는 것을 막기 위해 화학식 (I)의 화합물을 사용하여 치료될 수 있다.

[0156] 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 결합 또는 억제 활성을 공지된 방사성리간드에 결합된 KDM5 효소와 함께 배양되는 경쟁 실험을 수행함으로써 결정될 수 있다. KDM5 또는 이의 돌연변이체의 억제제로서 화학식 (I)의 화합물을 분석하기 위한 상세한 조건들이 하기 실시예에 제시되어 있다.

- [0157] 특정 구체예에서, KDM5 활성의 검출은 시험관내 분석을 이용하여 달성되며, 이는 직접적인 결합 (비-촉매적) 또는 효소 (촉매적) 분석일 수 있다. 그와 같은 분석에 사용된 기질의 유형은 하기를 포함한다: 표적 라이신 잔기를 포함하는 히스톤 서열의 N-말단으로부터 많은 잔기에 상응하는 짧은 합성 웹타이드, 단일 재조합 히스톤 폴리웹타이드, 재조합 히스톤 단백질로 재구성된 히스톤 옥타미, 및 재구성된 뉴클레오솜 (재구성된 옥타미 및 특정 재조합 DNA 단편을 사용). 재구성된 뉴클레오솜은 모노뉴클레오솜 또는 올리고뉴클레오솜일 수 있다.
- [0158] 또 다른 양태는 환자에서 KDM5 활성의 억제에 대해 반응성이 있는 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0159] 또 다른 양태는 요법에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 요법에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.
- [0160] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.
- [0161] 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료를 위한 약품의 제조에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함한다. 또 다른 양태는 KDM5 활성과 관련된 질환의 치료를 위한 약품의 제조에 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 사용을 포함한다.
- [0162] 특정 구체예에서, 질환 또는 병태는 과증식성 질환, 암, 뇌졸중, 당뇨병, 간비대, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 죽상동맥경화증, 재협착증, 건선, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 천식, 알러지성 장애, 염증, 신경적 장애, 호르몬-관련된 질환, 병태 연관된 장기 이식, 면역결핍 장애, 골 파괴 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포사와 연관된 병태, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병리적 면역 병태, CNS 장애 또는 골수증식성 장애이다.
- [0163] 특정 구체예에서, 치료제는, 하나 이상의 증상이 발달한 후에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 치료제는 증상의 부재에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료제는 (예로서, 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상의 개시 전에 감수성 개체에게 투여될 수 있다. 치료는, 예를 들면 그것의 재발을 방지 또는 지연하기 위해 해소될 후에도 계속될 수 있다.
- [0164] 또 다른 양태는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 그러한 치료를 필요로 하는 포유류, 예를 들어 인간에게 투여함으로써 암, 약물-내성 암 또는 또 다른 증식성 장애를 치료, 완화 또는 예방하는 방법을 포함한다. 특정 구체예에서, 치료될 질환은 암 또는 약물 내성 암이다.
- [0165] 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 부신암, 선방 세포 암종, 청신경종, 선단 흑자성 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성단구성 백혈병, 급성 전골수구 백혈병, 선암종, 선양 낭성 암종, 샘종, 샘모양 치원성 종양, 선편평세포 암종, 지방 조직 신생물, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-관련된 림프종, 폐포 횡문근육종, 폐포 연질부 육종, 법랑아세포성 섬유종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 안드로겐 의존적 암, 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 혈관근육지방종, 맥관육종, 별아교세포종, 이례적인 기형 횡문근양 종양, B-세포 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포 암종, 담관 암, 방광암, 모세포종, 골 암, 브레너 종양, 브라운 종양, 벼켓 림프종, 유방암, 뇌암, 암종, 제자리 암종, 암육종, 연골 종양, 치조골막종, 골수육종, 척삭종, 척색종, 융모막암종, 맥락막망 유두종, 신장의 투명-세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 결장직장 암, 데고스 질환, 결합조직형성 소원형 세포 종양, 확산 대 B-세포 림프종, 배엽 부전성 신경상피 종양, 난소고환종, 배아 암종, 내분비샘 신생물, 내배엽 부비강 종양, 장 병증-연관된 T-세포 림프종, 식도암, 태아내 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 신경절신경종, 위장 암, 생식세포 종양, 임신성 융모막암종, 거대세포 섬유모세포종, 골의 거대세포 종양, 신경교 종양, 교모세포종 다형성, 신경아교종, 대뇌 교종증, 글루카곤종, 생식선아세포종, 과립막 세포 종양, 남녀모세포종, 담낭암, 위암, 혈관모세포종, 두경부암, 혈관주위세포종, 혈액 악성 종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 침습성 소엽 암종, 창자 암, 신장암, 후두 암, 악성 흑자, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림

프종, 급성 림프구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유질 조직구종, 악성 말초 신경 덮개 종양, 악성 트리톤 종양, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 종격 생식세포 종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 머켈 세포 암, 중피종, 전이성 요상피 암종, 혼합된 블러 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근육 조직 신생물, 균상식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액\_육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경교세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 암구 암, 회소돌기별아교세포종, 회소돌기아교세포종, 종양세포종, 시신경 덮개 수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소암, 판코스트종양, 유두상 갑상선암, 부신경절종, 송파체모세포종, 송파체세포종, 과립세포종, 뇌하수체 샘종, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구체 T-림프아구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 일차 삼출 림프종, 일차복막 암, 전립선암, 췌장암, 인두 암, 복막 가점액 종, 신장 세포 암종, 신장 수질 암종, 망막모세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 라히터 형질전환, 직장암, 육종, 신경초종증, 정상피종, 세르툴리 세포 종양, 성기삭-생식샘기질 종양, 인환 세포 암종, 피부암, 작은 푸른 등근 세포 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타티노마, 점막 사마귀, 척추 종양, 비장 변연부 림프종, 편평상피 세포 암종, 활막 육종, 세자리(Sezary) 질환, 작은 창자 암, 위암, T-세포 림프종, 고환암, 혼수상태, 갑상선암, 과도기적 세포 암종, 인후두암, 요막관 암, 비뇨생식 암, 요상피 암종, 포도막 흑색종, 자궁암, 사마귀 모양 암종, 시각적 경로 신경아교종, 외음부암, 질암, 발텐스트롬'의 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 및 월름스 종양을 포함한다.

[0166]

또 다른 구체예는 양성 증식성 장애의 치료를 위한 방법을 포함한다. 양성 증식성 장애의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 양성 연조직 종양, 골 종양, 뇌 및 척추 종양, 눈꺼풀 및 궤도 종양, 육아종, 지방종, 수막종, 다중 내분비 신조직형성, 코 용종, 뇌하수체 종양, 프롤락틴샘종, 가성뇌종양, 지루성 각화증, 위 용종, 갑상선 결절, 췌장의 낭포성 신생물, 혈관종, 성대 결절, 용종, 및 낭포, 캐슬만 질환, 만성적 모소 질환, 피부섬유종, 모낭포, 화농성 육아종, 및 유년성 용종증 증후군.

[0167]

또 다른 구체예는 상기 언급된 질환, 특히 암에서 단백질 메틸화, 유전자 발현, 세포 증식, 세포 분화 및/또는 세포자멸사를 조절하는데 유용한 치료 방법을 포함하며, 이는 그러한 요법을 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 활성 및 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0168]

또 다른 구체예는 세포와 화학식 (I)의 화합물을 접촉함으로써 내인성 또는 이종성 프로모터 활성을 조절하는 방법을 포함한다.

[0169]

또 다른 구체예는 본 명세서에 언급된 질환, 장애, 질병 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방 및/또는 개선하기 위해 사용되는 약제학적 조성물의 제조에 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 사용을 포함한다.

[0170]

또 다른 구체예는 히스톤 탈메틸효소의 억제에 반응성이거나 민감한 질환 및/또는 장애, 특히 상기 언급된, 예로서 암과 같은 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 사용되는 약제학적 조성물의 제조에 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 사용을 포함한다.

[0171]

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 장애의 중증도를 치료하거나 낮추는데 효과적인 투여의 임의의 양 및 임의의 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 환자의 종, 연령, 및 일반적인 상태, 예를 들어 장애의 중증도 장애, 특정 화합물, 이의 투여 모드, 등에 의존하여 환자마다 달라질 것이다. 주어진 환자에 의한 화학식 (I)의 화합물의 총 일일 용법은 적절한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정 될 것이다. 임의의 특정 환자를 위한 특정 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료의 지속시간; 사용된 특정 화합물과 조합되거나 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 공지된 유사한 요인들을 포함하는, 다양한 요인들에 의존할 것이다.

[0172]

또 다른 구체예는 생물학적 샘플에서 KDM5 활성을 억제하는 방법을 포함하고, 이는 상기 생물학적 샘플과 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 접촉하는 것을 포함한다.

[0173]

용어 "생물학적 샘플", 본 명세서에서 사용 시, 비제한적으로, 세포, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류로부터 획득된 생검된 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0174]

화합물과 다른 제제의 공동-투여

[0175]

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 단독으로 또는 치료를 위한 다른 제제와 조합으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조합 제형 또는 투여 계획의 제2 제제는 화학식 (I)의 화합물을 보완하는 활성을 가질 수 있어,

서로 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 상기 화합물은 단일 약제학적 조성물 내에 함께 또는 별개로 투여될 수 있다. 하나의 구체예에서 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 중식정 질환 및 암을 치료하기 위해 세포독성제와 함께 공동-투여될 수 있다.

[0176] 용어 "공동-투여"는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 및 세포독성제 및 방사성 처리를 포함하는, 추가 활성 약제학적 성분 또는 성분들의 동시 투여, 또는 임의의 방식의 별개의 순차적인 투여를 지칭한다. 투여가 동시가 아닌 경우, 화합물은 서로 근접하여 가까운 시간에 투여된다. 게다가, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는 경우, 예로서 하나의 화합물은 국소로 투여될 수 있고 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있는지는 중요하지 않다.

[0177] 전형적으로, 치료될 질환 또는 병태에 대해 활성을 갖는 임의의 제제가 공동 투여될 수 있다. 그러한 제제의 예로는 Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers에서 확인될 수 있다. 당업자는 제제들의 어떤 조합이 약물 및 관련된 질환의 특정한 특성에 기초하여 유용할 것인지 파악할 수 있을 것이다.

[0178] 하나의 구체예에서, 치료 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 적어도 하나의 세포독성제의 공동 투여를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제하거나 예방하고 및/또는 세포 사멸 또는 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다. 세포독성제는, 비제한적으로, 방사성 동위원소(예로서, At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제; 성장억제제; 핵산분해 효소와 같은 효소 및 이의 단편; 및 이의 단편 및/또는 변이체를 포함하는, 세균, 곰팡이, 식물 또는 동물 유래의 소분자 독소 또는 효소적으로 활성인 독소와 같은 독소를 포함한다.

[0179] 예시적인 세포독성제는 항-미소관제, 백금 배위 치약, 알킬화제, 항생제, 토포아이소머라아제 II 억제제, 항대사물질, 토포아이소머라아제 I 억제제, 호르몬 및 호르몬 유사제, 신호전달경로 억제제, 비-수용체 타이로신 키나아제 혈관형성 억제제, 면역치료제, 아폽토시스 촉진제, LDH-A의 억제제; 지방산 생합성의 억제제; 세포 주기 시그널링 억제제; HDAC 억제제, 프로테아좀 억제제; 및 암 대사의 억제제로부터 선택될 수 있다.

[0180] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화합물을 포함한다. 화학요법제의 예로는 에를로티닙(TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조닙 (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.), 다이설피람, 에피갈로카테킨갈레이트, 살리노스포라마이드 A, 카르필조닙, 17-AAG(겔다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDHA), 폴베스트란트 (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca), 서니닙 (SUTENT<sup>®</sup>, Pfizer/Sugen), 레트로졸 (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis), 이마티닙 에실레이트 (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis), 피나서네이트 (VATALANIB<sup>®</sup>, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시룰리무스, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파닙 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR<sup>®</sup>, BayerLabs), 게피티닙 (IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오텐과 및 CYTOXAN<sup>®</sup> 사이클로포스파마이드; 알킬 설플레이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아마이드, 트리에틸렌티오포스포르아마이드 및 트리메틸로멜라민을 포함하는 메틸아멜라민 및 에틸렌이민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이겔레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아드레노코르티코스테로이드 (프레드니손 및 프레드니솔론 포함); 사이프로테론 아세테이트; 피나스테라이드 및 두타스테라이드를 포함하는 5α-환원 효소); 보리노스태트, 로미펩신, 파노비노스태트, 발프로산, 모세티노스태트 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오 카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코狄티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 웬에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라신 머스타드; 니트로소우레이 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님무스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예로서, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ1I 및 칼리키아마이신 ω1I (Angew Chem. Int1. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 항생제 발색단), 아클로시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레

오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN<sup>®</sup> (독소루비신), 모폴리노-독소루비신, 사이아노모폴리노-독소루비신, 2-페롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피며, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로페오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라تون; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벨린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK<sup>®</sup> 다당류 복합물(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 라이족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A,로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노사이드 ("아라-C"); 사이클로포스파마이드; 티오텐파; 탁소이드, 예로서, 탁솔(파클리탁셀); Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE<sup>®</sup> (크레모포어-없음), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.), 및 TAXOTERE<sup>®</sup> (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르암부실; GEMZAR<sup>®</sup> (제시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빙크리스틴; NAVELBINE<sup>®</sup> (비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트락세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA<sup>®</sup>); 이반드로네이트; CPT-11; 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0181]

화학요법제는 또한 (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 항-호르몬제 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (SERMs), 이것은, 예를 들면, 타목시펜 (NOLVADEX<sup>®</sup>; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON<sup>®</sup> (토레미핀 시트레이트)이다; (ii) 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는, 효소 방향화효소를 억제하는 방향화효소 억제제, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티마이드, MEGASE<sup>®</sup> (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN<sup>®</sup> (액세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR<sup>®</sup> (보로졸), FEMARA<sup>®</sup> (래트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX<sup>®</sup> (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 널루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 부세렐린, 트리프테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 다이에틸스틸베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 올 트랜스데디노산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제; (v) 지질키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예로서, ANGIOZYME<sup>®</sup>) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVECTIN<sup>®</sup>, LEUVECTIN<sup>®</sup>, 및 VAXID<sup>®</sup>; PROLEUKIN<sup>®</sup>, rIL-2; 토포아이소머라제 1 억제제 예컨대 LURTOTECAN<sup>®</sup>; ABARELIX<sup>®</sup> rmRH; 및 (ix) 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0182]

화학요법제는 또한 항체 예컨대 알렙투주맙 (Campath), 베바시주맙 (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); 세툭시맙 (ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone); 파니투무맙 (VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen), 리툭시맙 (RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/BiogenIdec), 페르트주맙 (OMNITARG<sup>®</sup>, 2C4, Genentech), 트라스투주맙 (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), 토시투모맙 (백사르, 코릭시아), 및 항체 약물 콘주게이트, 쟁투주맙 오조가마이신 (MYLOTARG<sup>®</sup>, Wyeth). 본 발명의 화합물과 함께 치료적

잠재성을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세델리주맙, 세르톨리주맙 폐골, 시드푸시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에틀리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 젬투주맙 오조가마이신, 이노투주맙 오조가마이신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리바주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 랄리비주맙, 라니바이주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로렐리주맙, 루풀리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트락세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투쿠시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 및 인터루킨-12 p40 단백질을 인식하기 위해 유전적으로 변형된 재조합 배타적으로 인간-서열, 전장 IgG<sub>1</sub>λ 항체인 항-인터루킨-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories) 을 포함한다.

[0183]

화학요법제는 또한 "EGFR 억제제"를 포함하고, 이것은 EGFR에 결합하거나 그 반대로 그것과 직접적으로 작용하며 그것의 신호전달 활성을 예방하거나 감소시키며, 대안적으로 "EGFR 길항제"로 불리는 화합물을 의미한다. 그러한 제제의 예로는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예로는 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (US 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn el al. 참조) 및 그것의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세특시맙; ERBUTIX<sup>®</sup>) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (WO 96/40210, Imclone Systems Inc. 참조); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (US 특허 번호 5,212,290); US 특허 번호 5,891,996에서 기재된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화된 및 키메라성 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙 (WO98/50433, Abgenix/Amgen 참조); EMD 55900 (Stragliotto el al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EGFR 결합에 대해 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대항하여 유도된 EMD7200 (마투주맙) 인간화된 EGFR 항체 (EMD/Merck); 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 및 E7.6. 3로서 공지되고 US 6,235,883에서 기재된 완전 인간 항체; MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns el al. J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))를 포함한다. 항-EGFR 항체는 세포독성제와 접합될 수 있고, 따라서 면역접합체를 생성한다 (예로서, EP659,439A2, Merck Patent GmbH 참조). EGFR 길항제는 소분자 예컨대 다음에 기재된 화합물을 포함한다: US 특허 번호: 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534,6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 다음의 PCT 공개: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA<sup>®</sup> Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아마이드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로포시]-6-퀴나졸리닐]-, 다이하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA<sup>®</sup>) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로포시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-다이아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아마이드); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-사이아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(다이메틸아미노)-2-뷰테인아마이드) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-[5[[2메틸설폰일)에틸]아미노]메틸]-2-퓨라닐]-4-퀴나졸린아민)을 포함한다.

[0184]

화학요법제는 또한 "티로신 키나제 억제제"를 포함하고, 선행하는 단락에서 언급된 EGFR-표적화된 약물; 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 입수 가능); CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); 이중-HER 억제제 예컨대 우선적으로 EGFR에 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제하는 EKB-569 (Wyeth로부터 입수 가능); 라파티닙 (GSK572016; GlaxoSmithKline로부터 입수 가능), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제; PKI-166 (Novartis로부터 입수 가능); 팬-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제 예컨대 Raf-1 신호전달을 억제하는, ISIS PHARMACEUTICALS로부터 입수 가능한 안티센스 제제 ISIS-5132; 비-HER 표적화된 TK 억제제 예컨대 이마티닙 에실레이트 (GLEEVEC<sup>®</sup>, Glaxo SmithKline로부터 입수 가능); 다중-표적화된 티로신 키나제 억제제 예컨

대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 입수 가능); VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 입수 가능); MAPK 세포의 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040 (Pharmacia로부터 입수 가능); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 쿠르쿠민 (다이페롤로일 메테인, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 니트로티오펜 모이어티를 함유하는 티르포스틴; PD-0183805 (Warner-Lamber); 안티 센스 분자 (예로서, HER-인 코딩 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (US 특허 번호 5,804,396); 타이르포스틴 (US 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 팬-HER 억제제 예컨대 CI-1033 (Pfizer); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 애실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시룰리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공보 중 임의의 것에서 기재된 것들: US 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca)를 포함한다.

[0185]

화학요법제는 또한 텍사메타존, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렌 투주맙, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 아미포스틴, 삼산화 비소, 아스파라기나제, BCG 라이브, 베바쿠지맙, 벡사로텐, 클라드리빈, 클로파라빈, 다르베푸에틴 알파, 데닐류킨, 텍스라족산, 에포에틴알파, 엘로티닙, 필그라스팀, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도마이드, 레바미솔, 메스나, 메톡스살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투무맙, 오프렐베킨, 팔리페르민, 팔미드로네이트, 페가데마제, 페가스파르가스, 페그필그라스팀, 페메트렉세드 다이소듐, 필리카마이신, 리보프린 소듐, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라모스팀, 테모졸로마이드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 콜레드로네이트, 및 콜레드론산, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0186]

화학요법제는 또한 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 틱소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부데소나이드, 테소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 소듐 포스페이트, 텍사메타존, 텍사메타존 소듐 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레이트, 아클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레이트, 베타메타손 다이프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니멘 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩타이드 (ImSAID) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 그것의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN 생물학적 치료제, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실라민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 종양 괴사 인자 알파 (TNF  $\alpha$ ) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맙 (레미케이드), 아달리무맙 (휴미라), 세르톨리리주맙 페골 (심지아), 골리무맙 (심포니), 인터루킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 상호작용 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터루킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맙 (ACTEMERA®); 인터루킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb Beta7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임; 분비된 동형삼합체 LTa3 및 막 결합된 헤테로삼합체 LTa1/ $\beta$ 2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예로서, At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 조사 제제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH<sub>3</sub>, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (1-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베타룰린산 및 그것의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 엘타-9-테트라하이드로카나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베타룰린산; 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 포도필로토신; 테가푸르 (UFTORAL®); 벡사로텐 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 콜레드론산/콜레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 텔루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예로서, 셀레콕십 또는 에토리콕십), 프로테오좀 억제제 (예로서, PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 소듐

(GENASENSE®); 퍼산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASAR<sup>TM</sup>); 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 둘 이상의 조합, 예컨대, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병용 요법의 약어인, CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN<sup>TM</sup>)에 의한 치료 계획의 약어인 FOLFOX를 포함한다.

[0187] 화학요법제는 또한 진통제, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물을 포함한다. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예로는 아스피린, 프로페온산 유도체 예컨대 아부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 셀린닥, 에토돌락, 다이클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페남산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톤페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레콕심, 에토리콕심, 르미라콕심, 파레콕심, 로페콕심, 로페콕심, 및 발테콕심. NSAID는 하기의 중상 완화를 위해 명시될 수 있다: 병태 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병증, 강직 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍, 월경이상증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 부상으로 인한 경도-내지-중간 정도 통증, 열증, 장폐색증, 및 신장 산통을 포함한다.

[0188] 화학요법제는 또한 알츠하이머병의 치료제 예컨대 도네페질 하이드로클로라이드 및 리바스티그민; 파킨슨병의 치료제 예컨대 L-DOPA/카비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미페솔, 브로모크립틴, 페르골라이드, 트리헥시페니딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS)을 치료하는 제제 예컨대 베타 인터페론 (예로서, Avonex<sup>®</sup> 및 Rebif<sup>®</sup>), 갈라티라며 아세테이트, 및 미톡산트론; 천식의 치료제 예컨대 알부테롤 및 몬텔루카스트 소듐; 정신분열증을 치료하는 제제 예컨대 자이프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항-염증제 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파마이드, 및 셀파살라진; 면역조절 및 면역억제성 제제 예컨대 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 및 셀파살라진; 신경친화성 인자 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항-파킨슨 제제; 심혈관 질환을 치료하는 제제 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환을 치료하는 제제 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 장애를 치료하는 제제 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈성 제제, 및 성장 인자; 및 면역결핍 장애를 치료하는 제제 예컨대 감마 글로불린을 포함한다.

[0189] 또한, 화학요법제는 본 명세서에서 기재된 임의의 화학요법제의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체, 뿐만 아니라 그것의 둘 이상의 조합을 포함한다.

[0190] 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 (상기 기재된 바와 같이 추가적인 치료제를 포함하는 상기 조성물에서) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 및 추가적인 제제 모두의 양은 치료될 숙주 및 특정한 치료 방식에 따라 달라질 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 0.01 - 100 mg/kg 체중/일 사이의 복용량이 투여될 수 있도록 배합된다.

[0191] 추가적인 치료제 및 화학식 (I)의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 그러한 조성물 중 추가적인 치료제의 양은 상기 치료제만을 사용하는 단일요법에서 필요한 것 미만일 수 있고, 또는 더 적은 양이 사용되는 주어진 환자에게 더 적은 부작용이 있을 수 있다. 특정 구체예에서, 그러한 조성물에서 추가의 치료제의 0.01 - 1,000  $\mu$ g/kg 체중/1일 사이의 복용량이 투여될 수 있다.

[0192] 또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하여 환자에서 약물 내성을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다. 예를 들면, 환자에서 약물 내성 암을 치료 또는 예방하는 방법은 치료적으로 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물을 상기 환자에게, 단독으로 또는 세포독성제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 세포독성제 (예로서, 표적화된 요법, 화학요법, 및/또는 방사선요법)에 의한 치료를 위해 선택된다. 특정 구체예에서, 개체는 세포독성제에 의한 치료 전에 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함하는 치료를 개시한다. 특정 구체예에서, 개체는 동시에, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제를 포함하는 치료를 수용한다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 암 민감성의 기간을 증가시키고 및/또는 암 내성의 발달을 지연한다.

[0193] 특히, 개체에서의 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 세포독성제 (예로서, 표적 요법, 화학요법, 및/또는 방사선요

법)을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제의 각각의 양은 암 민감성의 기간을 증가시키고 및/또는 암 요법제에 대한 암 세포 내성의 발달을 지연시키는데 효과적이다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제의 각각의 양은 암 요법제를 포함하는 암 치료의 효능을 증가시키는데 효과적이다. 예를 들면, 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제의 각각의 양은 효과적인 양의 암 요법제를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 (부재 하에) 투여하는 것을 포함하는, 치료 (예로서, 케어 치료의 기준) (예로서, 케어 치료의 기준)와 비교된 효능을 증가시키는데 효과적이다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 세포독성제의 각각의 양은 효과적인 양의 세포독성제를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 (부재 하에) 투여하는 것을 포함하는, 치료 (예로서, 케어 치료의 기준)와 비교된 반응 (예로서, 완벽한 반응)을 증가시키는데 효과적이다.

[0194] 또한 개체에서의 세포독성제를 포함하는 암 치료의 효능을 증가시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0195] 개체에서의 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 암 치료는 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 암 치료는 효과적인 양의 세포독성제를 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 (부재 하에) 투여하는 것을 포함하는, 치료 (예로서, 케어 치료의 기준)와 비교된 증가된 효능을 갖는다.

[0196] 또한, 개체에서의 암요법에 대해 내성이 있는 암의 발달을 지연 및/또는 예방하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0197] 암 요법제에 대한 내성이 발달할 증가된 가능성을 갖는 암에 걸린 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0198] 암에 걸린 개체에서의 암 요법에 대한 민감성을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 추가로 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0199] 암에 걸린 개체에서의 암 요법제 민감성의 기간을 연장하는 방법이 또한 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0200] 암에 걸린 개체에서의 세포독성제에 대한 반응의 지속을 연장하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 개체에게 (a) 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 (b) 효과적인 양의 세포독성제를 투여하는 것을 포함한다.

[0201] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 세포독성제는 표적 요법이다. 특정 구체예에서, 표적 요법은 EGFR 길항제, RAF 억제제, 및/또는 PI3K 억제제 중 하나 이상이다.

[0202] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 표적 요법은 EGFR 길항제이다. 상기 방법 중 임의의 것의 어떤 구현예에서, EGFR 길항제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 및/또는 이의 약제학적 허용 가능한 염이다. 특정 구체예에서, EGFR 길항제는 N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민이다. 특정 구체예에서, EGFR 길항제는 N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5((2-(메틸설플론일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민, 다이-4-메틸벤젠설포네이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (예로서, 라파티닙)이다.

[0203] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 표적 요법은 RAF 억제제이다. 특정 구체예에서, RAF 억제제는 BRAF 억제제이다. 특정 구체예에서, RAF 억제제는 CRAF 억제제이다. 특정 구체예에서, BRAF 억제제는 베무라페닙이다. 특정 구체예에서, RAF 억제제는 3-(2-사이아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 (예로서,

AZ628(CAS# 878739-06-1))이다.

[0204] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 표적 요법은 PI3K 억제제이다.

[0205] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 세포독성제는 화학요법제이다. 임의의 방법의 특정 구체예에서, 화학요법은 탁산이다. 특정 구체예에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 특정 구체예에서, 탁산은 도세탁셀이다.

[0206] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 세포독성제는 백금 제제이다. 특정 구체예에서, 백금 제제는 카보플라틴이다. 특정 구체예에서, 백금 제제는 시스플라틴이다. 임의의 방법의 특정 구체예에서, 세포독성제는 탁산 및 백금 제제이다. 특정 구체예에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 특정 구체예에서, 탁산은 도세탁셀이다. 특정 구체예에서, 백금 제제는 카보플라틴이다. 특정 구체예에서, 백금 제제는 시스플라틴이다.

[0207] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 세포독성제는 빈카 알킬로이드이다. 특정 구체예에서, 빈카 알킬로이드는 비노렐빈이다. 임의의 방법의 특정 구체예에서, 화학요법은 뉴클레오사이드 유사체이다. 특정 구체예에서, 뉴클레오사이드 유사체는 쟈시타빈이다.

[0208] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 상기 세포독성제는 방사선요법이다.

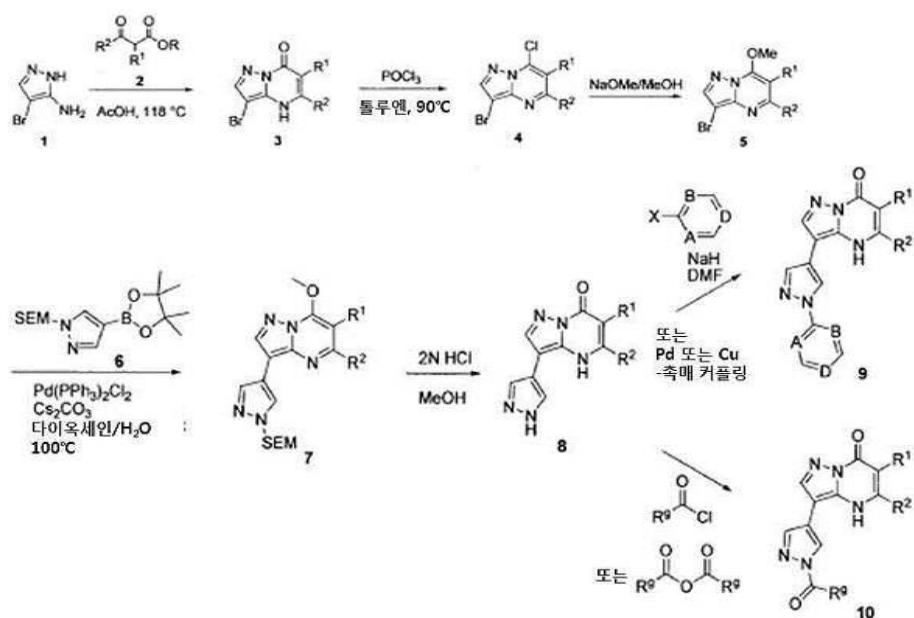
[0209] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 세포독성제(예로서, 표적 요법, 화학요법, 및/또는 방사선요법)과 함께 부수적으로 투여된다. 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 상기 세포독성제(예로서, 표적 요법, 화학요법, 및/또는 방사선요법) 이전에 및/또는 동시에 투여된다.

[0210] 임의의 방법의 특정 구체예에서, 암은 폐암, 유방암, 췌장암, 결장직장암, 및/또는 흑색종이다. 특정 구체예에서, 상기 암은 폐이다. 특정 구체예에서, 상기 폐암은 NSCLC이다. 특정 구체예에서, 상기 암은 유방암이다. 특정 구체예에서, 상기 암은 흑색종이다.

#### 예시

[0212] 아래의 실시예, 특히 예시적인 구체예에 묘사된 바와 같이, 화합물은 다음의 일반적인 절차에 따라 제조되고, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 화학식 I 및 이의 대안적인 구체예에 대해 정의된 바와 같고; X는 할로겐이고; A, B 및 D는 탄소 및 헤테로원자로부터 독립적으로 선택되어, 한 예에서 탄소 또는 질소이고; R은  $C_{1-6}$ 알킬이고; M은  $-C(O)H$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$  또는  $-C(O)O(C_{1-6}알킬)$ 이다. 상기 일반적인 방법이 본 발명의 특정 화합물의 합성을 묘사함에도 불구하고, 하기 일반적인 방법, 및 기술 분야 내 숙련가에게 공지된 다른 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 서브클래스 및 종에 적용될 수 있는 것으로 인식될 것이다.

#### 반응식 1 (방법 A)

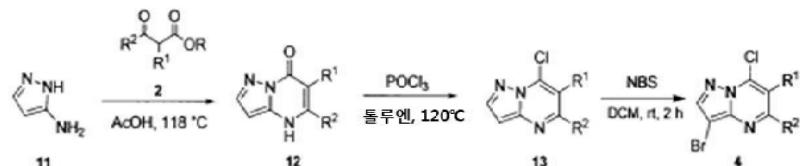


[0214]

[0215] 표적 9 및 10의 일반적인 합성이 반응식 1에 도시된다. 4-브로모-1H-피라졸-5-아민 (1)을 환류하는 아세트산에

서  $\beta$ -케토에스터 2와 축합하여 중간체 3을 수득한다. 이는 뒤이어 포스포리스 옥시클로라이드와 반응하여 중간체 4를 야기하고, 이는 메탄올에서 소듐 메톡사이드와 처리하는 경우 브로마이드 5를 형성한다. 브로마이드 5와 SEM-보호된-피라졸 보로네이트 에스터 (6)의 스즈키 커플링은 중간체 7를 제공한다. SEM-기의 탈보호화(deprotection) 이후, 결과의 피라졸 8을 헤테로아릴 할라이드와 추가로 커플링하여 표적 9를 수득한다. 중간체 8은 또한 산 클로라이드 또는 무수물과 반응하여 표적 10을 수득할 수 있다.

## [0216] 반응식 2 (4의 대안적인 합성)

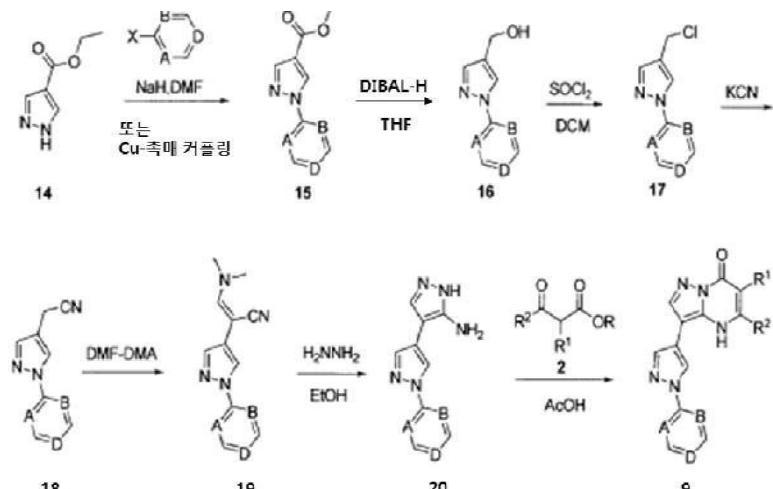


[0217]

[0218] 중간체 4의 대안적인 합성이 반응식 2에 개괄되어 있다. 1H-피라졸-5-아민 (11)의 축합은 피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(12)을 제공한다. 이는 뒤이어 포스포리스 옥시클로라이드와 반응하여 중간체 13를 야기하고, 이는 또한 NBS와의 브롬화 시 브로마이드 4를 제공한다.

[0219]

## 반응식 3 (9의 대안적인 합성, 방법 B)

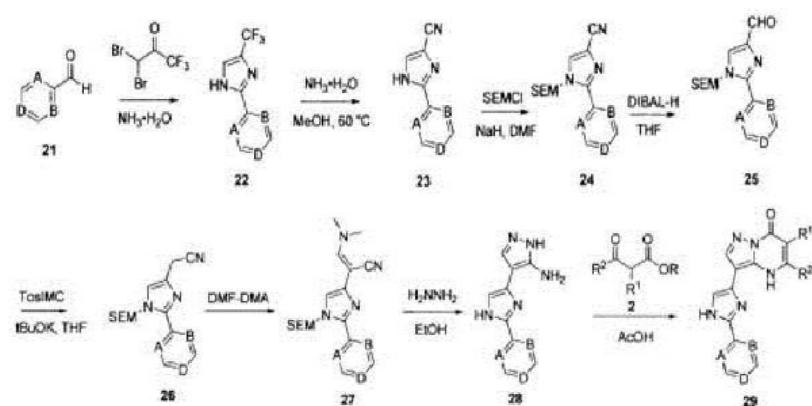


[0220]

[0221] 표적 9의 대안적인 합성 (방법 B)이 반응식 3에 개괄되어 있다. 1H-피라졸-4-카복실레이트는 염기, 또는 Cu-촉매 조건하에서 커플링하여 헤테로아릴 할라이드가 된다. 이후 에틸 에스터 15를 DIBAL-H를 사용하여 환원하여 일차 알코올 16을 수득하고, 이는 싸이오닐 클로라이드를 사용하여 클로라이드 16로 변형된다. 포타슘 사이아나이드로써 클로라이드를 치환하여 18를 제공한다. N,N-다이메틸폼아마이드 디아메틸아세탈(DMF-DMA)와 처리하는 경우, 중간체 19를 형성한다. 하이드라진과 반응하여 아미노-피라졸 20을 제공하고, 이는  $\beta$ -케토에스터 2와 축합 시 표적 9로 변형될 수 있다.

[0222]

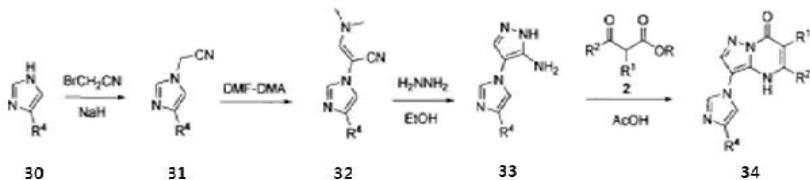
## 반응식 4(방법 C)



[0223]

[0224] 표적 29의 합성이 반응식 4 (방법 C)에 나타난다. 알데하이드 (21)를 3,3-다이브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온을 축합하여 이미다졸 22를 제공하고, 이는 암모늄 하이드록사이드와 처리 시 화합물 나이트릴 23을 야기한다. SEM 기로 보호하고, 뒤이어 DIBAL-H을 사용하여 나이트릴을 환원하여 알데하이드 25를 제공한다. 포타슘 tert-부톡사이드의 존재 하에서 알데하이드를 TosMIC과 반응시키는 경우, 나이트릴 26을 형성한다. 26과 DMF-DMA을 반응시키고, 뒤이어 하이드라진과 축합하여, 아미노-피라졸 28을 야기한다. 화합물 28과  $\beta$ -케토에스터 2의 후속 반응은 표적 29을 제공한다.

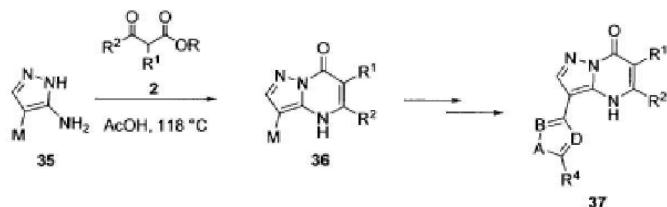
[0225] 반응식 5 (방법 D)



[0226]

[0227] 표적 34의 합성이 반응식 5 (방법 D)에 나타난다. 이미다졸 (30)을 2-브로모아세토나이트릴과 알킬화하여 화합물 31을 제공한다. 31과 DMF-DMA를 반응시키고, 뒤이어 하이드라진과 축합하여, 아미노-피라졸 33을 제공한다. 화합물 33과  $\beta$ -케토에스터 2의 후속 반응은 표적 34을 제공한다.

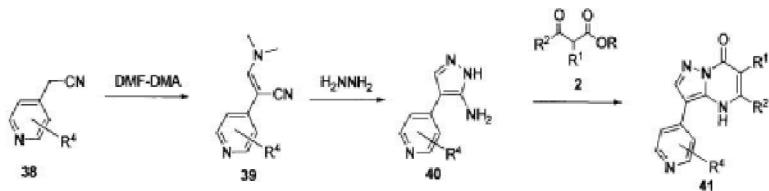
[0228] 반응식 6 (방법 E)



[0229]

[0230] 유사하게, R 기가 알데하이드 또는 나이트릴 또는 에틸인 아미노-피라졸 35를, 또한  $\beta$ -케토에스터 2와 축합하여 화합물 36을 수득할 수 있다. R 기는 이후 추가로 다양한 다른 5-원 헤테로사이클릴로 변형될 수 있다.

[0231] 반응식 7 (방법 F)



[0232]

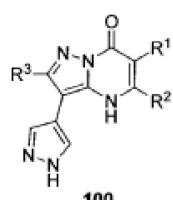
[0233] 6-원 헤테로사이클릴을 가지는 표적 41을 위한 일반적인 합성이 반응식 7에 기재된다. 나이트릴 38과 DMF-DMA을 반응시키고, 뒤이어 축합 하이드라진과 축합하여, 아미노피라졸 40을 제공한다. 아미노피라졸 40과  $\beta$ -케토에스터 2의 후속 반응은 표적 41을 제공한다.

[0234]

하나의 구체예에서 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 화학식 (I)의 화합물 제조 방법을 제공한다:

[0235]

a) 화학식 100의 화합물 또는 이의 염과 화학식 R-X의 화합물을 커플링하는 단계:



[0236]

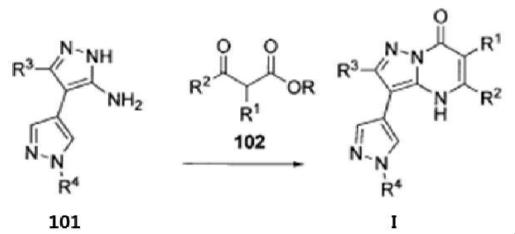
[0237] 여기서 X는 할로겐임;

[0238]

b) 화학식 100의 화합물 또는 이의 염과 화학식 R<sup>4</sup>-X의 화합물을 알킬화하는 단계, 여기서 X는 적절한

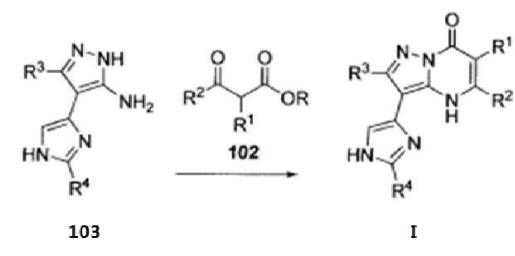
이탈기임;

- [0239] c) 화학식 101의 화합물 또는 이의 염을 화학식 102의 화합물로써 적절한 산의 존재하에서 처리하여 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계:



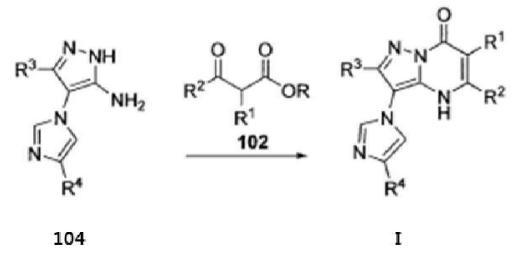
- [0240]

- [0241] d) 화학식 103의 화합물 또는 이의 염을 화학식 102의 화합물로 써 적절한 산의 존재하에서 처리하여 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계:



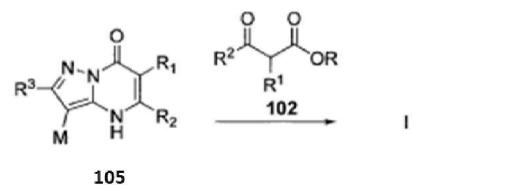
- [0242]

- [0243] e) 화학식 104의 화합물 또는 이의 염을 화학식 102의 화합물로 써 적절한 산의 존재하에서 처리하여 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계:



- [0244]

- [0245] f) M은  $-C(O)H$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$  또는  $-C(O)O(C_{1-6}\text{알킬})$ 인, 화학식 105의 화합물 또는 이의 염을 화학식 102의 화합물로써 적절한 사의 존재하에서 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 단계:



- [0246]

또 다른 양태는 화학식 (I)의 화합물을 제조에 유용한 화학식 101-105의 화합물을 및 이의 역을 포함한다.

- [0248]

구체예는 다음의 실시예에 의해 예시된다.

- [0249]

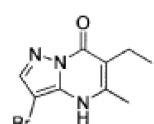
## 실시예

- [0250]

### 실시예 1:

- [0251]

단계 1

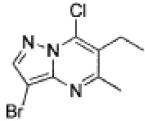


- [0252]

## [0253] 3-브로모-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0254] AcOH(300 mL) 중의 4-브로모-1H-피라졸-5-아민(16.1 g, 100.0 mmol) 및 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(19.0 g, 120.0 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 MTBE(200 mL × 3)로 세척하였다. 결과의 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 미정제 표제 화합물을 수득하였다(17.0 g, 67% 수율). 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 255.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 단계 2

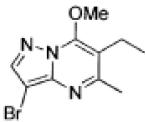


## [0256]

## 3-브로모-7-클로로-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘

[0258] POCl<sub>3</sub>(60.8 g, 400.0 mmol)를 교반되고 냉각된 (0°C) 톨루엔(500 mL) 중의 3-브로모-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(25.6 g, 100.0 mmol) 및 DIPEA(51.6 g, 400.0 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 90°C가 되도록 가온하여 4시간 동안 계속 교반하였고, 이때 LC-MS는 전환의 완료를 나타냈다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 수성 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(300 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10: 1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(15.0 g, 55% 수율). LCMS (ESI) m/z: 273.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 단계 3

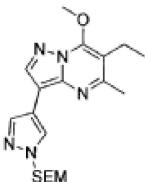


## [0260]

## 3-브로모-6-에틸-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘

[0262] NaOMe(2.70 g, 50.0 mmol)을 교반되는 메탄올(50 mL) 중의 3-브로모-7-클로로-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘(2.74 g, 10.0 mmol)의 용액에 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS는 반응의 완료를 나타냈다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물(50 mL)로 희석하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 농축하여 미정제 표제 화합물을 수득하였다(2.40 g, 89% 수율). 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) m/z: 269.9 [M+H]<sup>+</sup>.

## 단계 4



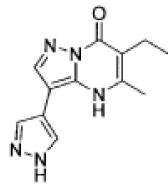
## [0264]

## 6-에틸-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]파리미딘

[0266] 다이옥세인/H<sub>2</sub>O(50 mL/10 mL) 중의 3-브로모-6-에틸-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]파리미딘(2.70 g, 10.0 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(4.86 g, 15.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.50 g, 0.7 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.50 g, 20.0 mmol)의 혼합물을 질소 보호하에서 10시간 동안 가열 환류하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc(50 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼(PE/EtOAc = 10: 1)에 의해 정제하여

황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(1.30 g, 34% 수율). LCMS (ESI)  $m/z$ : 388.0  $[M+H]^+$ .

[0267] 단계 5



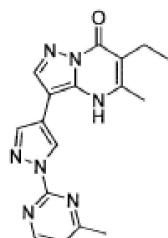
[0268]

[0269] 6-에틸-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0270] MeOH(50 mL) 및 HCl(2 N, 10 mL, 20.0 mmol) 중의 6-에틸-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(3.87 g, 10.0 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 회석하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼(DCM MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.90 g, 78% 수율). LCMS (ESI)  $m/z$ : 243.9  $[M+H]^+$ .

[0271]

단계 6



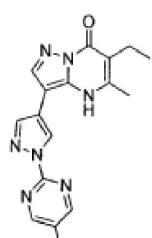
[0272]

[0273] 6-에틸-5-메틸-3-(1-(4-메틸피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0274] NaH(60%, 40 mg, 1.0 mmol)를 교반되고 냉각된 (0°C) DMF(5 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(122 mg, 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 계속 교반한 후 2-클로로-4-메틸피리미딘(128 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(0.1 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(22 mg, 13% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.50 (d, *J*= 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, *J*= 0.8 Hz, 1 H), 8.70 (d, *J*= 4.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J*= 0.8 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*= 4.8 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.46-2.48 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.02 (t, *J*= 7.6 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): Rt = 0.711 분,  $m/z$ : 335.9  $[M+H]^+$ .

[0275]

실시예 2:



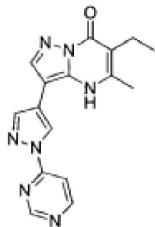
[0276]

[0277] 6-에틸-5-메틸-3-(1-(5-메틸피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0278] 실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-5-메틸피리미딘으로부터 15% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.43 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.70 (s, 2 H), 8.19 (s, 2 H), 2.45-2.47 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.02-0.98 (m, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.721 분,  $m/z$ :

335.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0279] 실시예 3:

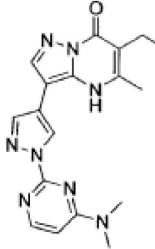


[0280]

[0281] 6-에틸-5-메틸-3-(1-(파리미딘-4-일)-1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0282] 실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 4-클로로파리미딘으로부터 19% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 2.48-2.45 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.03 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.713 분, m/z: 321.8, 665.1 [M+H<sup>+</sup>, 2M+1].

[0283] 실시예 4:

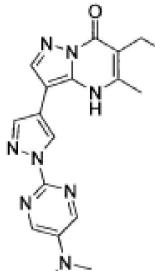


[0284]

[0285] 3-(1-(4-(다이메틸아미노)파리미딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0286] 실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-4-다이메틸아미노파리디민으로부터 22% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.44-11.48 (m, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.08-8.19 (m, 3 H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.06 (s, 6 H), 2.47-2.45 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.671 분, m/z: 364.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0287] 실시예 5:



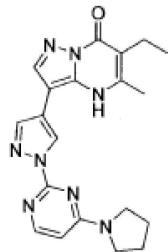
[0288]

[0289] 3-(1-(5-(다이메틸아미노)파리미딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0290] 실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-5-다이메틸아미노파리디민으로부터 15% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.43 (s, 1 H), 8.90 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 8.32 (s, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 2.98 (s, 6 H), 2.47-2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.729 분, m/z: 364.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0291]

실시예 6:



[0292]

[0293]

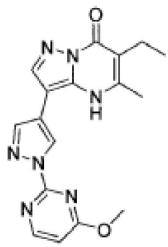
6-에틸-5-메틸-3-(1-(4-(피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0294]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-4-(피롤리딘-1-일)피리미딘로부터 10 % 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.50 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.13-8.12 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 3.63-3.59 (m, 4 H), 2.47-2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.99-1.93 (m, 4 H), 1.01-1.00 (m, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.709 분, m/z: 390.9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0295]

실시예 7:



[0296]

[0297]

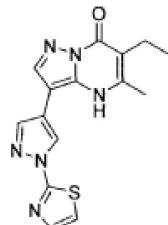
6-에틸-3-(1-(4-메톡시피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0298]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-4-메톡시피리미딘으로부터 38 % 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.05 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1 H), 8.55 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 6.88 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.45 (q,  $J = 1.6$  Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.724 분, m/z: 351.8  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0299]

실시예 8:



[0300]

[0301]

6-에틸-5-메틸-3-(1-(싸이아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0302]

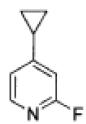
실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-브로모싸이아졸로부터 10 % 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 611.44 (s, 1 H), 9.02 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1 H), 8.24 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.66 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 2.49-2.48 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.756 분, m/z: 326.9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0303]

실시예 9:

[0304]

단계 1



[0305]

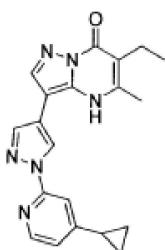
4-사이클로프로필-2-플루오로피리딘

[0307]

다이옥시인/ $H_2O$ (16 mL/4 mL) 중의 4-브로모-2-플루오로피리딘(500 mg, 2.81 mmol), 사이클로프로필보론산(295 mg, 3.47 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$ (223 mg, 0.30 mmol) 및  $Cs_2CO_3$ (1.86 g, 5.72 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조건하에서 30 분간 (질소 보호와 함께) 120°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 증발시키고 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(100 mg, 26% 수율), 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0308]

단계 2



[0309]

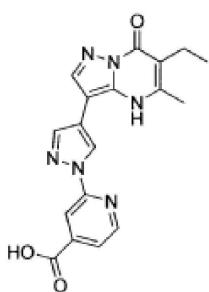
3-(1-(4-사이클로프로필-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0311]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 4-사이클로프로필-2-플루오로피리딘으로부터 6.5% 수율로 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.06 (d,  $J= 0.8$  Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J= 5.6$  Hz, 1 H), 8.19-8.18 (m, 2 H), 7.70 (d,  $J= 1.2$  Hz, 1 H), 7.04 (dd,  $J= 1.6, 5.2$  Hz, 1 H), 2.52-2.51 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 1.15-1.13 (m, 2 H), 1.05 (t,  $J= 7.2$  Hz, 3 H), 0.90-0.89 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.816 분,  $m/z$ : 360.9 [ $M+H^+$ ].

[0312]

실시예 10:



[0313]

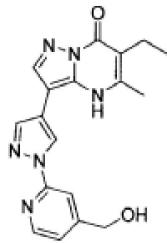
2-(4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)아이소니코틴산

[0315]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-플루오로아이소니코틴산으로부터 6.6 % 수율로 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.50 (br. s, 1 H), 9.15 (s, 1 H) 8.68 (d,  $J= 5.2$  Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.28-8.22 (m, 3 H), 7.77 (d,  $J= 4.8$  Hz, 1 H), 2.51-2.50 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (m, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.736 분,  $m/z$ : 364.9 [ $M+H^+$ ].

[0316]

실시예 11:



[0317]

6-에틸-3-(1-(4-(하이드록시메틸)파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0319]

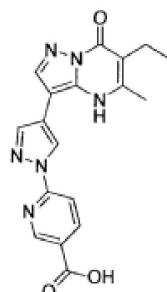
보레인(THF 중의 1 M, 0.2 mL, 0.2 mmol)을 교반되고 냉각된 (0°C) THF(5 mL) 중의 2-(4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1H-파라졸-1-일)아이소니코틴산(40 mg, 0.11 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 48시간 동안 계속 교반하였고, 이때 LC-MS는 반응의 완료를 나타냈다. 반응을 MeOH(5 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하고 이후 증발시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(7 mg, 18.2% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.52 (br. s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.43 (d,  $J= 4.8$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J= 8.8$  Hz, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.28 (d,  $J= 4.8$  Hz, 1 H), 5.61 (t,  $J= 6.0$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J= 5.6$  Hz, 2 H), 2.52-2.50 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (t,  $J= 7.2$  Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.716 분,  $m/z$ : 350.9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0320]

실시예 12:

[0321]

단계 1



[0322]

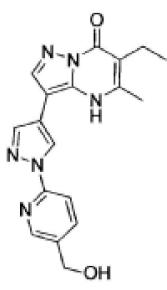
6-(4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1H-파라졸-1-일)니코틴산

[0324]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 미정제 표제 화합물을 6-플루오로니코틴산으로부터 34 % 수율로 제조하였다. 미정제 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 적용하였다.

[0325]

단계 2



[0326]

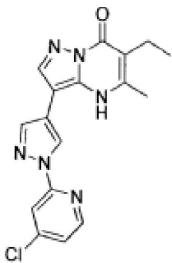
6-에틸-3-(1-(5-(하이드록시메틸)파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0328]

실시예 11에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 6-(4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1H-파라졸-1-일)니코틴산으로부터 8% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.06 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.92 (d,  $J= 1.2$  Hz, 2 H), 5.37 (d,  $J= 5.6$  Hz, 1 H), 4.55 (d,  $J= 5.2$  Hz, 1 H), 2.48-2.45 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.02 (t,  $J= 7.6$  Hz, 3 H).

LCMS (방법 C): RT = 0.709 분, m/z: 350.8 [M+H<sup>+</sup>].

[0329] 실시예 13:

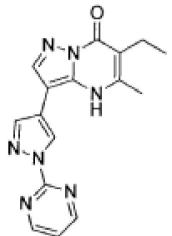


[0330]

3-(1-(4-클로로파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

다이옥세인(4 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-3-(1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(100 mg, 0.41 mmol), 2-브로모-4-클로로파리딘(117 mg, 0.62 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(38 mg, 0.04 mmol), Xantphos(47 mg, 0.08 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(268 mg, 0.82 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알에 밀봉하고, 질소로 펴징하고 마이크로 웨이브 조건하에서 1시간 동안 140°C에서 조사하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하시키고 증발시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(40 mg, 28% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.49 (br. s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.50-2.48 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.805 분, m/z: 354.8, 709.1 [M+H<sup>+</sup>, 2M+1].

[0333] 실시예 14:



[0334]

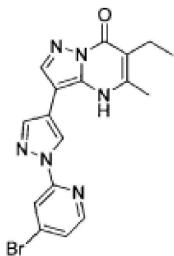
6-에틸-5-메틸-3-(1-(파리미딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

다이옥세인(6 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-3-(1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(120 mg, 0.49 mmol), 2-클로로파리미딘(84 mg, 0.74 mmol), CuI(47 mg, 0.25 mmol), N,N-다이메틸에틸렌다이아민(22 mg, 0.25 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (241 mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 질소 분위기하에서 12시간 동안 110°C에서 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 암모니아(5%, 5mL × 2), 염수(10mL × 2)로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(31 mg, 20% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.47-11.44 (m, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.48 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.48-2.47 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.690 분, m/z: 321.8, 665.1 [M+H<sup>+</sup>, 2M+1].

[0337] 실시예 15:

[0338]

단계 1



[0339]

[0340]

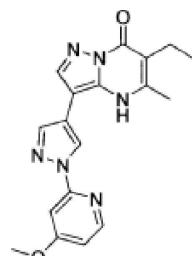
3-(1-(4-브로모피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0341]

DMF(5 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(400 mg, 1.65 mmol)의 용액을 냉각된 (0°C) DMF(3 mL) 중의 NaH(60%, 99 mg, 2.47 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 30 분간 계속 교반한 후, 4-브로모-2-플루오로피리딘(432 mg, 2.47 mmol)을 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 결과의 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 물(20 mL)에 부었다. 여과 후, 고체 케이크를 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(480 mg, 73% 수율). 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0342]

단계 2



[0343]

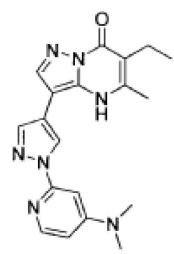
6-에틸-3-(1-(4-메톡시피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0345]

NaOMe(33 mg, 0.61 mmol)를 교반되는 DMF(3 mL) 중의 3-(1-(4-브로모피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 135°C에서 가열한 후 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(1 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(10 mg, 14% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.89 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.70–2.60 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.757 분, m/z: 350.9, 701.1 [M+H<sup>+</sup>, 2M+1].

[0346]

실시예 16:



[0347]

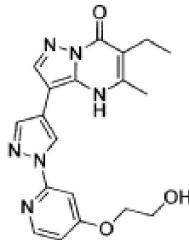
3-(1-(4-(다이메틸아미노)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0348]

DMF(10.0 mL) 중의 3-(1-(4-브로모피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(300 mg, 0.75 mmol) 및 다이메틸 하이드로클로라이드(916 mg, 11.30 mmol)의 혼합물을 DIPEA(1.46 g, 11.31 mmol)로 처리한 후 마이크로웨이브 조건하에서 30 분간 150°C에서 가열하였다. 결과의 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(22.8 mg,

8.4% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.97 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 6.59 (dd,  $J$  = 2.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.03 (s, 6 H), 2.48 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.668 분, m/z: 364.1 [M+H $^+$ ].

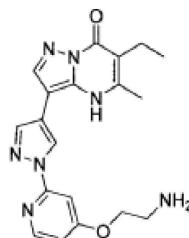
[0350] 실시예 17:



[0351] [0352] 6-에틸-3-(1-(4-(2-하이드록시에톡시)파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0353] NaH(미네랄 오일 중 60% 분산, 24 mg, 0.6 mmol)을 교반되는 DMF(2 mL) 중의 에테인-1,2-다이올(25 mg, 0.4 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한 후, 3-(1-(4-브로모파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(80 mg, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 1 시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(0.2 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (13 mg, 17.0 % 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.59 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.31 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.22 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H), 3.77 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2 H), 2.51-2.50 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.04 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.719 분, m/z: 380.9 [M+H $^+$ ].

[0354] 실시예 18:



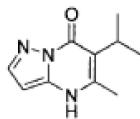
[0355] [0356] 3-(1-(4-(2-아미노에톡시)파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0357] NaH(60%, 24 mg, 0.60 mmol)를 교반되는 DMF(2 mL) 중의 tert-부틸 (2-하이드록시에틸)카바메이트(80 mg, 0.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한 후, 3-(1-(4-브로모파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온(100 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 1시간 동안 100°C에서 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 HCl(EtOAc 중의 2 M, 2 mL)로 희석하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 오일로서 표제 화합물을 수득하였다 (18 mg, 18.7% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.52 (br. s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.37 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H), 8.23-8.21 (m, 5 H), 7.51 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 7.02-7.00 (m, 1 H), 4.40 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 3.27 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 2.50-2.48 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.05 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.668 분, m/z: 379.9 [M+H $^+$ ].

[0358] 실시예 19:

[0359]

단계 1



[0360]

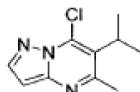
6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0362]

AcOH(50 mL) 중의 1*H*-피라졸-5-아민(5.0 g, 60.2 mmol) 및 2-아세틸렌-3-메틸뷰타노에이트(9.1 g, 52.8 mmol)의 혼합물을 140°C에서 5시간 동안 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 PE 및 EtOAc(200 mL, 5:1)의 혼합물로 세척하여 백색 고체로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(4.1 g, 36% 수율). LCMS (ESI) m/z: 192.0 [M+H<sup>+</sup>].

[0363]

단계 2



[0364]

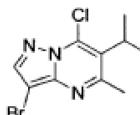
7-클로로-6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0366]

POCl<sub>3</sub> (3.2 g, 21.3 mmol)를 교반되고 냉각된 (0°C) 툴루엔(15 mL) 중의 6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(1.0 g, 5.2 mmol) 및 DIPEA(2.7, 21.3 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 120°C가 되도록 가온하여 12시간 동안 계속 교반하였고, 이때 LC-MS는 완전한 전환을 나타냈다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 수성 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(30 mL 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/EtOAc = 15:1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(0.9 g, 82% 수율). LCMS (ESI) m/z: 210.0 [M+H<sup>+</sup>].

[0367]

단계 3



[0368]

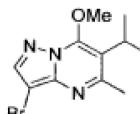
3-브로모-7-클로로-6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0370]

CH<sub>3</sub>CN(10 mL) 중의 NBS(710 mg, 4.0 mmol)를 교반되는 DCM(10 mL) 중의 7-클로로-6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(800 mg, 3.8 mmol)의 용액에 실온에서 30 분의 기간에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 또 다른 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 이때 TLC는 완전한 전환을 나타냈다. 용매를 증발시키고 잔류물을 PE/EtOAc(20: 1)로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(900 mg, 82% 수율). LCMS (ESI) m/z: 287.9, 289.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0371]

단계 4



[0372]

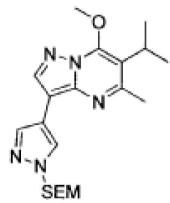
3-브로모-6-아이소프로필-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0374]

NaOMe(810 mg, 15.0 mmol)를 교반되는 메탄올(10 mL) 중의 3-브로모-7-클로로-6-아이소프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(900 mg, 3.1 mmol)의 용액에 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였고, 이때 LCMS는 반응의 완료를 나타냈다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물(50 mL)로 회석하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(800 mg, 90% 수율). 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용.

하였다. LCMS (ESI)  $m/z$ : 284.0, 286.0 [ $M+H^+$ ].

[0375] 단계 5

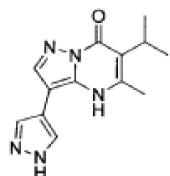


[0376]

[0377] 6-아이소프로필-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0378] 다이옥세인/ $H_2O$ (20 mL/40 mL) 중의 3-브로모-6-아이소프로필-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(800 mg, 2.8 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(1.40 g, 4.2 mmol),  $Pd(PPh_3)_4Cl_2$ (50 mg, 0.1 mmol) 및  $Cs_2CO_3$  (2.00 g, 6.2 mmol)의 혼합물을 질소 보호하에 12시간 동안 가열 환류하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을  $EtOAc$ (20 mL  $\times$  3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼(PE/ $EtOAc$  = 10: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(300 mg, 27% 수율). LCMS (ESI)  $m/z$ : 402.0 [ $M+H^+$ ].

[0379] 단계 6

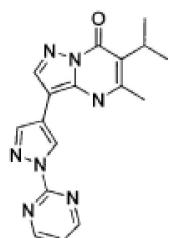


[0380]

[0381] 6-아이소프로필-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0382]  $MeOH$ (20 mL) 및  $HCl$ (2 N, 2 mL, 4.0 mmol) 중의 6-아이소프로필-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(300 mg, 0.8 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화된 수성  $NaHCO_3$ 의 첨가로 희석하였다. 결과의 혼합물을  $EtOAc$ (20 mL  $\times$  3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼(DCM/ $MeOH$  = 10:1)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(120 mg, 65% 수율). LCMS (ESI)  $m/z$ : 258.0 [ $M+H^+$ ].

[0383] 단계 7



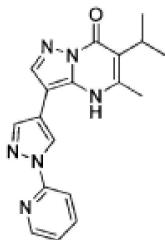
[0384]

[0385] 6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0386] 실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로피리미딘로부터 13% 수율로 제조하였다.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.40 (br. s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.90 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.49 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 3.06-3.03 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LCMS (방법 C):  $RT$  = 0.746 분,  $m/z$ : 335.9 [ $M+H^+$ ].

[0387]

실시예 20:



[0388]

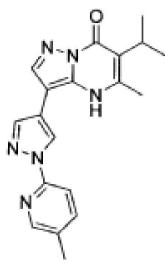
6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0390]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-플루오로파리딘으로부터 80% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.33 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.49 (d,  $J= 4.0$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J= 10.4$  Hz, 2 H), 8.01-7.93 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, 1 H), 3.08-3.01 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.28 (d,  $J= 6.8$  Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.806 분, m/z: 334.9 [M+H $^+$ ].

[0391]

실시예 21:



[0392]

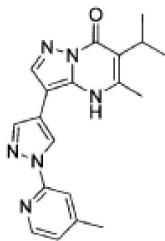
6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(5-메틸파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0394]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-플루오로-5-메틸파리딘으로부터 3% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.35 (br. s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.17-8.16 (m, 2 H), 7.89-7.82 (m, 2 H), 3.08-3.01 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J= 6.8$  Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.824 분, m/z: 348.9 [M+H $^+$ ].

[0395]

실시예 22:



[0396]

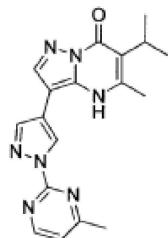
6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(4-메틸파리딘-2-일)-1H-파라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0398]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-플루오로-4-메틸파리딘을 6% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.41 (br. s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.36 (d,  $J= 5.2$  Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.64-7.53 (m, 1 H), 7.21 (d,  $J= 5.2$  Hz, 1 H), 3.08-3.01 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J= 6.8$  Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.825 분, m/z: 348.9 [M+H $^+$ ].

[0399]

실시예 23:



[0400]

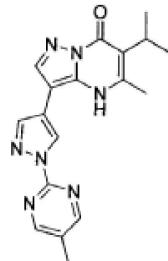
6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(4-메틸파리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0402]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-4-메틸파리미딘으로부터 8% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.41 (br. s, 1 H), 9.07 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H), 8.72 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 8.24 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.37 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 3.08-3.00 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.753 분, m/z: 349.8 [M+H $^+$ ].

[0403]

실시예 24:



[0404]

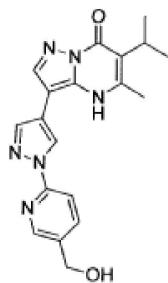
6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(5-메틸파리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0406]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-5-메틸파리미딘으로부터 4% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.38 (br. s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.23-8.20 (m, 2 H), 3.06-3.03 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.760 분, m/z: 349.9 [M+H $^+$ ].

[0407]

실시예 25:



[0408]

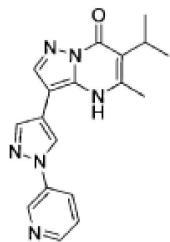
3-(1-(5-(하이드록시메틸)파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6-아이소프로필-5-메틸파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0410]

실시예 12에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 6-플루오로니코틴산으로부터 29% 수율로 제조하였다 (2 단계).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.37 (br. s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 7.94-7.93 (m, 2 H), 5.40 (br. s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.09 - 3.00 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.32 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.760 분, m/z: 364.9 [M+H $^+$ ].

[0411]

실시예 26:



[0412]

6-아이소프로필-5-메틸-3-(1-(페리딘-3-일)-1H-페라졸-4-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-7(4H)-온

[0414]

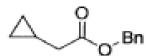
DMSO(5 mL) 중의 6-아이소프로필-5-메틸-3-(1H-페라졸-4-일)페라졸로[1,5-a]페리미딘-7(4H)-온(257 mg, 1.00 mmol), 3-브로모페리딘(316 mg, 2.00 mmol), CuI(10 mg, 0.05 mmol), 1-프롤린(12 mg, 0.10 mmol) 및  $K_2CO_3$ (138 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 질소 분위기하에서 12시간 동안 120°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시키고, 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(130 mg, 37% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.40 (br. s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.54 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.61-7.58 (m, 1 H), 3.08-3.01 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 1.32 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.723 분, m/z: 334.9 [M+H $^+$ ].

[0415]

실시예 27:

[0416]

단계 1



[0417]

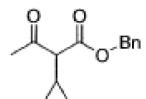
벤질 2-사이클로프로필아세테이트

[0419]

$K_2CO_3$ (110.4 g, 0.80 mol)를 교반되는 용액 DMF(200 mL) 중의 2-사이클로프로필산(40.0 g, 0.40 mol)의 용액에 조금씩 나누어 첨가하고, 뒤이어  $BnBr$ (75.2 g, 0.44 mol)를 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 결과의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을  $EtOAc$ (1000 mL)로 희석하였다. 이후 상기 용액을  $HCl$ (aq. 1 N, 100 mL  $\times$  3)로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 무색 오일로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(65.0 g, 86% 수율). 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0420]

단계 2



[0421]

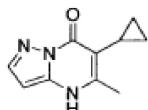
벤질 2-사이클로프로필-3-옥소뷰타노에이트

[0423]

$LiHMDS$ (THF 중의 1 M, 410.5 mL, 410.5 mmol)를 교반되고 냉각된(-78°C) THF(600 mL) 중의 벤질 2-사이클로프로필아세테이트(65.0 g, 342.1 mmol)의 용액에 적가하였다. -78°C에서 20 분간 계속 교반한 후 아세틸 클로라이드(410.5 mmol)를 적가하였다. 결과의 혼합물을 추가의 2시간 동안 -78°C에서 교반하였고, 이때  $TLC$ (PE/  $EtOAc$  = 10: 1)는 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 포화된 수성  $NH_4Cl$ (200 mL)의 첨가에 의해 퀸칭한 후,  $EtOAc$ (300 mL  $\times$  3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(PE/ $EtOAc$  = 100: 1)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(30.0 g, 38% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.32-7.17 (m, 5 H), 5.12 (s, 2 H), 2.60 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.30-1.22 (m, 1 H), 0.66-0.57 (m, 2 H), 0.28-0.18 (m, 2 H).

[0424]

단계 3



[0425]

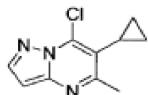
6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0427]

AcOH(80 mL) 중의 1H-피라졸-5-아민(11.3 g, 136.0 mmol) 및 벤질 2-사이클로프로필-3-옥소뷰타노에이트(30.0 g, 129.3 mmol)의 혼합물을 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 PE 및 EtOAc의 혼합물(200 mL, 10:1)로 세척하여 미정제 화색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(24.0 g, 98% 수율). 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0428]

단계 4



[0429]

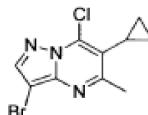
7-클로로-6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0431]

POCl<sub>3</sub>(110.0 g, 720 mmol) 중의 6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(20.5 g, 106 mmol)의 혼탁액을 2시간 동안 130°C에서 가열하였다. 반응의 완료 이후, 과량의 POCl<sub>3</sub>를 감압하에 제거하고, 잔류물을 얼음-물에 부었다. 용액을 수성 NaHCO<sub>3</sub>를 첨가함으로써 pH = 9로 조절한 후 EtOAc(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc = 50:1-20: 1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(10.0 g, 44% 수율).

[0432]

단계 5



[0433]

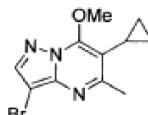
3-브로모-7-클로로-6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0435]

CH<sub>3</sub>CN(50 mL) 중의 NBS(8.9 g, 50.0 mmol)를 교반되는 DCM (80 mL) 중의 7-클로로-6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(10.0 g, 48.3 mmol)의 용액에 실온에서 30 분의 기간에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 또 다른 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 이때 TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 용매를 증발시키고; 잔류물 PE/EtOAc(50: 1-20:1)로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(12.5 g, 91% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 (s, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.26-1.19 (m, 2 H), 0.80-0.79 (m, 2 H).

[0436]

단계 6



[0437]

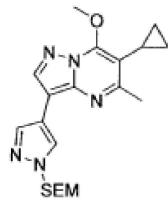
3-브로모-6-사이클로프로필-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘

[0439]

NaOMe(7.6 g, 141.0 mmol)를 교반되는 메탄올(80 mL) 중의 3-브로모-7-클로로-6-사이클로프로필-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(10.0 g, 35.0 mmol)의 용액에 조금씩 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반 4시간 동안, 이때 LCMS는 반응의 완료를 나타내었다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물(100 mL)로 희석하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc(80 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 농축하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(10.0 g, 100% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (s, 1 H), 4.33 (s, 3

H), 2.72 (s, 3 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.16-1.06 (m, 2 H), 0.78-0.69 (m, 2 H).

## 단계 7

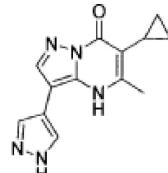


## [0441] 단계 7

6-사이클로프로필-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘

다이옥세인/H<sub>2</sub>O (125 mL/25 mL) 중의 3-브로모-6-사이클로프로필-7-메톡시-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘(6.6 g, 23.4 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(11.4 g, 35.2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 g, 2.4 mmol) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 g, 46.8 mmol)의 혼합물을 질소 보호하에 16시간 동안 120°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과한 후 EtOAc(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 컬럼(PE/EtOAc = 10: 1-3: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(3.8 g, 41% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 4.36 (s, 3 H), 3.66-3.58 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 1.75-1.68 (m, 1 H), 1.15-1.09 (m, 2 H), 0.98-0.91 (m, 2 H), 0.79-0.73 (m, 2 H), -0.01-0.02 (s, 9 H).

## 단계 8

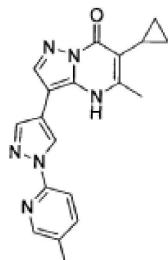


## [0445] 단계 8

6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

MeOH(40 mL) 및 HCl(6 N, 6 mL, 36.0 mmol) 중의 6-사이클로프로필-7-메톡시-5-메틸-3-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(2.8 g, 7.0 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 포화된 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 희석하였다. 결과의 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼에 의해 정제하여 (DCM/MeOH = 9: 1) 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.3 g, 73% 수율). LCMS (ESI) m/z: 256.0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 단계 9



## [0449] 단계 9

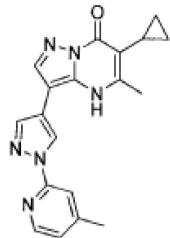
6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1-(5-메틸피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

실시예 26에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-브로모-5-메틸피리딘으로부터 23% 수율로

제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.18–8.16 (m, 2 H), 7.86–7.82 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 0.90–0.86 (m, 2 H), 0.68–0.58 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.803 분, m/z: 345.8 [M+H $^+$ ].

[0452]

실시예 28:



[0453]

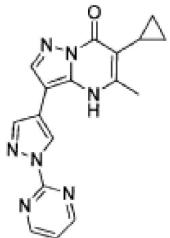
[0454] 6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1-(4-메틸피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(6H)-온

[0455]

실시예 26에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-브로모-4-메틸피리딘으로부터 13% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.56 (br. s, 1 H), 9.07 (br. s., 1 H), 8.36 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 8.19 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.20 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.50–1.48 (m, 1 H), 0.88–0.86 (m, 2 H), 0.65–0.63 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.797 분, m/z: 346.9 [M+H $^+$ ].

[0456]

실시예 29:



[0457]

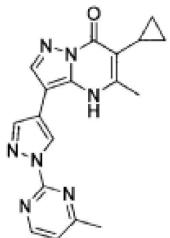
[0458] 6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(6H)-온

[0459]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로피리미딘으로부터 34% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.53 (br. s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.89 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.50 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.52–1.47 (m, 1 H), 0.90–0.85 (m, 2 H), 0.66–0.64 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.724 분, m/z: 339.9 [M+H $^+$ ].

[0460]

실시예 30:



[0461]

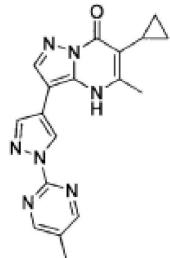
[0462] 6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1-(4-메틸피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(6H)-온

[0463]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-4-메틸피리미딘으로부터 29% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1 H), 8.71 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.35 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.53–1.46 (m, 1 H), 0.88–0.83

(m, 2 H), 0.66–0.65 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.738 분, m/z: 347.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0464] 실시예 31:



[0465]

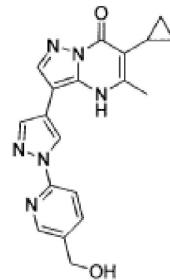
6-사이클로프로필-5-메틸-3-(1-(5-메틸피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(6H)-온

[0466]

실시예 1에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 2-클로로-5-메틸피리미딘으로부터 26% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.52 (br. s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.52–1.47 (m, 1 H), 0.90–0.85 (m, 2 H), 0.66–0.64 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.743 분, m/z: 347.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0467]

실시예 32:



[0468]

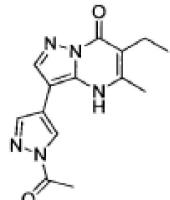
6-사이클로프로필-3-(1-(5-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(6H)-온

[0469]

실시예 11에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 6-플루오로니코틴산으로부터 11% 수율로 제조하였다(2 단계). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (br. s, 1 H), 9.08–9.05 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.16–8.13 (m, 2 H), 7.91–7.90 (m, 2 H), 5.38–5.35 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.48–1.46 (m, 1 H), 0.88–0.82 (m, 2 H), 0.62–0.59 (m, 2 H). LCMS (방법 C): RT = 0.724 분, m/z: 362.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0470]

실시예 33:



[0471]

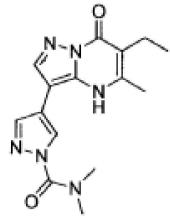
3-(1-아세틸-1H-피라졸-4-일)-6-에틸-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0472]

Ac<sub>2</sub>O(102 mg, 1.0 mmol)를 교반되고 냉각된 (0°C) 피리딘(5 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온(120 mg, 0.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 이후 농축하였다. 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(30 mg, 21% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.40 (s, 1 H), 8.95 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.51 (q, J = 1.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS

(방법 C): RT 0.703 분, m/z: 285.8 [M+H<sup>+</sup>].

[0476] 실시예 34:

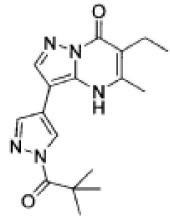


[0477]

[0478] 4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸-1H-피라졸-1-카복사마이드

[0479] 실시예 33에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 다이메틸 클로라이드로부터 84% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.44 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H), 3.13 (s, 6 H), 2.47-2.50 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.01 (t, J= 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.700 분, m/z: 314.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0480] 실시예 35:



[0481]

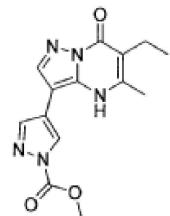
[0482] 6-에틸-5-메틸-3-(1-피발로일-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0483]

실시예 33에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 피발로일 클로라이드로부터 23.9% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.45 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 0.4 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 2.50 (q, J= 1.6 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.05 (t, J= 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.848 분, m/z: 327.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0484]

실시예 36:



[0485]

[0486] 메틸 4-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트

[0487]

실시예 33에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 메틸 클로로포메이트로부터 4.1% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.40 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.50 (q, J = 1.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (t, J= 7.6 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.687 분, m/z: 301.8 [M+H<sup>+</sup>].

[0488]

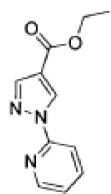
방법 B

[0489]

실시예 37:

[0490]

단계 1



[0491]

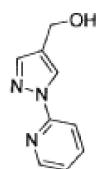
에틸 1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트

[0493]

DMF(5 mL) 중의 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트(1.2 g, 8.6 mmol)의 용액을 교반되고 냉각된 (0°C) DMF(5 mL) 중의 NaH(60%, 410 mg, 10.3 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 30 분간 0°C에서 계속 교반한 후 2-플루오로피리딘(915 mg, 9.4 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 얼음 배치를 제거하고 반응 혼합물을 3시간 동안 80°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl의 첨가에 의해 퀸칭한 후 EtOAc(40 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(1.2 g, 65% 수율).

[0494]

단계 2



[0495]

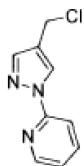
(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)메탄올

[0497]

DIBAL-H (THF 중의 1 M, 11.0 mL, 11.0 mmol)를 교반되고 냉각된 (0°C) THF(20 mL) 중의 에틸 1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트(1.2 g, 5.5 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 0°C에서 3시간 동안 계속 교반한 후 반응 혼합물을 1 M NH<sub>4</sub>Cl(20 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 이후 혼합물을 EtOAc(40 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켜 무색 오일로서 미정제 표제 화합물(0.9 g, 93% 수율)을 수득하였다. 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0498]

단계 3



[0499]

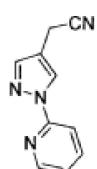
2-(4-(클로로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘

[0501]

실온에서 DCM (10 mL) 중의 (1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일) 메탄올(0.9 g, 5.1 mmol)의 용액에 설퍼 디아릴로라이드(1.84 g, 15.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 후 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 1 M 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 pH = 9로 조절하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(PE/EtOAc 5: 1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(0.9 g, 90% 수율).

[0502]

단계 4



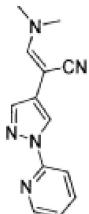
[0503]

2-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아세토나이트릴

[0505] KCN (1.0 g, 15.4 mmol)을 교반되는 DMSO/H<sub>2</sub>O (10 mL/3 mL) 중의 2-(4-(클로로메틸)-1H-피라졸-1-일)피리딘 (0.9 g, 4.6 mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 결과의 혼합물을 5시간 동안 50°C에서 가열하였고, 이때 TLC 완전한 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 냉각하고 EtOAc(50 mL)로 회석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(30 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고, 농축하여 황색 오일로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(0.8 g, 93% 수율). 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0506]

단계 5



[0507]

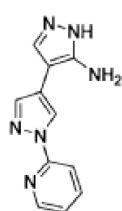
3-(다이메틸아미노)-2-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아크릴로나이트릴

[0509]

DMF-DMA(2.0 mL) 중의 2-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)아세토나이트릴(0.8 g, 4.3 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사하에서 140°C에서 30 분간 가열하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0510]

단계 6



[0511]

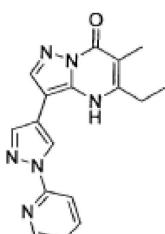
1'-(피리딘-2-일)-1H,1'H-[4,4'-바이피라졸]-5-아민

[0513]

진한 HCl(15 mL)를 교반되는 EtOH(20 mL) 중의 하이드라진 모노하이드레이트(2.0 mL)의 용액에 천천히 첨가하고, 뒤이어 3-(다이메틸아미노)-2-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일) 및 아크릴로나이트릴(11.1 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 결과의 황색 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1 M 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 첨가에 의해 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 이후 EtOAc(40 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(1.0 g, 96% 수율). LCMS (방법 C): RT = 0.427 분, m/z: 226.8 [M+H<sup>+</sup>].

[0514]

단계 7



[0515]

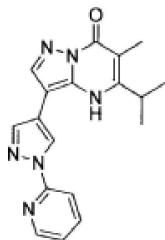
5-에틸-6-메틸-3-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0517]

AcOH(10 mL) 중의 1'-(피리딘-2-일)-1H,1'H-[4,4'-바이피라졸]-5-아민(150 mg, 0.66 mmol) 및 에틸 2-메틸-3-옥소펜타노에이트(209 mg, 1.32 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 160°C에서 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 미정제 생성물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(10.6 mg, 5% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.49 (br. s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 8.22-8.19 (m, 2 H), 8.01-7.96 (m, 2 H), 7.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.03 (s, 1 H), 1.22 (t,

*J* = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.754 분, m/z: 320.8 [M+H<sup>+</sup>].

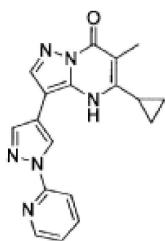
[0518] 실시예 38:



[0519] 5-아이소프로필-6-메틸-3-(1-(파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0520] 실시예 37에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2,4-다이메틸-3-옥소펜타노에이트로부터 7% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): *δ* 10.90 (br. s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.16–7.90 (m, 4 H), 7.35 (s, 1 H), 2.46–2.44 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.40–1.20 (m, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.782 분, m/z: 334.9 [M+H<sup>+</sup>].

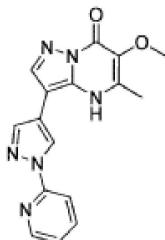
[0522] 실시예 39:



[0523] 5-사이클로프로필-6-메틸-3-(1-(파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0524] 실시예 37에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 3-사이클로프로필-2-메틸-3-옥소프로파노에이트로부터 4% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): *δ* 11.16 (br. s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 8.18–8.15 (m, 2 H), 8.02–7.95 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 2.19–2.14 (m, 4 H), 1.04–0.99 (m, 4 H). LCMS (방법 C): RT = 0.761 분, m/z: 332.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0525] 실시예 40:



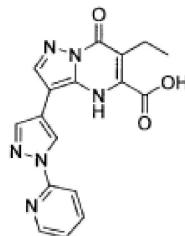
[0526] 6-메톡시-5-메틸-3-(1-(파리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0527] 실시예 37에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2-메톡시-3-옥소뷰타노에이트로부터 12% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): *δ* 11.58 (br. s, 1 H), 9.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 8.48–8.45 (m, 1 H), 8.23–8.20 (m, 2 H), 8.00–7.94 (m, 2 H), 7.37–7.34 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.717 분, m/z: 322.8 [M+H<sup>+</sup>].

[0528] 실시예 41:

[0531]

단계 1



[0532]

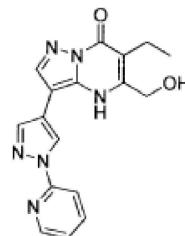
6-에틸-7-옥소-3-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카복시산

[0534]

뷰타-1-올(10 mL) 중의 1'-(피리딘-2-일)-1H,1'H-[4,4'-바이피라졸]-5-아민(300 mg, 1.33 mmol), TsOH (228 mg, 1.33 mmol) 및 다이메틸 2-에틸-3-옥소석시네이트(299 mg, 1.59 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 미정제 표제 화합물을 수득하였고(200 mg, 43% 수율), 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0535]

단계 2



[0536]

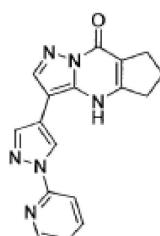
6-에틸-5-(하이드록시메틸)-3-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0538]

보레인(THF 중의 1 M, 5.4 mL, 5.4 mmol)을 THF(10 mL) 중의 교반되는 6-에틸-7-옥소-3-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-카복시산(105 mg, 0.3 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 결과의 혼합물을 16시간 동안 가열 환류한 후 MeOH(1 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(8.2 mg, 9% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.35 (br. s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.51 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H), 8.25-8.22 (m, 2 H), 8.04-7.97 (m, 2 H), 7.38 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 5.68 (br. s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 2.54 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 1.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 A): RT = 1.121 분, m/z: 337.1 [M+H $^+$ ].

[0539]

실시예 42:



[0540]

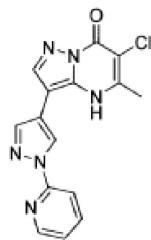
3-(1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6,7-다이하이드로-4H-사이클로펜타[d]피라졸로[1,5-a]피리미딘-8(5H)-온

[0542]

아세트산(2 mL) 중의 4-[1-(2-피리딜)피라졸-4-일]-1H-피라졸-5-아민(50 mg, 0.221 mmol) 및 에틸 2-옥소사이클로펜테인카복실레이트(41 mg, 0.265 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 120°C에서 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOH, 이후 EtOAc로 세척하고, 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(38 mg, 54% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.14 (s, 1 H), 9.12 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H), 8.52 (ddd,  $J$  = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1 H), 8.31 - 8.19 (m, 2 H), 8.09 - 7.90 (m, 2 H), 7.44 - 7.32 (m, 1 H), 3.10 - 2.95 (m, 2 H), 2.72 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 2.12 (p,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H). LCMS (ESI) (방법

D): RT = 4.47 분, m/z 319.1 [M+H<sup>+</sup>].

[0543] 실시예 43:



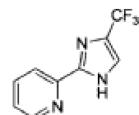
[0544]

[0545] 6-클로로-5-메틸-3-[1-(2-피리딜)피라졸-4-일]-4H-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-온

[0546] 실시예 42에 나타난 바와 유사한 절차로, 상기 화합물을 66% 수율로 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.18 (s, 1H), 9.12 (d, J= 0.9 Hz, 1H), 8.52 (ddd, J= 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 2.56 (s, 3H). LCMS (방법 A): RT = 4.38 분, m/z: 327 [M+H<sup>+</sup>].

[0547] 실시예 44:

[0548] 단계 1



[0549]

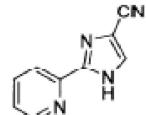
[0550] 2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘

[0551]

3,3-다이브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온(59.0 g, 0.22 mol)을 교반되는 물(100 mL) 중의 소듐 아세테이트(36.8 g, 0.44 mol) 용액에 나누어 첨가하였다. 결과의 혼합물을 30 분간 100°C에서 가열하고 실온으로 냉각시킨 후, 암모늄 하이드록사이드 (35%, 200 mL) 및 MeOH(600 mL) 중의 피콜린알데하이드 (20.0 g, 0.20 mol)의 용액을 적가하였다. 실온에서 12시간 동안 계속 교반하고 혼합물을 농축하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 갈색 고체로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(23.0 g, 55%). 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (방법 C): RT = 0.605 분, m/z: 213.7 [M+H<sup>+</sup>].

[0552]

단계 2



[0553]

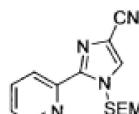
[0554] 2-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴

[0555]

MeOH(800 mL) 및 NH<sub>4</sub>OH (5%, 1000 mL) 중의 2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일)피리딘(21.0 g, 100 mmol)의 용액을 10시간 동안 60°C로 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 고체를 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 갈색 고체로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(8.7 g, 51% 수율). 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (방법 C): RT = 0.390 분, m/z: 170.7 [M+H<sup>+</sup>].

[0556]

단계 3

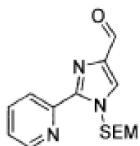


[0557]

## [0558] 2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴

DMF(50 mL) 중의 2-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(6.8 g, 40 mmol)의 용액을 교반되고 냉각된 (0 °C) DMF(50 mL) 중의 NaH(60%, 3.2 g, 80 mmol) 혼탁액에 적가하였다. 30 분간 계속 교반한 후, SEMCl(10.0 g, 60 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl(20 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하였다. 결과의 용액을 EtOAc(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 5: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(7.7 g, 64% 수율). LCMS (방법 C): RT = 0.958 분, m/z: 300.8 [M+H<sup>+</sup>].

## [0560] 단계 4

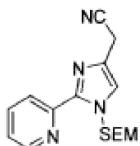


[0561]

## [0562] 2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카브알데하이드

DIBAL-H (1 M, 15.0 mL, 15.0 mmol)를 교반되고 냉각된(-78°C) THF(50 mL) 중의 2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카보나이트릴(3.0 g, 10 mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 -45°C에서 30 분간 및 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. EtOH(5 mL)을 첨가하고 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2: 1)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.7 g, 57% 수율). LCMS (방법 C): RT = 0.896 분, m/z: 303.8 [M+H<sup>+</sup>].

## [0564] 단계 5

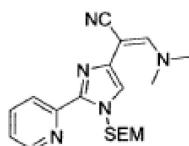


[0565]

## [0566] 2-(2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)아세토나이트릴

tBuOK (THF 중의 1 M, 22.0 mL, 22.0 mmol), 이에 뒤이어 THF(5 mL) 중의 2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-카브알데하이드(3.0 g, 10 mmol)를 교반되고 냉각된(-78°C) THF(20 mL) 중의 TosMIC (2.2 g, 11.0 mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -55°C에서 45 분간 교반하고, MeOH(50 mL)의 첨가에 의해 퀸칭하고 이후 2.5시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 AcOH(10 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc(80 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(1.3 g, 42% 수율). LCMS (방법 A): RT = 0.725 분, m/z: 314.9 [M+H<sup>+</sup>].

## [0568] 단계 6



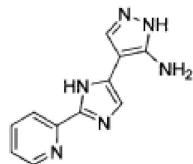
[0569]

## [0570] 3-(다이메틸아미노)-2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)아크릴로나이트릴

DMF-DMA(5 mL) 중의 2-(2-(파리딘-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일) 아세토나이트릴(625 mg, 2.0 mmol)을 12시간 동안 가열 환류하여 미정제 표제 화합물을 수득하였다(738 mg, 100% 수율). 상기 미정제 화합물을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (방법 C): RT = 0.706 분, m/z: 369.9 [M+H<sup>+</sup>].

[0572]

단계 7



[0573]

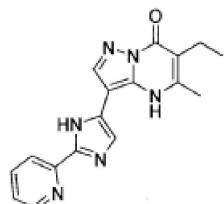
4-(2-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1H-파라졸-5-아민

[0575]

진한 HCl(0.2 mL)을 교반되는 EtOH(10 mL) 중의 하이드라진 모노하이드레이트(0.2 mL) 용액에 천천히 첨가하고, 뒤이어 3-(다이메틸아미노)-2-(2-(파리딘-2-일)-1-((2-트리메틸 실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)아크릴로나이트릴(369 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 결과의 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1 M 수성  $K_2CO_3$ 의 첨가에 의해 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 이후 EtOAc(10 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켜 황색 오일로서 미정제 표제 화합물을 수득하였다(110 mg, 49% 수율). 상기 미정제 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (방법 C): RT = 0.200 분, m/z: 226.7  $[M+H]^+$ .

[0576]

단계 8



[0577]

6-에틸-5-메틸-3-(2-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0579]

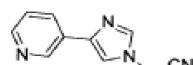
AcOH(10 mL) 중의 4-(2-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-1H-파라졸-5-아민(150 mg, 0.66 mmol) 및 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(209 mg, 1.32 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 160°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(10.6 mg, 5% 수율).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12.99 (br. s., 1 H), 8.61-8.59 (m, 1 H), 8.21-8.17 (m, 2 H), 8.11 (s, 0.3 H), 7.93-7.89 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 2.48-2.47 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.03 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H). LCMS (방법 A): RT = 0.932 분, m/z: 321.0  $[M+H]^+$ .

[0580]

실시예 45:

[0581]

단계 1



[0582]

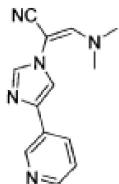
2-(4-(파리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴

[0584]

테트라하이드로퓨란 (100 mL) 중의 3-(1H-이미다졸-4-일)파리딘(8.0 g, 55.0 mmol)의 용액을 교반되고 냉각된 (0°C) THF(50 mL) 중의 NaH(미네랄 오일 중 60% 분산, 3.0 g, 75.0 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 30 분간 계속 교반하면서, 2-브로모아세토나이트릴(6.5 g, 55.0 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 증발에 의해 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM/MeOH = 10:1) 표제 화합물을 수득하였다(7.5 g, 80% 수율).

[0585]

단계 2



[0586]

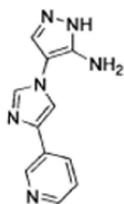
3-(다이메틸아미노)-2-(4-(페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴

[0588]

DMF-DMA(15 mL) 중의 2-(4-(페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴(6.0 g, 35.2 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사하에서 140°C에서 30 분간 가열하고 농축하여 미정제 표제 화합물을 수득하였고(6.0 g, 71% 수율). 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0589]

답계 3



[0590]

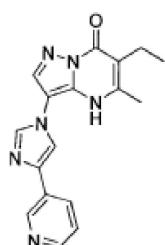
#### 4-(4-(페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-페라졸-5-아민

[0592]

진한 HC1(20 mL)을 교반되는 EtOH(100 mL) 중의 하이드라진 모노하이드레이트(2.0 mL)의 용액에 천천히 첨가하고, 뒤이어 3-(다이메틸아미노)-2-(4-(페리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴(6.0 g, 25.1 mmol)을 첨가하였다. 결과의 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1 M 수성  $K_2CO_3$ 의 첨가에 의해 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 이후 EtOAc(100 mL  $\times$  3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 중발에 의해 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(DCM/MeOH = 5:1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(4.8 g, 85% 수율).

[0593]

## 답계 4



[0594]

6-에틸-5-페닐-3-(4-(파리미디-3-일)-1H-이미다졸-1-일)파라졸루[1-5-3]파리미디-7(4H)-옥

[0506]

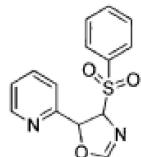
AcOH(100 mL) 중의 4-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-페리졸-5-아민(4.8 g, 28.5 mmol) 및 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(5.9 g, 34 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(623 mg, 9.2% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.04–9.03 (m, 1 H), 8.43–8.41 (m, 1 H), 8.17–8.13 (m, 3 H), 8.01 (s, 1 H), 7.42–7.39 (m, 1 H), 2.50–2.48 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H). LCMS (방법 A): RT = 0.933 분,  $m/z$ : 320.9 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0597]

### 실시예 46:

[0598]

단계 1



[0599]

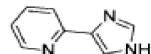
4-(페닐설폰일)-5-(피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로옥사졸

[0600]

KCN (2.7 g, 41.5 mmol)을 교반되는 에탄올(100 mL) 중의 피콜린알데하이드 (10.0 g, 93.5 mmol) 및 1-((아이소사아이노메틸)설폰일)-4-메틸벤젠 (18.0 g, 92.3 mmol)의 용액에 조금씩 나누어 첨가하였다. 결과의 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 여과하였다. 고체를 수집하여 미정제 표제 화합물을 수득하였다(20.0 g, 72% 수율).

[0602]

단계 2



[0603]

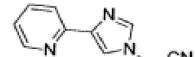
2-(1H-이미다졸-4-일)피리딘

[0604]

4-(페닐설폰일)-5-(피리딘-2-일)-4,5-다이하이드로옥사졸 (20.0 g, 65.8 mmol) 및 암모니아(70 mL, 메탄올 중의 7 N)의 용액을 20시간 동안 100°C에서 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10:1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(7.5 g, 79% 수율).

[0605]

단계 3



[0606]

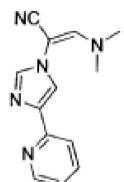
2-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴

[0607]

테트라하이드로퓨란 (80 mL) 중의 2-(1H-이미다졸-4-일)피리딘(7.5 g, 51.7 mmol)의 용액을 교반되고 냉각된 (0 °C) THF(20 mL) 중의 NaH(60%, 2.5 g, 62.5 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 30 분간 계속 교반하면서, 2-브로모아세토나이트릴(6.2 g, 51.7 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 증발 건고하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10: 1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(10.0 g, 105% 수율).

[0608]

단계 4



[0609]

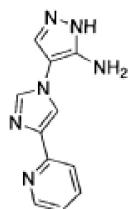
3-(다이메틸아미노)-2-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴

[0610]

DMF-DMA(15 mL) 중의 2-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴(10.0 g, 54.3 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조건하에서 30 분간 140°C에서 가열하였다. 용매를 증발시켜 미정제 표제 화합물을 수득하였다 (11.0 g, 100%). 다음 단계에 직접적으로 사용하였다. LCMS (방법 C): RT = 1.85 분, m/z: 240.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0614]

## 단계 5



[0615]

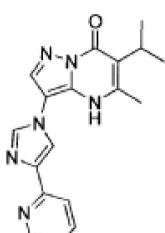
4-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민

[0617]

진한 HC1(15 mL)을 교반되는 EtOH(100 mL) 중의 하이드라진 모노하이드레이트(6.0 mL)의 용액에 천천히 첨가하고, 뒤이어 3-(다이메틸아미노)-2-(4-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴(11.0 g, 46.0 mmol)을 첨가하였다. 결과의 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1 M 수성  $K_2CO_3$ 의 첨가에 의해 pH = 9로 조절하였다. 결과의 혼합물을 이후 EtOAc(200 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10: 1)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다(7.0 g, 67% 수율). LCMS (방법 C):  $RT = 0.479$  분,  $m/z: 226.8 [M+H]^+$ .

[0618]

## 답계 6



[0619]

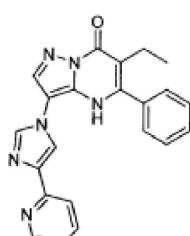
6-아이소프로필-5-메틸-3-(4-(프리미드-2-일)-1H-이미다졸-1-일)프리미드로[1,5-a]프리미드-7(4H)-온

[0621]

AcOH(6 mL) 중의 4-(4-(페리딘-2-일)-1H-아미다졸-1-일)-1H-페라졸-5-아민(600 mg, 2.6 mmol) 및 에틸 2-아세틸렌-3-메틸뷰타노에이트(600 mg, 3.5 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 분취 HPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(100 mg, 11% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.04 (br. s., 1 H), 8.50 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.94–7.81 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 3.04–2.97 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H). LCMS (방법 C): RT = 0.657 분.  $m/z$ : 335.0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0622]

### 실시예 47:



[0623]

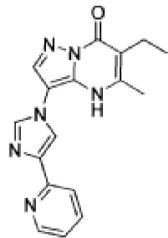
6-에틸-5-페닐-3-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0625]

실시예 46에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2-벤조일뷰타노에이트로부터 7.5% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.66 (br. s., 1 H), 8.05 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.94–7.82 (m, 3 H), 7.82–7.78 (m, 1 H), 7.55–7.50 (m, 5 H), 7.22–7.19 (m, 1 H), 2.31 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 1.00 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (방법 C): RT = 0.710 분, m/z: 382.9 [M+H] $^+$ .

[0626]

실시예 48:



[0627]

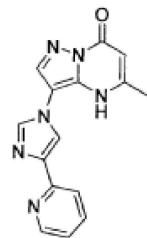
6-에틸-5-메틸-3-(4-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0629]

실시예 46에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트로부터 16% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.54-8.52 (m, 1H), 8.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 279  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0630]

실시예 49:



[0631]

5-메틸-3-(4-(파리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0633]

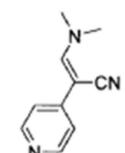
실시예 46에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 3-옥소뷰타노에이트로부터 46% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.59-8.57 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.44 (s, 3H). MS  $m/z$ : 293  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0634]

실시예 50

[0635]

단계 1



[0636]

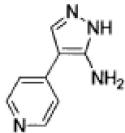
(Z)-3-(다이메틸아미노)-2-(4-파리딜)프로프-2-엔나이트릴

[0638]

DMF-DMA(11.3 mL) 및 DMF 중의 2-(4-파리딜)아세토나이트릴(1.0 g, 8.46 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 125°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음-물로 희석하고,  $\text{EtOAc}(6\text{x})$ 로 추출하였다. 조합된 유기물을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 플래시 크로마토그래피(0-5%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ )에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.236 g, 84.3% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 3.26 (s, 6H). LCMS (ESI)  $m/z$  174  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

[0639]

단계 2



[0640]

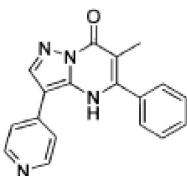
4-(4-파리딜)-1H-파라졸-5-아민

[0642]

EtOH(30 mL) 중의 (Z)-3-(다이메틸아미노)-2-(4-파리딜)프로프-2-엔나이트릴(1.235 g, 7.130 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(물 중의 80 질량%) (2.856 g, 71.30 mmol)을 첨가하고, 뒤이어 pH가 3.0에 도달할 때까지 진한 HCl 용액을 첨가하였다 (약 3.5 mL). 혼합물을 90°C에서 30 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 중화시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합된 유기물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.0 g, 87.6% 수율). 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ESI) m/z 161 [M+H]<sup>+</sup>.

[0643]

단계 3



[0644]

6-메틸-5-페닐-3-(4-파리딜)-4H-파라졸로[1,5-a]파리미딘-7-온

[0646]

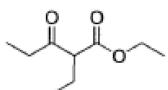
EtOH(2 mL) 중의 4-(4-파리딜)-1H-파라졸-5-아민(100 mg, 0.624 mmol), 에틸 2-메틸-3-옥소-3-페닐-프로파노에이트(193 mg, 0.936 mmol) 및 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (191 mg, 1.87 mmol)의 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 여과 케이크를 에터로 세척하고, 진공 하에 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(112 mg, 59.4% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.35 Hz, 2H), 8.20 (s, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 1.99 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

[0647]

실시예 51:

[0648]

단계 1



[0649]

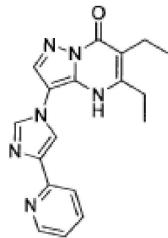
에틸 2-에틸-3-옥소펜타노에이트

[0651]

THF(20 mL) 중의 에틸 3-옥소펜타노에이트(2.0 g, 14 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60% 분산, 0.64g, 16.0mmol)를 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후 브로모에테인(1.7 g, 16 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 물(100 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고 조합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에 건조하고, 여과하고 농축하여 황색 오일로서 미정제 에틸 2-에틸-3-옥소펜타노에이트(1.2 g)를 수득하였다.

[0652]

단계 2



[0653]

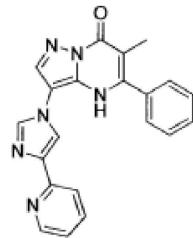
[0654] 5,6-다이에틸-3-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0655]

실시예 46에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2-에틸-3-옥소펜타노에이트로부터 4% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, CD3OD):  $\delta$  8.50 (d,  $J=3.9$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.32-2.61 (m, 4H), 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H). MS  $m/z$ : 335 [M+H $^+$ ].

[0656]

실시예 52:



[0657]

[0658] 6-메틸-5-페닐-3-(4-(피리딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0659]

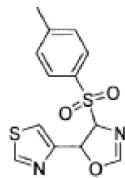
실시예 46에 나타난 바와 유사한 절차로, 표제 화합물을 에틸 2-메틸-3-옥소-3-페닐프로파노에이트로부터 6% 수율로 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.82-7.99 (m, 4H), 7.55 (s, 5H), 7.23 (s, 1H), 1.94 (s, 3H). MS  $m/z$ : 369 [M+H $^+$ ].

[0660]

실시예 53:

[0661]

단계 1



[0662]

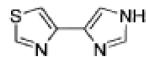
[0663] 5-(싸이아졸-4-일)-4-토실-4,5-다이하이드로옥사졸

[0664]

에탄올(75 mL) 중의 싸이아졸-4-카르알데하이드 (3.2 g, 28.0 mmol) 및 1-(아이소사이아노메틸설폰일)-4-메틸벤젠 (5.0 g, 25.6 mmol)의 용액에, 미세 분말 포타슘 사이아나이드 (0.17 g, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 에터 (100 mL)로 세척하고 건조시켜 황색 고체로서 5-(싸이아졸-4-일)-4-토실-4,5-다이하이드로옥사졸을 수득하였다(5.5 g, 65% 수율).

[0665]

단계 2



[0666]

[0667] 4-(1H-이미다졸-5-일)싸이아졸

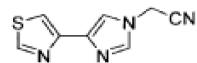
[0668]

압력관에 5-(싸이아졸-4-일)-4-토실-4,5-다이하이드로옥사졸 (5.0 g, 16 mmol), 수성 암모니아(150 mL), 및 메

탄올(150 mmol)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 혼합물을 농축하고 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 10:1) 고체로서 4-(1H-이미다졸-5-일)싸이아졸을 수득하였다(2.0 g, 86% 수율). MS m/z: 152 [M+H<sup>+</sup>].

[0669]

## 단계 3



[0670]

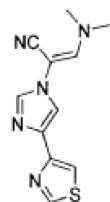
## 2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴

[0672]

0°C에서 THF(150 mL) 중에 용해된 4-(1H-이미다졸-5-일)싸이아졸 (1.5 g, 10.3 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(250 mg, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 교반한 후 2-브로모아세토나이트릴(1.24 g, 10.3 mmol)를 적가하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 물로 희석하고, 다이클로로메테인으로 추출하고, 무수 소듐 설레이트상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 10:1) 황색 고체로서 2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴을 수득하였다(1.0 g, 53% 수율). MS m/z: 191 [M+H<sup>+</sup>].

[0673]

## 단계 4



[0674]

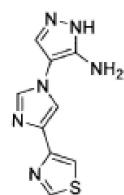
## (E)-3-(다이메틸아미노)-2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴

[0676]

아세토나이트릴(10 mL) 중의 2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴(200 mg, 1.1 mmol) 및 다이메틸폼아마이드 다이메틸아세탈(260 mg, 2.2 mmol)의 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 진공에서 증발시키고 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 여과를 통해 고체를 수집하여 황색 고체로서 (E)-3-(다이메틸아미노)-2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴을 수득하였다(110 mg, 65% 수율). MS m/z: 246 [M+H<sup>+</sup>].

[0677]

## 단계 5



[0678]

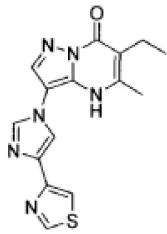
## 4-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민

[0680]

0°C에서 에탄올(10 mL) 중의 (E)-3-(다이메틸아미노)-2-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴(100 mg, 0.41 mmol) 및 하이드라진 하이드레이트(0.2 mL, 1 mmol)의 용액에 pH = 1-2까지 수성 염산을 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류한 후 실온으로 냉각하고 물로 희석하였다. 혼합물을 물로 추출하였다. 에틸 아세테이트 및 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설레이트상에 건조하고, 여과하고 농축하였다. 이후 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 10: 1) 회백색 고체로서 4-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민을 수득하였다(60 mg, 58% 수율). MS m/z: 233 [M+H<sup>+</sup>].

[0681]

단계 6



[0682]

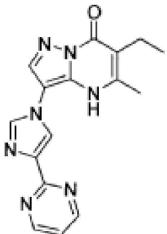
6-에틸-5-메틸-3-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0684]

아세트산(10 mL) 중의 4-(4-(싸이아졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민(60 mg, 0.26 mmol) 및 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(61 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 가열하에서 2시간 동안 150°C에서 교반하였다. 이후 용액을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 물에 용해시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 칠페이트상에 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 10:1) 회백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(30 mg, 30% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.63 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 327 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0685]

실시예 54:



[0686]

6-에틸-5-메틸-3-(4-(피리미딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0688]

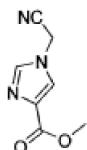
실시예 53에 나타난 유사한 절차를 따라 상기 화합물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.82-8.80 (m, 3H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 2.52-2.50 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.04-0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 322 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0689]

실시예 55:

[0690]

단계 1



[0691]

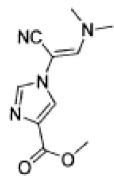
메틸 1-(사이아노메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트

[0693]

무수 THF(60 mL) 중의 메틸 1H-이미다졸-4-카복실레이트(3.78 g, 30 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(0.72 g, 30 mmol)를 첨가하였다. 이후 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 2-브로모아세토나이트릴(4.2 g, 35 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (페트롤류m 에터 : 에틸 아세테이트 = 3: 1) 원하는 생성물을 수득하였다(2.48 g, 50% 수율). MS  $m/z$ : 166 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0694]

단계 2



[0695]

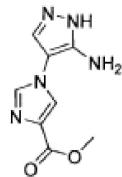
(E)-메틸 1-(1-사이아노-2-(다이메틸아미노)바이닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트

[0697]

무수 DMF(30 mL)중의 메틸 1-(사이아노메틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(2.48 g, 15 mmol)의 용액에 다이메톡시-*N,N*-다이메틸메테인아민(7.2 g, 60 mmol)을 첨가하였다. 이후 용액을 100°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하여 미정제 원하는 생성물을 수득하였다(3.3 g, 100% 수율).

[0698]

단계 3



[0699]

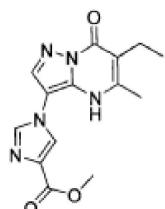
메틸 1-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트

[0701]

에탄올(50 mL) 중의 (E)-메틸 1-(1-사이아노-2-(다이메틸아미노)바이닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(3.3 g, 15 mmol)의 용액에 하이드라진 모노하이드레이트(10 mL)를 첨가하였다. 이후 반응을 2시간 동안 환류 교반하고 이후 농축 건고하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 20:1) 원하는 생성물을 수득하였다(1.86 g, 60% 수율). MS m/z: 208 [M+H<sup>+</sup>].

[0702]

단계 4



[0703]

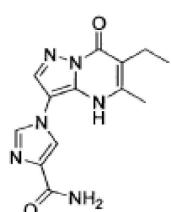
메틸 1-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트

[0705]

아세트산(20 mL) 중의 메틸 1-(5-아미노-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(1.86 g, 9 mmol)의 용액에 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(2.37 g, 15 mmol)를 첨가하였다. 이후 반응을 가열 환류하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 15: 1) 원하는 생성물을 수득하였다(1.35 g, 50% 수율). MS m/z: 302 [M+H<sup>+</sup>].

[0706]

단계 5



[0707]

1-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-이미다졸-4-카복사마이드

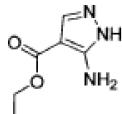
[0709]

메탄올 암모니아(7 M, 20 mL) 중 용해된 메틸 1-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-1H-이미다졸-4-카복실레이트(301 mg, 1 mmol)의 용액을 150°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합

물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 10: 1) 원하는 생성물을 수득하였다(143 mg, 50% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.48 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H). MS m/z: 287 [M+H $^+$ ].

[0710] 실시예 56:

[0711] 단계 1

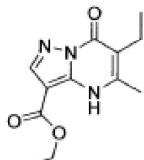


[0712]

[0713] 에틸 5-아미노-1H-피라졸-4-카복실레이트

[0714] 에탄올(100 mL) 중의 2-사이아노-3-에톡시-아크릴산 에틸 에스터 (10 g, 59 mmol)의 혼합물에 하이드라진 하이드레이트(3.6 g, 71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 교반한 후 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 추속 반응에 사용하였다. MS m/z: 156 [M+H $^+$ ].

[0715] 단계 2

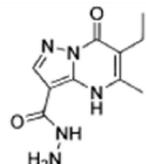


[0716]

[0717] 에틸 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카복실레이트

[0718] 아세트산(5 mL) 중의 에틸 5-아미노-1H-피라졸-4-카복실레이트(100 mg, 0.65 mmol)의 혼합물에 2-에틸-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터 (102 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소하에서 12시간 동안 환류 교반하고 이후 실온으로 냉각하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 정제하여 (페트롤륨 에터 : 에틸 아세테이트 = 8:5) 원하는 생성물을 수득하였다(110 mg, 70% 수율). MS m/z 250 [M+H $^+$ ].

[0719] 단계 3



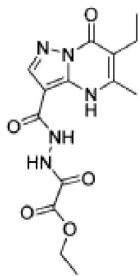
[0720]

[0721] 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카보하이드라자이드

[0722] 에탄올(10 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로-피라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카복시산 에틸 에스터 (100 mg, 0.4 mmol)의 혼합물에 하이드라진 하이드레이트(401 mg, 20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 환류 교반한 후 반응을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 6-에틸-5-원하는 생성물을 수득하였다(30 mg, 32% 수율). MS m/z: 236 [M+H $^+$ ].

[0723]

## 단계 4



[0724]

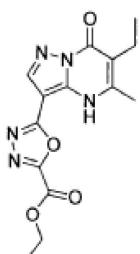
에틸 2-(2-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-카보닐)하이드라지닐)-2-옥소아세테이트

[0726]

다이클로로메테인 : DMF(10 mL : 10 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드 (500 mg, 2.13 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(430 mg, 4.26 mmol)을 첨가하였다. 이후 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스터 (579 mg, 4.26 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인: 메탄올 = 15:1) 백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(700 mg, 82% 수율). MS  $m/z$ : 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0727]

## 단계 5



[0728]

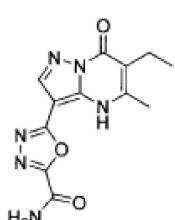
에틸 5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)-1,3,4-옥사다이아졸-2-카복실레이트

[0730]

다이클로로메테인 : DMF(5 mL : 5 mL) 중의 2-(2-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보닐)하이드라지닐)-2-옥소아세테이트(100 mg, 0.3 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(171 mg, 0.9 mmol) 및 트리에틸아민(91 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 용액을 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 25: 1) 백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(50 mg, 52% 수율). MS  $m/z$ : 318 [ $M+H^+$ ]

[0731]

답례 6



[0732]

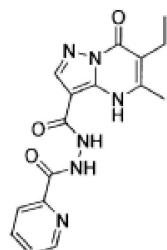
5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4-7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미디-3-일)-1,3,4-옥사다이아졸-2-카복사마이드

[0734]

에틸 5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로-페라졸로[1,5-a]페리미딘-3-일)-1,3,4-옥사다이아졸-2-카복실레이트(50 mg, 0.16 mmol)를 암모늄 하이드록사이드 (7 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후 농축하였다. 미정제 잔류물을 HPLC를 통해 정제하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(15 mg, 33% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.53 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.05 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H). MS  $m/z$ : 289 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

[0735] 실시예 57

[0736] 단계 1



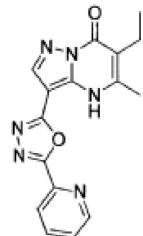
[0737]

6-에틸-5-메틸-7-옥소-N'-피콜리노일-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드

DMF(10 mL) 중의 피리딘-2-카복시산(170 mg, 1.4 mmol)의 혼합물에 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(480 mg, 2.5 mmol) 및 N-하이드록시벤조트리아졸(420 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드(300 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반한 후 농축하였다. 미정제 잔류물을 prep-TLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(85 mg, 18% 수율). MS m/z: 341 [M+H]<sup>+</sup>.

[0740]

단계 2



[0741]

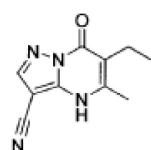
6-에틸-5-메틸-3-(5-(피리딘-2-일)-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

다이클로로메테인 : DMF(5 mL : 5 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-7-옥소-N'-피콜리노일-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보하이드라자이드(78 mg, 0.23 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-설폰일 클로라이드(130 mg, 0.69 mmol) 및 트리에틸아민(70 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 농축하였다. 미정제 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(5 mg, 6% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.81 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 8.08 (t, J= 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.55 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.06 (t, J= 7.3 Hz, 3H). MS m/z: 323 [M+H]<sup>+</sup>.

[0744]

실시예 58

[0745] 단계 1



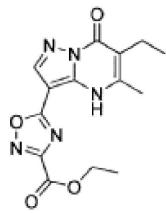
[0746]

6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카보나이트릴

아세트산(40 mL) 중의 5-아미노-1H-피라졸-4-카보나이트릴(4.0 g, 37 mmol) 및 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(5.8 g, 27 mmol)의 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물에 용해시키고, 이후 1N 소듐 하이드록사이드를 침전물이 형성될 때까지 용액에 첨가하였다. 여과를 통해 침전물을 수집하고 건조하여 원하는 생성물을 수득하였다(5.0 g, 67% 수율). MS m/z: 203 [M+H]<sup>+</sup>.

[0749]

단계 2



[0750]

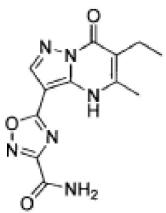
에틸 5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트

[0752]

아세톤 (50 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카보나이트릴(0.5 g, 2.47 mmol) 및 (Z)-에틸 2-클로로-2-(하이드록시이미노)아세테이트(0.37g, 2.47 mmol)의 혼합물을 트리에틸아민 (0.5 g, 4.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 이후 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 3:1) 백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다 (230 mg, 30% 수율). MS m/z: 318 [M+H]<sup>+</sup>.

[0753]

단계 3



[0754]

5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복사마이드

[0756]

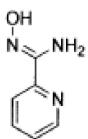
암모늄 하이드록사이드 (5 mL) 중의 5-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-카복실레이트(60 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 40°C에서 48시간 동안 교반한 후 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (다이클로로메테인 : 메탄올 = 3 : 1) 백색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(8 mg, 14% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (s, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS m/z: 289 [M+H]<sup>+</sup>.

[0757]

실시예 59

[0758]

단계 1



[0759]

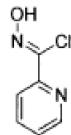
(Z)-N'-하이드록시파콜린이미드아마이드

[0761]

메탄올(50 mL) 중의 암모늄 하이드록사이드 (840 mg, 12 mmol)의 용액에 소듐 바이카보네이트(1.1 g, 13 mmol) 및 파리딘-2-카보나이트릴(1 g, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이후 용매를 증발시키고 미정제 잔류물을 물로 세척하여 원하는 생성물을 수득하였다(1 g, 77 % 수율). MS m/z: 138 [M+H]<sup>+</sup>.

[0762]

단계 2



[0763]

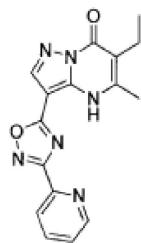
(Z)-N-하이드록시피콜린이미도일 클로라이드

[0765]

0°C에서 (Z)-N'-하이드록시피콜린아미딘(170 mg, 1.24 mmol)을 진한 HCl(1 mL) 및 물(5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 용액에 물(2 mL)에 용해된 소듐 나이트레이트(85 mg, 1.24 mmol)를 첨가하고 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응의 pH를 소듐 하이드로젠 카보네이트의 포화 용액으로 pH= 3에 도달할 때까지 조절하였다. 침전물을 여과하고 얼음-냉각 물로 세척하여 원하는 생성물을 수득하였다(120 mg, 62% 수율). MS m/z: 157 [M+H<sup>+</sup>].

[0766]

단계 3



[0767]

6-에틸-5-메틸-3-(3-(파리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0769]

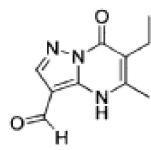
아세톤 (5 mL) 중의 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카보나이트릴(26 mg, 0.13 mmol) 및 (Z)-N-하이드록시피콜린이미도일 클로라이드(20 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각한 후 농축 건고하였다. 미정제 잔류물을 HPLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(5 mg, 12% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 2.73 (q, J= 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS m/z: 323 [M+H<sup>+</sup>].

[0770]

실시예 60

[0771]

단계 1



[0772]

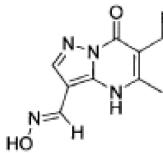
6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브알테하이드

[0774]

동근 바닥 플라스크에 6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카보나이트릴(3.7 g, 18.3 mmol), 물(8 mL), 및 품산(8 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 불활성 분위기하에 배치한 후 레이니 니켈 (Raney nickel) (1.074 g, 18.3 mmol)을 첨가하였다. 반응을 70°C로 밤새 가열하고 이후 추가적인 레이니 니켈 (1.074 g, 18.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 추가적인 4시간 동안 70°C로 가열한 후 실온으로 냉각하고 고체를 여과하였다. 고체를 물로 세척하고 여과액을 DCM로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (에틸 아세테이트 : 메탄올) 황색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다(1.125 g, 30% 수율). MS m/z: 206 [M+H<sup>+</sup>].

[0775]

단계 2



[0776]

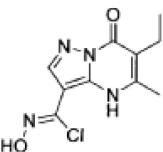
[0777] (E)-6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브알데하이드 옥심

[0778]

바이알에 (E)-6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브알데하이드 (400 mg, 1.95 mmol), 하이드록실 하이드로클로라이드(271 mg, 3.90 mmol), 및 에탄올을 첨가하였다. 상기 용액에 1 방울의 진한 HCl을 첨가하고 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 여과를 통해 침전물을 수집하여 원하는 생성물을 수득하였다(400 mg, 93% 수율). MS m/z: 221 [M+H<sup>+</sup>].

[0779]

단계 3



[0780]

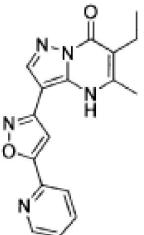
[0781] (Z)-6-에틸-N-하이드록시-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브이미도일 클로라이드

[0782]

바이알에 (E)-6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브알데하이드 옥심 (140 mg, 0.63 mmol), 다이클로로에테인, 및 N-클로로로 석신이미드 (102 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 이후 용액을 실온으로 냉각하고 DMF를 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반한 후 물로 반응을 희석하고 DCM로 추출하였다. 조합된 유기층을 상에 건조하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 여과하고, 미정제 생성물로 농축하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. MS m/z: 255 [M+H<sup>+</sup>].

[0783]

단계 4



[0784]

[0785] 6-에틸-5-메틸-3-(5-(파리딘-2-일)아이소옥사졸-3-일)파라졸로[1,5-a]파리미딘-7(4H)-온

[0786]

동근 바닥 플라스크에 (Z)-6-에틸-N-하이드록시-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-카브이미도일 클로라이드(162 mg, 0.64 mmol), 에틸 아세테이트(20 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (176 mg, 1.27 mmol), 및 에티닐파리딘(193 uL, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 반응물에 환류 콘덴서를 장착하고 밤새 가열 환류하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 여과하였다. 고체를 수집하고 HPLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다(8 mg, 4% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.80 - 8.73 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.07 - 7.96 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.54 (ddd, J= 1.4, 4.8, 7.3 Hz, 1 H), 2.56 - 2.51 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.05 (t, J= 7.3 Hz, 3 H). MS m/z: 322 [M+H<sup>+</sup>].

[0787]

LCMS 방법 A

[0788]

실험을 Agilent 1200 HPLC (PDA 검출기 및 ELSD 검출기를 가짐)와 Agilent 6100 MSD 질량 분석계 상에서 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하고 X-timate TM-C 18 30\*2.1mm 컬럼 및 0.8mL/분 유속을 사용하여 수행하였다. 수집시간: 2 분, 과장: UV220, 오븐 온도: 50°C. 용매 시스템은 0.038%TFA (용매 A)를 함유하는 100% 물 및

0.02%TFA (용매 B)를 함유하는 아세토나이트릴로 시작하는 구배였고, 이후의 0.9분에 걸쳐 40% 용매 A 및 60% 용매 B까지 구배가 이어진다. 이것을 0.6분간 유지한 후 이후의 0.5 분에 걸쳐 100% 용매 A 및 용매 B로 되돌아왔다. 총 진행시간은 2분이었다.

[0789] LCMS 방법 B

[0790] 실험을 SHIMADZU 20A HPLC (PDA 검출기를 가짐)와 SHIMADZU 2010EV MSD 질량 분석계 상에서 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하고 Xtimate TM-C 18 30\*2.1mm 컬럼 및 1.2ml/분 유속을 사용하여 수행하였다. 용매 시스템은 0.038%TFA를 함유하는 90% 물(용매 A) 및 0.02% TFA를 함유하는 10% 아세토나이트릴(용매 B)로 시작하는 구배였고, 이후의 0.9분에 걸쳐 20% 용매 A 및 80% 용매 B까지 구배가 이어진다. 이것을 0.6분간 유지한 후 이후의 0.5 분에 걸쳐 90% 용매 A 및 10% 용매 B로 되돌아왔다. 총 진행시간은 2분이었다.

[0791] LCMS 방법 C

[0792] 실험을 SHIMADZU 20A HPLC (PDA 검출기를 가짐)와 SHIMADZU 2010EV MSD 질량 분석계 상에서 이온화 공급원으로서 ESI를 사용하고 Merk RP-18e 2\*25mm 컬럼 및 1.5ml/분 유속을 사용하여 수행하였다. 용매 시스템은 0.038%TFA를 함유하는 95% 물(용매 A) 및 0.02%TFA를 함유하는 5% 아세토나이트릴(용매 B)로 시작하는 구배였고, 이후의 0.7 분에 걸쳐 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배가 이어진다. 이것을 0.4분간 유지한 후 이후의 0.4 분에 걸쳐 95% 용매 A 및 5% 용매 B로 되돌아왔다. 총 진행시간은 1.5분이었다.

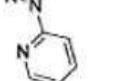
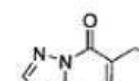
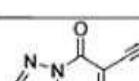
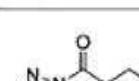
[0793] LCMS 방법 D

[0794] 실험을 254 nm에서 모니터링하는 UV 검출기를 가지는 HPLC Agilent 1200 시스템에 연결된 Agilent 6140 사중극자 LC/MS 시스템, 및 ESI+ 이온화 모드에서 90-1300 amu를 스캐닝하는 질량분석계 상에서 수행하였다. 이러한 시스템은 25°C 및 0.4 ml/분 유속으로 유지되는 Agilent SB C18 (1.8  $\mu$ m 30 x 2.1 mm) 컬럼을 사용한다. 초기 용매 시스템은 처음 0.3 분간 0.05% TFA를 함유하는 95% 물(용매 A) 및 0.05% TFA를 함유하는 5% 아세토나이트릴(용매 B)이었고, 이후의 6.5 분에 걸쳐 5% 용매 A 및 95% 용매 B까지의 구배가 이어진다. 이것을 1.5분간 유지한 후 이후의 0.1 분에 걸쳐 95% 용매 A 및 5% 용매 B로 되돌아왔다. 총 진행시간은 10 분이었다.

[0795] 표 1

실시예	구조	명칭	합성 방법	LCMS (ESI) $m/z$	NMR
61		5,6-다이페닐-3-[1-(2-피리디닐)파라졸-4-일]-4H-파라솔로[1,5-a]파리미딘-7-온	B	307	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 11.49 (s, 1H), 9.18 – 9.06 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 8.60 – 8.47 (ddd, $J$ = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 2H), 8.08 – 7.92 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

[0796]

62		6-(2-(2-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)-5-methyl-3-[1-(2-pyridyl)pyrazol-4-yl]-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimid-7-one	B	311	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.83 (s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.52 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 3H)
63		5,6-다이메틸-3-[1-(2-pyridyl)pyrazol-4-yl]-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimid-7-one	B	335	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.39 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.52 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 2H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 2.76 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
64		5-(2-(2-(2-pyridyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-[1-(2-pyridyl)pyrazol-4-yl]-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimid-6-кабонат	B	318	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.81, (s, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.57 – 8.46 (m, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 2H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)
65		6-에틸-5-메틸-3-[1-(5-메틸-2-(2-pyridyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl]-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimid-7-one	B	335	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.49 – 11.40 (s, 1H), 9.09 – 9.03 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 2.51 – 2.49 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.10 – 1.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)

[0797]

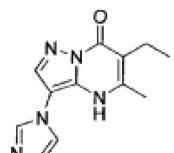
66		6-에틸-3-(1-(4-아이소프로필-1H-피라졸-4-일)-5-메틸피라졸-2-일)-2-메틸-4H-피리미딘-7(4H)-온	A	371	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.52 (m, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.97 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, $J$ = 5.5 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.21 (d, $J$ = 0.7 Hz, 1 H), 8.09 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.79 - 7.65 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 1.03 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3 H).
67		6-에틸-5-메틸-3-(1-(3-메틸피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-4H-피리미딘-7(4H)-온	A	335	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.38 (br. s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.38 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, $J$ = 1.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, $J$ = 6.9 Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J$ = 4.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.02 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3 H).
68		6-에틸-3-(1-(아이소퀴놀린-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸피라졸-2-일-4H-피리미딘-7(4H)-온	A	371	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.72 - 11.23 (bs, 1 H), 9.39 - 9.28 (m, 1 H), 9.20 - 9.01 (m, 1 H), 8.39 - 8.31 (m, 1 H), 8.28 - 8.22 (m, 1 H), 8.21 - 8.13 (m, 2 H), 8.12 - 8.03 (m, 1 H), 7.85 - 7.73 (m, 1 H), 7.67 - 7.54 (m, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.10 - 0.98 (m, 3 H).
69		6-에틸-5-메틸-3-(1-(피리다인-3-일)-1H-피라졸-4-일)-2-메틸-4H-피리미딘-7(4H)-온	A	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.45 (bs, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.20 (dd, $J$ = 1.5, 4.7 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.28 - 8.20 (m, 2 H), 7.90 (dd, $J$ = 4.5, 8.8 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.03 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3 H).

70		6-에틸-3-(1-(6-메틸시 피리딘-2-일)-1H-피라 졸-4-일)-5-메틸피라 졸로[1,5-a]피리미딘-7 (4H)-온	A	351	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.53 (bs, 1 H), 8.90 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1 H), 8.17 - 8.04 (m, 1 H), 7.87 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.50 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.08 - 0.93 (m, 3 H).
71		6-에틸-5-메틸-3-(1-(4-메틸피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	A	335	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.45 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.41 (2 s, 6 H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H).
72		6-에틸-5-메틸-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라 졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	A	322	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.50 (m, 1 H), 9.25 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.69 - 8.50 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 2.50 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H).
73		6-에틸-5-메틸-3-(1-(피라진-2-일)-1H-피라 졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	D	307	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.19 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.1 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H).
74		1-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드	D	301	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.13 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 2.83 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 2.56 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.11 (m, 3 H).

75		1-(6-에틸-5-메틸-7-옥소-4,7-다이하이드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-N,N-다이메틸-1H-이미다졸-4-카복사마이드	D	315	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.03 (s, 1 H), 8.14-7.78 (m, 3 H), 3.25 (s, 6 H), 7.31-7.26 (m, 1 H), 2.57-2.51 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.11 (s, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).
----	--	--	---	-----	--

[0798]

실시예 76



[0800]

6-에틸-3-(1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0802]

단계 1:



[0803]

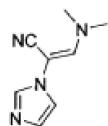
2-(1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴

[0804]

THF 중의 1H-이미다졸 (5 g, 73.5 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(1.8 g, 45 mmol)를 첨가하고 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후 브로모-아세토나이트릴(8.8 g, 73.9 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(50 mL) 및 포화 암모늄 클로라이드(50 mL) 용액의 첨가를 통해 퀸칭하고 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 상에 건조하고 무수 마그네슘 살레이트, 여과하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (페트롤륨 에터 : 에틸 아세테이트 = 10: 1) 황색 오일로서 2-(1H-이미다졸-1-일)아세토나이트릴을 수득하였다(4.6 g, 59%). LRMS m/z: 108 [M+H]<sup>+</sup>.

[0805]

단계 2:



[0806]

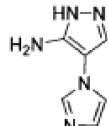
[0807] (E)-3-(다이메틸아미노)-2-(1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴

[0808]

2-(1H-이미다졸-1-일) 아세토나이트릴(200 mg, 1.87 mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드 다이에틸아세탈(550 mg, 3.7 mmol)의 혼합물을 90°C로 마이크로웨이브 반응기에서 15 분간 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 미정제 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로써 용출하는 실리카겔을 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 증류하여 (E)-3-(다이메틸)-2-(1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴을 수득하였다(150 mg, 49.5%).

[0809]

단계 3:



[0810]

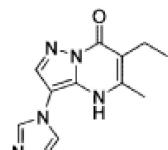
[0811] 4-(1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민

[0812]

실온에서 에탄올(20 mL) 중의 (E)-3-(다이메틸아미노)-2-(1H-이미다졸-1-일)아크릴로나이트릴(100 mg, 0.6 mmol)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(0.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 0°C로 냉각하고 HCl의 첨가로 pH를 4-5로 조절하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류한 후 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상에서 정제하여 (페트롤륨 에터 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1) 4-(1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민을 수득하였다(50 mg, 54.4%).

[0813]

단계 4:



[0814]

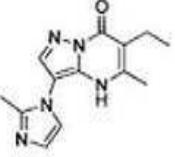
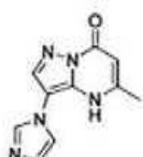
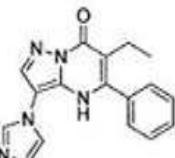
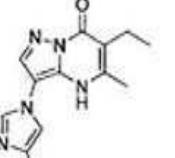
[0815] 6-에틸-3-(1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온

[0816]

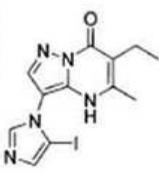
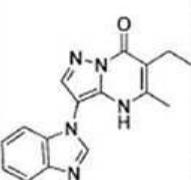
실온에서 아세트산(10 mL) 중의 4-(1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸-5-아민(50 mg, 0.34 mmol)의 용액에 에틸 2-에틸-3-옥소뷰타노에이트(54 mg, 0.34 mmol)를 첨가한 후 용액을 2시간 동안 가열 환류하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 미정제 잔류물을 메탄올(5 mL)로 세척하여 6-에틸-3-(1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온을 수득하였다(10 mg, 12%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.67 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LRMS

m/z: 244 [M+H<sup>+</sup>].

[0818] 실시예 76에 기재된 바와 같은 유사한 절차로, 다음의 화합물을 제조하였다.

실시예	구조	명칭	LCMS (ESI) m/z	NMR
77		6-에틸-5-메틸-3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	258	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
78		3-(1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	216	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.80 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).
79		6-에틸-3-(1H-이미다졸-1-일)-5-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	306	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.80 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.51 (d, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.22 (d, 2H), 0.98 (s, 3H).
80		6-에틸-3-(4-아이오도-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온	370	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.10 (br, s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.37 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.37 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.17 - 2.36 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.21, 3H).

[0819]

81		6-에틸-3-(5-아이오도-1H-이미다졸-1-일)-5-메틸피리미딘-7(4H)-온	370	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.00 - 12.33 (m, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.17 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.32 Hz, 3H).
82		3-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-에틸-5-메틸피리미딘-7(4H)-온	294	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 - 7.82 (m, 1H), 7.15 - 7.34 (m, 3H), 2.50 (M+1), 2.27 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

[0820]

실시예 83

[0822]

KDM5A 탈메틸효소 활성에 대한 시험 화합물의 억제 효과의 평가

[0823]

KDM5A 탈메틸효소 분석 (MassSpec 분석 - A)

[0824]

전장 재조합 Flag 태그된 KDM5A 단백질을 Sf9 곤충 세포로부터 정제하였다. 탈메틸화 반응 완충제는 50 mM TrisCl pH 7.4, 0.01% 트리톤 X-100, 0.025 mg/mL BSA, 1 mM 아스코르베이트(Cat# A4034, Sigma Aldrich), 2 mM TCEP (Cat# D9779, Sigma Aldrich), 2.0  $\mu$ M  $\alpha$ -케토글루타레이트(# K2010, Sigma Aldrich) 및 50  $\mu$ M  $Fe_2(NH_4)_2(SO_4)_2$  (Cat# F1543, Sigma Aldrich)를 포함하였다. 25  $\mu$ L 탈메틸화 반응 시스템에서, 20 nM 재조합 KDM5A를 상기 버퍼에서 10분간 화합물과 함께 배양한 다음, 2.0  $\mu$ M  $\alpha$ -케토글루타레이트(# K2010, Sigma Aldrich), 4.0  $\mu$ M 바이오티닐화된 H3K9me1 웨بت아이드 (1-21 aa), 및  $Fe_2(NH_4)_2(SO_4)_2$ 를 첨가하여 반응을 개시하였다. (모든 시약 농도는 최종 시약 농도이다.) 반응을 실온에서 30분 동안 배양한 다음, 같은 부피의 1% 폼산을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 종료 후, 플레이트를 밀봉하고 분석을 위해 -80°C에서 냉동하였다.

[0825]

KDM5A 탈메틸효소 분석 (TR-FRET 분석- B)

[0826]

전장 재조합 Flag 태그된 KDM5A 단백질을 Sf9 곤충 세포로부터 정제하였다. 탈메틸화 반응 완충제는 50 mM TrisCl pH 7.4, 0.01% 트리톤 X-100, 0.025 mg/mL BSA, 1 mM 아스코르베이트, 2 mM TCEP, 3.0  $\mu$ M  $\alpha$ -케토글루타레이트, 및 50  $\mu$ M  $Fe_2(NH_4)_2(SO_4)_2$ 를 포함하였다. 10  $\mu$ L 탈메틸화 반응 시스템에서, 2 nM 재조합 KDM5A를 384 웰 프록시 플레이트(Perkin Elmer Corp.)에서 상기 버퍼 ( $V_t$  5  $\mu$ L) 중에 15분 동안 화합물과 함께 배양한 다음, 0.1  $\mu$ M 바이오티닐화된 H3K9me1 웨بت아이드 (1-21 aa, New England 웨بت아이드,  $V_t$  5  $\mu$ L)를 첨가하여 반응 ( $V_t$  10  $\mu$ L)을 개시하였다. (모든 단백질/시약 농도는 최종 농도이다.) 반응을 실온에서 25분 동안 배양한 다음, 5  $\mu$ L의 검출 시약 (0.3 mM EDTA, 150 mM NaCl, 150 nM SA-SurelightAPC 및 1.5 nM Eu(W1024)-K3K4Me1/2 항체가 첨가된 상기와 같은 버퍼 (TR-FRET 시약 모두 Perkin-Elmer))의 첨가로 퀸칭하였다. 1시간 후, 배양 분석을 레이저 공급원 및 적절한 필터가 구비된 Perkin-Elmer Envision 상에서 판독하였다. IC<sub>50</sub>을 표준 용량-반응 방정식을 이용하고 Max (억제 없음) 및 Min (효소 또는 켄칭된 효소 없음) 대조군과 비교하여 계산하였다.

[0827]

KDM5A 탈메틸효소 분석 (TR-FRET 분석- C)

[0828]

전장 재조합 Flag 태그된 KDM5A 단백질을 Sf9 곤충 세포로부터 정제하였다. 탈메틸화 반응 완충제는 50 mM HEPES pH 7.0, 0.01% 트리톤 X-100, 0.5 mM 아스코르베이트, 2 mM DTT, 1  $\mu$ M  $\alpha$ -케토글루타레이트, 및 100  $\mu$

M Fe<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>를 포함하였다. 10 μL 탈메틸화 반응 시스템에서, 2 nM 재조합 KDM5A를 384 웰 Proxi 플레이트(Perkin Elmer Corp.)에서 상기 버퍼 (V<sub>t</sub> 5 uL) 중의 화합물에 첨가한 다음 0.1 μM 바이오티닐화된 H3K9me1 웨بت아이드 (1-21 aa, New England 웨بت아이드, V<sub>t</sub> 5 uL)를 첨가하여 반응 (V<sub>t</sub> 10 uL)을 개시하였다. (모든 단백질/시약 농도는 최종 농도이다.) 반응을 실온에서 30분 동안 배양한 다음, 5uL 스톱 버퍼 (3mM EDTA, 50 mM TrisCl pH 7.5, 0.01% 트리톤 X-100, 0.01 mg/mL BSA)를 첨가하여 켄칭한 후 5 uL의 검출 시약 (EDTA는 없지만 200 nM SA-XL665 (CisBio) 및 2 nM Eu(W1024)-항-H3K4Me1-2 항체 (PerkinElmer)가 첨가된 상기와 같은 버퍼)를 첨가하였다. 30분 후 배양 분석을 적절한 필터가 구비된 Perkin-Elmer Envision 상에서 판독하였다. IC50s을 표준 용량-반응 방정식을 이용하고 Max (억제 없음) 및 Min (효소 또는 켄칭된 효소 없음) 대조군과 비교하여 계산하였다.

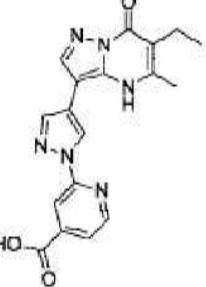
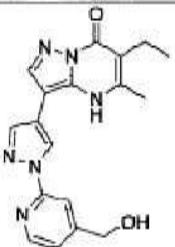
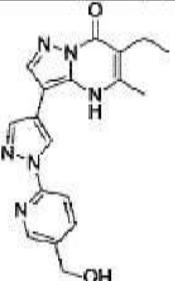
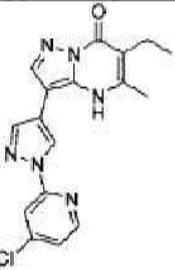
[0829] 실시예 83으로부터의 대표적인 화합물에 대한 데이터가 다음의 표에 제공된다(μM).

실시예	구조	A KDM5A MS (IC50)	B KDM5A HTRF (IC50)	C KDM5A HTRF (IC50)
1		0.0263		
2			0.0161	
3				0.158
4			0.047	
5				0.0603

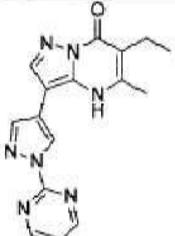
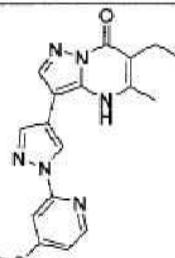
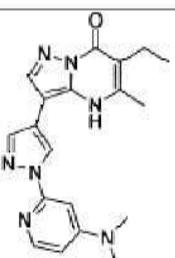
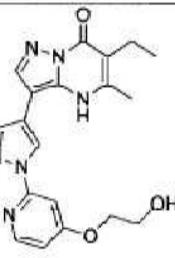
6			0.0529	
7			0.0086	
8			0.136	
9			0.0166	

[0831]

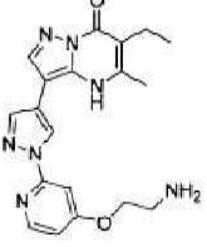
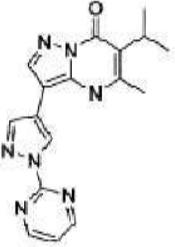
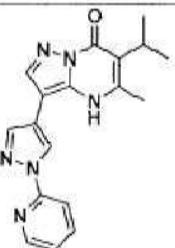
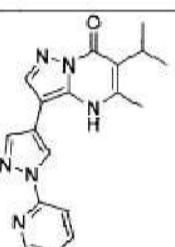
[0832]

10			0.201	
11			0.0023	
12			0.0313	
13			0.0661	

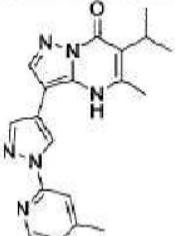
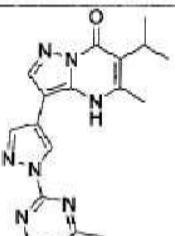
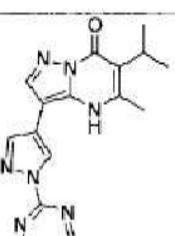
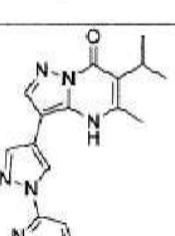
[0833]

14		0.0165	
15		0.0661	
16		0.0406	
17		0.0141	

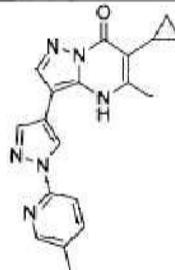
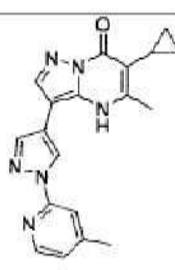
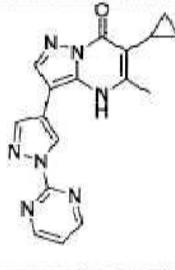
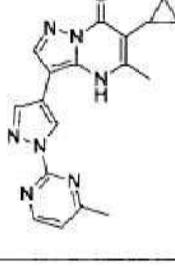
[0834]

18			0.0098	
19			0.0057	
20			0.0083	
21			0.0091	

[0835]

22			0.0236	
23			0.0543	
24			0.0166	
25			0.0066	

[0836]

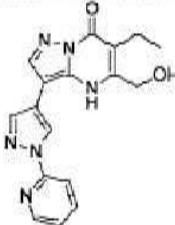
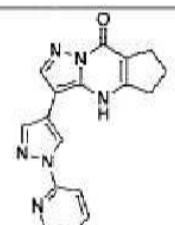
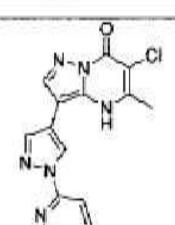
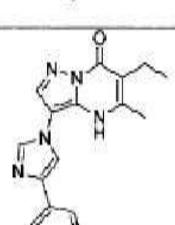
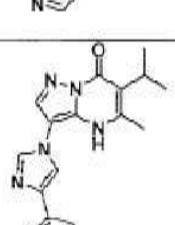
27				0.0332
28				0.0134
29				0.0185
30				0.0048

[0837]

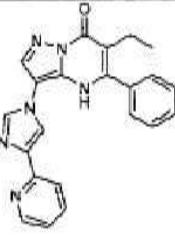
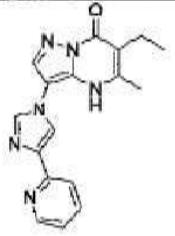
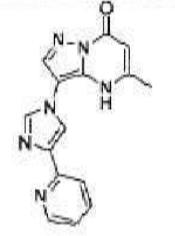
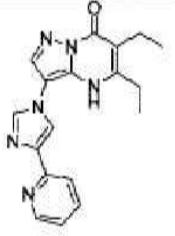
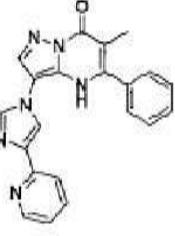
31			0.0487	
32			0.0079	
33			0.196	
34			4.18	
35			0.543	

36			1.0
37			0.0335
38			1.0
39			0.624
40			0.101

[0839]

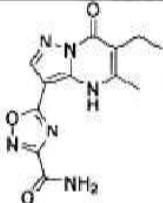
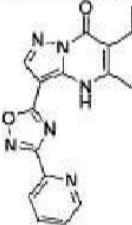
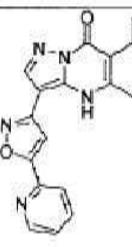
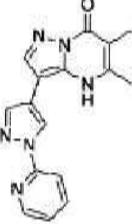
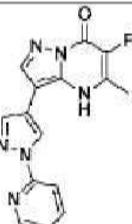
41			0.0041	
42			0.0322	
43			0.0605	
45		6.32		
46			0.0234	

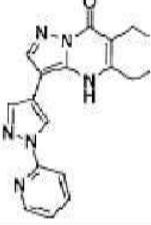
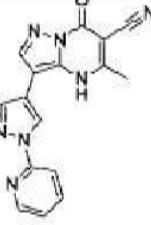
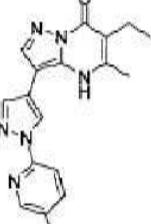
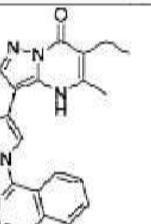
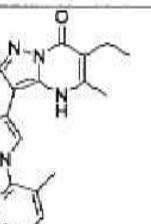
[0840]

47		0.574		
48		0.0705		
49			0.0437	
51		0.0708		
52		0.47		

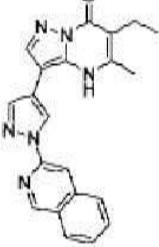
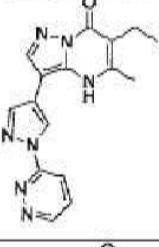
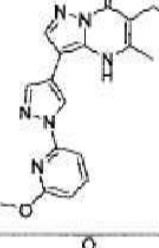
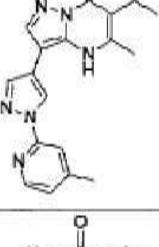
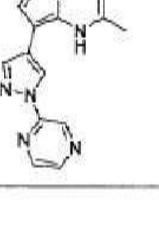
53		0.453		
54		0.538		
55		0.0945		
56		0.276		
57		0.268		

[0842]

58		0.332		
59		0.518		
60		4.0		
61			0.0661	
62			0.212	

63		0.169	
64		0.83	
65		0.0051	
66		0.861	
67		0.363	

[0844]

68		0.0369		
69		0.233		
70		3.73		
71		0.0263		
72		0.076		

73		0.0537		
74		0.996		
75		0.178		
77		3.38		
79		43.2		
80		29.4		

[0846]

81		3.05		
82		80.0		

[0847]

다수의 실시예가 기재되었지만, 이러한 예는 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법을 사용하는 다른 실시예를 제공하기 위해 변경될 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위는 예시로서 나타난 특정 구체예에 의해 정의되기보다는 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다.