



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0051626
(43) 공개일자 2020년05월13일

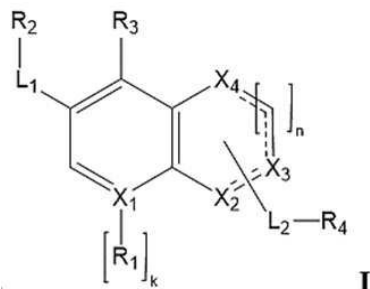
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7006919
(22) 출원일자(국제) 2018년07월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월09일
(86) 국제출원번호 PCT/RU2018/050089
(87) 국제공개번호 WO 2019/031990
국제공개일자 2019년02월14일
- (30) 우선권주장
2017128123 2017년08월07일 러시아(RU)
2018108178 2018년03월06일 러시아(RU)
- (71) 출원인
조인트 스타크 컴퍼니 "바이오펜드"
러시아 198515 상트페테르부르크 페트로드볼트소
비이 디스트릭트 스트렐나 스바지 에스티.비엘디
34 리터 에이
- (72) 발명자
민디치 알렉세이 레오니도비치
러시아 195426 상트페테르부르크 케이브이. 138
디. 10 피알. 나스타브니코프
고르부노바 스베틀라나 레오니도브나
러시아 197198 상트페테르부르크 케이브이. 10
디. 12 유엘. 가트친스카야
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 CDK8/19 저해제로서 새로운 헤테로사이클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 CDK 8/19 저해제의 특성을 나타내는 식 (I)의 새로운 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 약물로서의 그 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

팝코바 알렉산드라 블라디미로브나

러시아 188516 레닌그라드카야 오비엘. 로모노소프 디스트릭트 올리키 디. 11 세컨드 라인

셰카우트소우 알트시움 예브게니예비치

벨라루스 213320 지. 비호브 케이브이.10 유엘. 그리시나 디.2

알라피노프 안드레이 이바노비치

러시아 188641 지. 브세볼로시스크 케이브이. 13 레닌그랜드카야 오비엘. 유엘. 프리유틴스카야 디. 8

알레스후닌 파벨 알렉산드로비치

러시아 197136 상트페테르부르크 케이브이. 49 디. 20 유엘. 라흐틴스카야

예브도키모프 안톤 알렉산드로비치

러시아 191024 상트페테르부르크 케이브이.5 디. 20 유엘. 콘나야

자비아로프 키릴 바디모비치

러시아 198261 상트페테르부르크 케이브이. 213 케이오알피. 1 디. 4 유엘. 제네라라 시몬야카

카사트키나 마리아 안드레브나

러시아 350040 지. 크라스노다르 케이브이. 7 디. 50 유엘. 아이바조브스코고

코젬야키나 나탈리아 블라디미로브나

러시아 192238 상트페테르부르크 케이브이. 164 디. 3 유엘. 프라시스카야

쿠샤코바 안나 세르게브나

러시아 187110 레닌그라드카야 오비엘. 키리시 케이브이 14. 디. 11 유엘. 피오네르스카야

막시덴코 엘레나 알렉산드로브나

러시아 192283 상트페테르부르크 케이브이. 10 케이오알피. 2 디. 50 유엘. 말라야 발칸스카야

미시나 마리아 세르게브나

러시아 195279 상트페테르부르크 케이브이. 40 케이오알피. 2 디. 46 피알. 나스타브니코프

레호아르스키 미흐아일 블라디미로비치

러시아 117534 모스크바 케이브이. 75 디. 61 유엘. 체르타놉스카야

체스트노바 안나 유레브나

러시아 188307 지. 가치나 레닌그랜드스카야 오비엘. 케이브이. 18 디. 19 크라스노아르메이스키 프로스페크

야코프레브 파벨 안드리비치

러시아 196135 상트페테르부르크 케이브이. 17 케이오알피. 3 디.28 피알-케이티. 유리야 가가리나

모로조프 드미트리 발렌티노비치

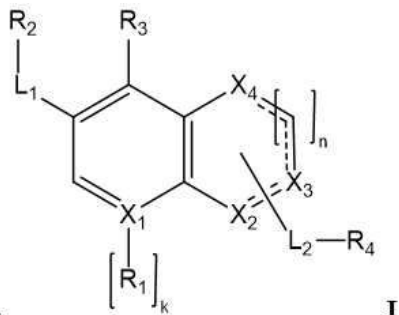
러시아 190000 상트페테르부르크 아드미랄테이스키 라존 케이브이. 3 디. 20 유엘. 포치탐트스카야

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체:



상기 식에서,

X_1 은 N, C, CH이고;

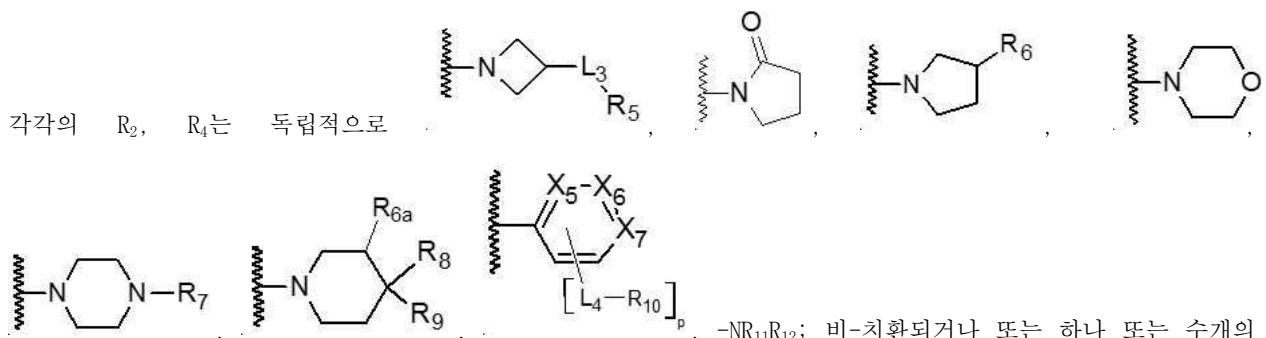
각각의 X_2, X_3, X_4 는 독립적으로 $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$ 이고;

각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

각각의 n, k 는 독립적으로 0, 1로부터 선택되고;

 m 은 $0, 1, 2$ 이고;

각각의 R₁, R₃, R₁₃은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C₁-C₆ 알킬, NH₂이고;



치환기 R₁₄으로 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X_5, X_6, X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$ 이고;

$p \leq 0, 1, 2, 3, 4$ 이고;

R₅는 H; Hal; 시아노; C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 알킬옥시; C₁-C₆ 알킬옥시 C₁-C₆ 알킬; NR₁₅R₁₆; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, NR₁₅R₁₆으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, NR₁₅R₁₆으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이 고;

각각의 R₆, R_{6a}, R_{6b}는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시이고;

각각의 R_7 , R_{7a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C_3-C_6 사이클로알킬, $-NR_{23a}R_{24a}$ 에 의해 치환된, C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬이고;

각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, C_1-C_6 알콕시이고;

각각의 R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된 아릴이고;

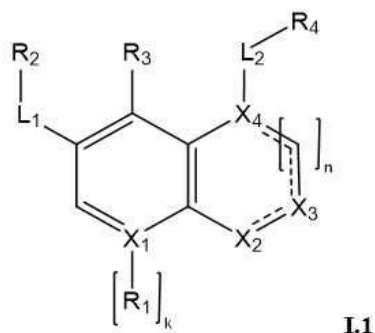
각각의 --- 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 식 I의 화합물이 식 I.1의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

X_4 는 $C(H)_m$, N이고;

m 은 0, 1이고;

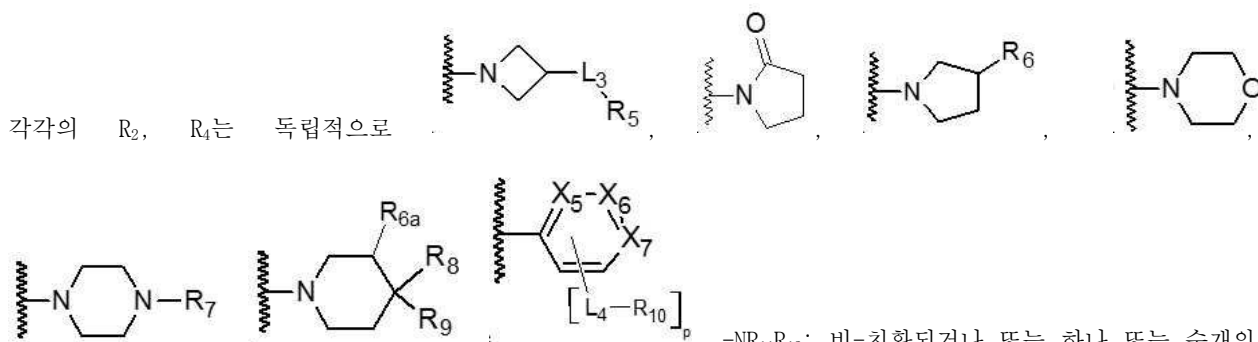
X_1 은 N, C, CH이고;

각각의 X_2 , X_3 는 독립적으로 $C(H)_m$, NH, N, CR_{13} , CHR_{13} 이고;

각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

각각의 n, k 는 독립적으로 0, 1로부터 선택되고;

각각의 R₁, R₃, R₁₃은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C₁-C₆ 알킬, NH₂이고;



치환기 R₁₄에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X_5, X_6, X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$ 이고;

$$p \in 0, 1, 2, 3, 4 \text{ 일 고;}$$

R₅는 H; Hal; 시아노; C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 알킬옥시; C₁-C₆ 알킬옥시 C₁-C₆ 알킬이고; NR₁₅R₁₆; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, NR₁₅R₁₆으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, NR₁₅R₁₆으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 포함하는 5-6원성의 헤테로사이클릭이고;

각각의 R₆, R_{6a}, R_{6b}는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시이고;

각각의 R₇, R_{7a}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 R₈, R₉은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, -C(O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀이거나; 또는

R₈과 R₉은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R₈과 R₉에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

각각의 R₁₀은 독립적으로 H, Hal, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, 시아노, C₁-C₆ 알킬옥시, C₁-C₆ 알킬옥시 C₁-C₆ 알킬, -NR₂₃R₂₄; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종 원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; -S(O)₂-C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R₁₁, R₁₂은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, -NR_{23a}R_{24a}에 의해 치환된, C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬이고;

각각의 R₁₄은 독립적으로 Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈, C₁-C₆ 알콕시이고;

각각의 R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a}는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 R₁₇, R₁₈은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

각각의 ----- 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로임.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

각각의 L_1 , L_2 가 독립적으로 화학 결합, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{NH})-$ 인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_5 가 H; Hal; 시아노; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬; $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시, $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된 아릴; N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이되, 상기 아릴은 페닐이고, 상기 헤테로사이클릴은 비-치환되거나 또는 Hal, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시, $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐이고;

각각의 R_{15} , R_{16} 이 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

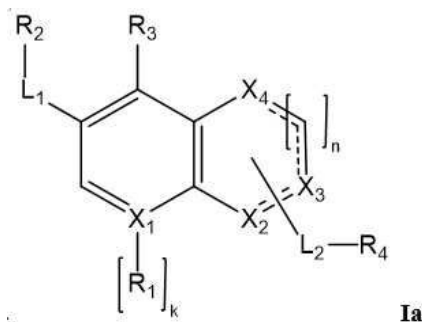
R_{10} 이 독립적으로 H, Hal, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 하이드록시, 시아노, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$; N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-\text{S}(\text{O})_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 상기 헤테로사이클릭은, 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬에 의해 치환된 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐이고, 상기 헤테로아릴은, 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬에 의해 치환된 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴이고;

각각의 R_{23} , R_{24} 가 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 식 I의 화합물이 식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체인, 화합물:



상기 식에서,

X_1 은 N, C, CH이고;

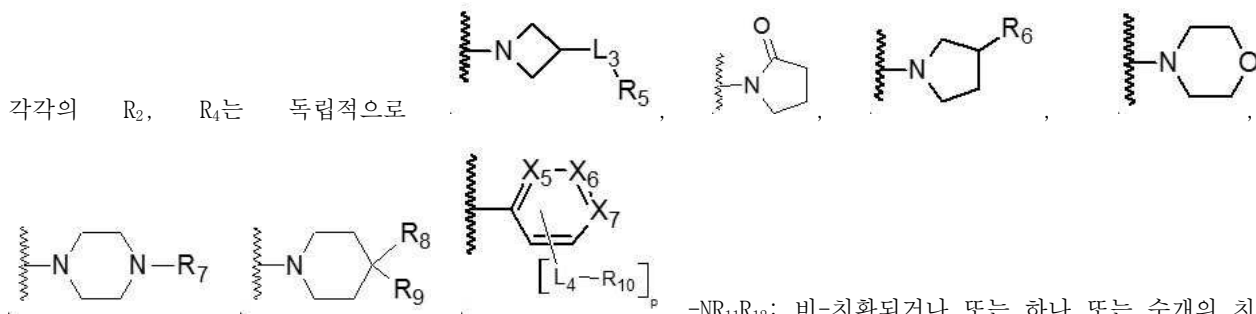
각각의 X_2 , X_3 , X_4 는 독립적으로 $C(H)_m$, NH, N, CR_{13} 이고;

각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_6)_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

각각의 n , k 는 독립적으로 0, 1로부터 선택되고;

m 은 0, 1, 2이고;

각각의 R_1 , R_3 , R_{13} 은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1-C_6 알킬이고;



환기 R_{14} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X_5 , X_6 , X_7 는 독립적으로 C, CH, N이고;

각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$ 이고;

p 는 0, 1, 2, 3, 4이고;

R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이고;

각각의 R_6 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1-C_6 알킬옥시이고;

각각의 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 이고;

각각의 R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된 아릴이고;

각각의 R_{19} , R_{20} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

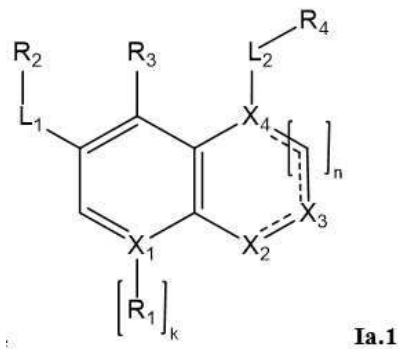
각각의 ----- 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로임.

청구항 7

제6항에 있어서,

식 **Ia.1**의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

X_4 는 $C(H)_m$, NH, N이고;

m은 0, 1이고;

X_1 , X_2 , X_3 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} , n, k, ----- 는 상기한 의미를 가짐.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R_3 가 독립적으로 H, Hal인, 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물인, 화합물:

1-(1-(4-((메틸설포닐)카바모일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-N-페닐아제티딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-1-1)

4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(메틸설포닐) 벤즈아미드 (BCD-CDK8-1-2)

(1-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)(피페리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-1-3)

(1-(1-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-4)

(1-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)(아제티딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-1-5)

메틸 4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일) 벤조에이트 (BCD-CDK8-1-6E)

4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조산 (BCD-CDK8-1-6A)

1-(1-(4-카르바모일페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-N-페닐아제티딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-1-6)

메틸-4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조에이트 (BCD-CDK8-1-7E)

4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일) 벤조산 (BCD-CDK8-1-7A)

1-(1-(4-카르바모일페닐)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)-*N*-페닐아제티딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-1-7)

(1-(1-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-8)

(1-(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-9)

아제티딘-1-일(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)메타논 (BCD-CDK8-1-10)

(3-메톡시아제티딘-1-일)(1-(4-메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)메타논 (BCD-CDK8-1-11)

(1-(1-(4-메톡시페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노) 메타논 (BCD-CDK8-1-12)

(1-(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-13)

(1-(1-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)-7-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-14)

메틸-4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조에이트 (BCD-CDK8-1-15E)

4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조산 (BCD-CDK8-1-15A)

4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-1-15)

(1-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)(피페리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-1-16)

(1-(1-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-17)

아제티딘-1-일(1-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)메타논 (BCD-CDK8-1-18)

(1-(1-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일) 아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-19)

(1-(1-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-7-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-1-20)

4-(6-((2-(클로로메틸)-3-옥소-3-(페닐아미노)프로필)아미노)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-1-21A)

4-(6-((2-(클로로메틸)-3-옥소-3-(페닐아미노)프로필)아미노)-4-플루오로-1*H*-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조산 (BCD-CDK8-1-21)

(*S*)-4-(3-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-3-1)

(*R*)-(5-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-2)

(*R*)-(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-3)

(*R*)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-4)

(*R*)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-모르폴리노페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-5)

(*R*)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-6)

(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-8)

(1-(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-3-9)

N-(메틸설포닐)-4-(3-(피페리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-3-11)

- N,N*-다이메틸-1-(5-(4-((메틸설포닐)카바모일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)아제티딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-12)
- (*R*)-4-(3-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-3-13)
- 아제티딘-1-일(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-14)
- (3-메톡시아제티딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-15)
- (5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-16)
- 1-(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)피롤리딘-2-온 (BCD-CDK8-3-17)
- N*-(2-메톡시에틸)-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-18)
- (*R*)-(3-메톡시피롤리딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-19)
- (*R*)-3-(하이드록시피페리딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-20)
- (*R*)-(3-메톡시피페리딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-21)
- N,N*-메틸-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-22)
- N,N*-다이에틸-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-23)
- 8-아미노-*N*-(2-메톡시에틸)-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-24)
- N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-25)
- (8-아미노-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(아제티딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-26)
- (8-아미노-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-3-27)
- 2-메톡시에틸-5-[4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐]-1,7-나프티리딘-3-카르복실레이트 (BCD-CDK8-3-28)
- 2-메톡시에틸-8-아미노-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복실레이트 (BCD-CDK8-3-29)
- (4-메틸피페라진-1-일)(5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-3-30)
- (8-아미노-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-31)
- 8-아미노-*N*-(2-메톡시에틸)-*N*-메틸-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-32)
- (5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(모르폴리노)메타논 (BCD-CDK8-3-33)
- (8-아미노-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-3-34)
- N*-(2-(다이메틸아미노)에틸)-*N*-메틸-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-35)
- N*-사이클로프로필-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-37)
- 8-아미노-*N*-사이클로프로필-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-38)
- N*-(사이클로프로필메틸)-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-39)
- 8-아미노-*N*-(사이클로프로필메틸)-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-

CDK8-3-40)

5-(4-(1*H*-이미다졸-1-일)페닐)-*N*-(2-메톡시에틸)-1,7-나프티리딘-3-일) 카르복사미드 (BCD-CDK8-3-41)

8-아미노-*N*-(2-하이드록시에틸)-5-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드 (BCD-CDK8-3-42)

(5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-1)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-피콜리노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-2)

(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-3)

5-메톡시-2-(3-피콜리노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-4)

5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-5)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-6)

(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-7)

5-메톡시-2-(3-니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-8)

(5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-9)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-이소니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-10)

(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-11)

2-(3-이소니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메톡시벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-12)

5-메톡시-2-(3-(3-메톡시벤조일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-4-13)

(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-21)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-피콜리노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-22)

(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-23)

5-메톡시-2-(3-피콜리노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-24)

(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-25)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-26)

(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-27)

5-메톡시-2-(3-니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-28)

(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-29)

5-(다이메틸아미노)-2-(3-이소니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-30)

(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-31)

2-(3-이소니코티노일-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)-5-메톡시벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-32)

(5-(4-메톡시페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-33)

(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(3-메톡시페닐) 메타논 (BCD-CDK8-4-34)

5-메톡시-2-(3-(3-메톡시벤조일)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-5-일)벤조니트릴 (BCD-CDK8-4-35)

(5-(4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논 (BCD-CDK8-4-36)

(5-(4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-37)

(5-(4-모르폴리노페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-38)

(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논 (BCD-CDK8-4-39)

(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논 (BCD-CDK8-4-40)
N-(메틸설포닐)-4-(4-(피페리딘-1-카르보닐)퀴놀린-6-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-5-1)
 4-(4-(피페리딘-1-카르보닐)-2-클로로퀴놀린-6-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-5-1C1)
 (R)-1-((6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(이미노)메틸)피롤리딘-3-올 (BCD-CDK8-5-2i)
 (R)-(6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-5-2)
 모르폴리노(6-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-4-일)메탄이민 (BCD-CDK8-5-3i)
 모르폴리노(6-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-4-일)메타논 (BCD-CDK8-5-3)
 (6-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메탄이민 (BCD-CDK8-5-4i)
 (6-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-5-4)
 4-(4-(아제티딘-1-카르보닐)퀴놀린-6-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-5-5)
 4-(4-(아제티딘-1-카르보닐)-2-클로로퀴놀린-6-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-5-5C1)
 1-(6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-4-일)피롤리딘-2-온 (BCD-CDK8-5-6)
 (S)-1-((6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(이미노)메틸)피롤리딘-3-올 (BCD-CDK8-5-7i)
 (S)-(6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-5-7)
 (6-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메탄이민 (BCD-CDK8-5-8i)
 (6-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-5-8)
 1-(4-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드 (BCD-CDK8-6-1)
 (S)-4-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-6-2)
 4-메틸-1-(4-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드 (BCD-CDK8-6-3)
 (4-(4-(1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-6-4)
 4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-6-5)
N-(메틸설포닐)-4-(6-(모르폴린-4-카르보닐)퀴놀린-4-일)벤즈아미드 (BCD-CDK8-6-6)
 1-(4-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드 (BCD-CDK8-6-7)
 4-메틸-1-(4-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드 (BCD-CDK8-6-8)
 (R)-4-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-*N*-(메틸설포닐)벤즈아미드 (BCD-CDK8-6-9)
 (3-메톡시아제티딘-1-일)(4-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)메타논 (BCD-CDK8-6-10)
 아제티딘-1-일(4-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)메타논 (BCD-CDK8-6-11)
 (4-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)(피롤리딘-1-일)메타논 (BCD-CDK8-6-12)
 1-(4-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)피롤리딘-2-온 (BCD-CDK8-6-13)
N-(2-메톡시에틸)-4-(4-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-카르복사미드 (BCD-CDK8-6-14).

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19와 접촉시키는 단계를 포함하는, 개체에서 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 생물학적 활성을 저해하는 방법.

청구항 11

치료학적 유효량의, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며,

사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위해 의도된, 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 것이며,

상기 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 종양성 또는 혈액-종양성인, 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 종양성 또는 혈액-종양성 질환이 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암 (TNBC), 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 포함하는 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제11항에 따른 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 종양성 또는 혈액-종양성 질환인, 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 종양성 또는 혈액-종양성 질환이 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암 (TNBC), 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 포함하는 군으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 17

필요한 개체에서 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제11항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애가 종양성 또는 혈액-종양성 질환을 포함하는, 용도.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 종양성 또는 혈액-종양성 질환이 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암 (TNBC), 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 포함하는 군으로부터 선택되는,

용도.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 새로운 CDK8/19 저해제, 그 제조 방법, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 질환 및 장애의 치료에 상기한 화합물 또는 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] CDK8은, 구조 및 기능 측면에서 매우 비슷한 이소형 CDK19과 더불어, 발암성 전사 조절 키나제이다 (Xu, W. & JI, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, J. Genet. Genomics 38, 439-452; Galbraith, M. D., et al. (2010) CDK8: a positive regulator of transcription, Transcription. 1, 4-12; Firestein, R. & Hahn, W. C. (2009) Revving the Throttle on an oncogene: CDK8 takes the driver seat, Cancer Res 69, 7899-7901). CDK 패밀리의 잘 공지된 구성원들 (예, CDK1, CDK2 및 CDK4/6)과는 대조적으로, CDK8은 세포 주기 조절에 작용하지 않지만, 배아 줄기 세포에서 CDK8 녹아웃시 만능성 줄기 세포 표현형을 형성 하는데 필수적인 역할을 하므로 (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551), 배아의 발생을 억제한다 (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, Cancer Res. 72, 2129-2139). CDK8의 저해시 정상 세포의 증식이 억제되지 않는다는 점에 유념하여야 한다 (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, Cancer Res. 72, 2129-2139, Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109). 발암에서 CDK8의 역할은 몇가지 전사 프로그램의 조절 인자로서의 고유한 기능 때문이다 (Xu, W. & JI, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, J. Genet. Genomics 38, 439-452). CDK8의 높은 수준의 발현이 대장암 (Firestein, R., et al. (2010) CDK8 expression in 470 colorectal cancers in relation to beta-catenin activation, other molecular alterations and patient survival, Int. J. Cancer 126, 2863-2873), 흑색종 (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109)에서 동정되었으며, 동시에 이들 암 타입들 중 ~50%에서는 더 높은 수준의 CDK8 발현도 관찰되었다; 비슷한 상황은 물론 유방암에서도 관찰되었다 (Broude E., et al. (2015) Expression of CDK8 and CDK8-interacting genes as potential biomarkers in breast cancer, Curr. Cancer Drug Targets, 15(8), 739-749). CDK8의 더 높은 수준의 발현은 대장암의 예후 불량과 연관되어 있다 (Gyorffy, B., et al. (2010) An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients, Breast Cancer Res. Treat. 123, 725-731).
- [0003] CDK8에 대한 공지된 암-관련 기전은 Wnt/ β -카테닌 경로에서의 과지티브 조절 (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, Nature 468, 1105-1109; Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, Cell 139, 757- 769), 성장인자 NF- κ B에 의해 유도되는 전사 (DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, Immunol. Rev. 246, 379-400) 및 TGF β 신호전달 경로 (Acharyya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, Cell 150, 165-178)를 포함한다. 또한, CDK8은 배아 줄기 세포의 만능성 표현형을 유지시킬 수 있으며, 암 줄기 세포 표현형과 연관될 수 있다는 것 역시 입증된 바 있다 (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, Nature 455, 547-551). DNA 손상을 유발하는 화학요법제는 종양 미세환경의 내피 세포 및 기타 기질 인자들 (stromal element)에서, 전사 인자 NF κ B의 활성제인 TNF- α 를 유도한다 (Fabian et al. (2005) A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat. Biotechnol. 23, 329-336). 기질-유래 TNF- α 는 종양 세포에 작용하며, 종양 세포에서 NF κ B-매개를 통해 관련 종양-촉진성 사이토카인 CXCL1 및 CXCL2의 생산을 유도하여, 종양 세포의 생존 및 증식을 자극한다. CXCL 1/2는, 골수 세포 표면의 CXCR2 수용체에 결합함으로써 골수 세포를 종양으로 끌어당긴다. 이후, 골수 세포는 만성 염증 및 암과 관련있는 소형 칼슘-결합 단백질 S 100A8 및 A9을 분비하게 된다. S 100A8/9는 종양 세포에 작용하여, 이들의 전이 및 화학요법의 생존성을 모두 촉진한다 (Huang, et al. (2012) MED12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF- β receptor

signaling, Cell 151, 937-950).

[0004] 현재, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19를 저해하는 새로운 화합물을 발굴하는 것이 적절한 상황이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 설명에 사용된 용어들을 아래에 나타낸다.

[0006] "알킬"은 탄소 원자 1-12개, 더 바람직하게는 1-6개를 가진 지방족 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. 분지쇄는 하나 이상의 "저급 알킬" 치환기를 가진 알킬 쇄를 의미한다. 알킬 기의 예로는, 비-제한적으로, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *iso*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, *neo*-펜틸, *n*-헥실 등이 있다. 알킬은 구조가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 치환기를 가질 수 있다.

[0007] "사이클로알킬"은 3-10개의 탄소 고리 원자를 포함하는 포화 카보사이클릭 고리를 의미한다. 사이클로알킬 기로는, 비-제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐 또는 사이클로데실과 같은 단환식 기, 바이사이클로헵틸 또는 바이사이클로옥틸과 같은 이환식 기 등이 있다. 사이클로알킬은 구조가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 치환기를 가질 수 있다.

[0008] "아릴"은 6-14개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 6-10개의 탄소 원자를 가진 방향족 단환식 또는 다환식 시스템을 의미한다. 아릴 기의 예로는, 비-제한적으로, 페닐, 나프틸, 안트라닐 등이 있다. 아릴은 구조가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 사이클릭 시스템 치환기를 가질 수 있다. 아릴은 비-방향족 사이클릭 시스템 또는 헤테로 사이클과 함께 고리화될 수 있다.

[0009] "알킬옥시" 또는 "알콕시"는 알킬이 상기에서와 같이 정의되는 알킬-O- 기를 의미한다. 알콕시 기의 예로는, 비-제한적으로, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *iso*-프로폭시 및 *n*-부톡시 등이 있다.

[0010] "아미노 기"는 선택적으로 동일한 치환기 R' 및 R"에 의해 치환되거나 또는 비-치환된 R'R''N-기를 의미한다.

[0011] "알킬 설폰닐" ($-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬)은 상기와 같이 정의되는 "알킬"이 설폰닐 기 $-SO_2-$ 를 경유해 적절한 분자 모이어티에 결합한 것을 의미한다. 알킬 설폰닐의 예로는, 비-제한적으로, 메틸설폰닐, 에틸설폰닐 등이 있다.

[0012] "저급 알킬"은 1-4개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미한다.

[0013] "할로" 또는 "할로젠" (Hal)은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

[0014] "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 고리"는, 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소, 황과 같은 하나 이상의 이종원자로 치환된, 3-11개의 탄소 원자를 가진 단환식 또는 다환식 시스템을 의미한다. 헤테로사이클은 아릴 또는 헤테로아릴과 축합될 수 있다. 헤테로사이클은 구조가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 헤테로사이클의 질소 및 황 원자는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S-다이옥사이드로 산화될 수 있다. 헤테로사이클은 완전 포화, 부분 포화 및 불포화될 수 있다. 헤테로사이클의 예로는, 비-제한적으로, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 2,8-다이아자스피로 [4.5]데칸, 피페라진, 모르폴린 등이 있다.

[0015] "헤테로아릴"은 탄소 원자 5-11개, 바람직하게는 5-10개를 가지며 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 황 또는 산소와 같은 하나 이상의 이종원자에 의해 치환된 방향족 단환식 또는 다환식 시스템을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 N-옥사이드로 산화될 수 있다. 헤테로아릴은 구조가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다. 헤테로아릴의 예로는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 트리아졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아제닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티에노피리딜, 퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 티에노피리미디닐, 피롤로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 티에노피롤릴, 푸로피롤릴 등이 있다.

[0016] "부분 포화"는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 시스템을 의미한다. 용어 "부분 포화"는 여러 개의 포화 부위를 가진 고리에 관한 것이며, 상기와 같이 정의되는 아릴 및 헤테로아릴 시스템은 포함하지 않는다.

[0017] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 라디칼 =O를 의미한다.

[0018] "치환기"는 스캐폴드 (모이어티)에 결합된 화학 라디칼을 의미한다.

- [0019] "용매화물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 하나 이상의 용매 분자로 구성된 분자 응집체이다. 용매 분자는 수용자에게 안전한 것으로 알려진 일반적인 약학적 용매, 예를 들어, 물, 에탄올, 에틸렌 글리콜 등의 분자이다. 메탄올, 메틸-tert-부틸 에테르, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, (8)-프로필렌 글리콜 또는 (R)-프로필렌 글리콜, 1,4-부탄다이올 등과 같은 기타 용매들을 사용해, 바람직한 용매화물을 수득하기 위한 중간 용매화물을 형성할 수 있다.
- [0020] 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 의미한다.
- [0021] 용매화물 및/또는 수화물은 바람직하게는 결정질 형태로 존재한다.
- [0022] 용어 "결합", "화학 결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 2개의 원자가 더 큰 서브구조의 일부로서 간주되는 경우 2개의 원자 또는 모이어티 (즉, 기, 단편)가 화학적으로 결합된 것을 의미한다.
- [0023] 용어 "키랄"은 거울상과 겹치지 않는 특성을 가진 분자를 지칭하며, 용어 "비-키랄"은 거울상과 겹치질 수 있는 특성을 가진 분자를 지칭한다.
- [0024] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학 조성과 동일한 구조를 가지고 있지만 원자 또는 기의 공간적인 배열이 다른 화합물들을 지칭한다. 입체이성질체로는 기하 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 등이 있다.
- [0025] 용어 "부분입체이성질체"는 2 이상의 키랄 센터를 가진 입체이성질체를 지칭하며, 이러한 분자들은 서로 거울상이 아니다. 부분입체이성질체는 서로 다른 물성, 예를 들어, 용점, 비등점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 가진다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고-해상 분석 기법으로 분리할 수 있다.
- [0026] 용어 "거울상 이성질체"는 서로 거울상이지만 공간적으로 겹쳐지지 않는 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.
- [0027] 용어 "라세믹 혼합물" 및 "라세메이트"는 광학적으로 활성이 아닌 2종의 거울상 이성질체가 동일한 몰수로 혼합된 혼합물을 지칭한다. 거울상 이성질체는 예를 들어 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)와 같은 키랄 분해 (chiral resolution)에 의해 라세믹 혼합물로부터 각각 분리할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 화합물은 비-대칭 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 여러가지 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물에 대한, 비-제한적인 예로, 부분입체이성질체, 거울상 이성질체 및 회전장애 이성질체뿐 아니라 라세믹 혼합물과 같은 이들의 혼합물 등의, 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 다수의 유기 화합물들이 광학적으로 활성인 형태로 존재하며, 즉 이들 화합물은 직선 편광의 평면을 회전시킬 수 있는 능력을 가지고 있다. 광학 활성 화합물을 기술할 때, 접두사 R 및 S를 사용해 분자의 키랄 센터 (들)에 대한 절대 배위를 표시한다. 특정 입체이성질체는 거울상 이성질체로서 정의될 수 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 거울상 이성질체 혼합물로 종종 언급된다.
- [0029] 용어 "회전장애 이성질체"는 예를 들어 다이페닐, 다이아프틸 등에서 단일 결합 (simple bond)을 중심으로 회전하지 못하여 생기는 공간적인 이성질화를 가진 화합물을 지칭한다.
- [0030] 용어 "보호기"는 아미노 기, 카르복시 기 또는 하이드록시 기와 같은 관능기의 반응성을 차단하기 위해 사용되는 기를 지칭한다. 보호기의 예로는, 비-제한적으로, tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 2-(트리메틸실릴) 에톡시) 메틸 아세탈 (SEM), 트리알킬실릴, 알킬(다이아릴)실릴 또는 알킬 등이 있다.
- [0031] 용어 "부형제"는 본원에서 본 발명의 화합물(들) 이외의 다른 임의 성분을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0032] "약학적 조성물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 의미한다. 부형제는 약제학적으로 허용가능하며 약리학적으로 적합한 충전제, 용매, 희석제, 담체, 보조제 (auxiliary), 분배 및 감지 물질 (distributing and sensing agents), 전달제 (delivery agent), 예를 들어 보존제, 안정화제, 충전제, 붕해제, 보습제, 유화제, 현탁화제, 증점제, 감미제, 향미제, 방향제 (aromatizing agent), 항세균제, 살진균제, 윤활제 및 장기 전달 조절제 (prolonged delivery controller)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 이들의 선택 및 적절한 비율은 투여 타입과 방식 및 투여량에 따라 결정된다. 적합한 현탁화제의 예로는 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에텐, 소르비톨 및 소르비톨 에테르, 미세결정 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물이 있다. 미생물의 작용에 대한 방지는 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 소르브산 및 유사 화합물과 같은 다양한 항세균제 및 항진균제에 의해 제공될 수 있다. 조성물은 또한 예를 들어 당, 염화나트륨 및 유사 화합물과 같은 등장화제를 포함할 수 있다. 조성물의 연장된 작용은 활성 성분의 흡수를 서행시키는 물질, 예를 들어 알루미늄 모노스테아

레이트 및 젤라틴에 의해 달성될 수 있다. 적합한 담체, 용매, 희석제 및 전달제에 대한 예로는 물, 에탄올, 폴리알코올 및 이들의 혼합물, 천연 오일 (예, 올리브 오일) 및 주사용 유기 에스테르 (예, 에틸 올리에이트) 등이 있다. 충전제의 예는 락토스, 유당 (milk-sugar), 소듐 사이트레이트, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 등이 있다. 분해제 및 분배제 (distributor)의 예로는 전분, 알긴산 및 이의 염, 실리케이트 등이 있다. 적합한 윤활제의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 활성 성분을 단독으로 또는 다른 활성 화합물과 조합하여 경구, 설하, 경피, 근육내, 정맥내, 피하, 국소 또는 직장 투여하기 위한 약학적 조성물은 전통적인 약제학적 담체와의 혼합물 형태로 표준 투여 형태로 인간 및 동물에게 투여될 수 있다. 적합한 표준 투여 형태로는 정제, 젤라틴 캡슐제, 환제, 산제, 과립제, 추잉-검 및 경구 용액 또는 현탁제와 같은 경구 형태; 설하 및 볼을 통한 (transbuccal) 투여 형태; 에어로졸; 임플란트; 국소, 경피, 피하, 근육내, 정맥내, 비강내 또는 안내 형태 및 직장 투여 형태 등이 있다.

[0033] "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에 기술된 산 및 염기에 대한 상대적으로 무독성인 유기염 및 무기염 둘다를 의미한다. 본원에 제공된 화합물의 염은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 수득할 수 있다. 이러한 방식으로 제조되는 염의 예로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레리에이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, p-톨루엔설포네이트, 사이트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 메탄 설포네이트, 말로네이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 에탄 설포네이트, 벤젠 설포네이트, 설파메이트 등; 소듐 염, 포타슘 염, 암모늄 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 철 염, 아연 염, 구리 염, 망간 염 및 알루미늄 염, 1차 아민 염, 2차 아민 염 및 3차 아민 염, 자연적으로 생성되는 치환된 아민 염 등의 치환된 아민 염, 사이클릭 아민 염, 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 다이에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트리메타민, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 등이 있다 (이들 염의 특성에 대한 상세 설명은 Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1 - 19에 제공됨). 아미노산은 아미노산 - 라이신, 오르니틴 및 아르기닌으로부터 선택될 수 있다.

[0034] "의약제"는, 질환 치료 및 예방, 진단, 마취, 피임, 미용 (cosmetology) 등의 목적으로, 인간 및 동물에서 생리학적인 기능을 복구 (restoration), 향상 또는 수정하기 위해 의도된, 정제, 캡슐제, 주사제, 연고제 형태 및 기타 준비된 형태 (ready form)의 화합물 (또는 약학적 조성물로서 화합물들의 혼합물)이다.

[0035] "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 생물학적 장애 및/또는 이의 수반되는 한가지 이상의 증상을 완화 또는 없애는 방법을 의미한다. 본원에서, 질환, 장애 또는 병태 "완화"는 질환, 장애 또는 병태의 증상의 중증도 및/또는 발생 빈도를 낮추는 것을 의미한다. 나아가, 본원에서 "치료"는 근치적 (curative), 고식적 (palliative) 및 예방적 치료를 포함한다.

[0036] 일 측면에서, 치료 대상 또는 환자는 포유류이며, 바람직하게는 인간이다. 이러한 개체는 임의 연령의 남성 또는 여성일 수 있다.

[0037] "장애"는 본 발명의 화합물을 이용한 치료가 유익한 모든 병태를 의미한다. 이는 포유류를 대상 장애에 취약하게 만드는 병리학적인 증상들을 포함한, 만성 및 급성 장애 또는 질환을 의미한다. 본원에서 치료할 장애에 대한 비-제한적인 예로는 종양 질환, 특히 유방암, 3중-음성 유방암 (TNBC), 난소암, 전이성 난소암, 위암, 전이성 위암, 자궁내막암, 침샘암, 폐암, 신장암 또는 결장암; 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 갑상선암, 췌장암, 전립선암 또는 방광암; 혈액-종양 질환, 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 림프 악성 종양 (lymphoid malignancies), 뉴런 장애, 신경교 장애, 성상세포 장애, 시상하부 장애 및 기타 선상 (glandular) 장애, 대식세포 장애, 상피 장애, 기질 장애 및 포배강 장애 (blastocoelic disorder); 염증 장애, 혈관신생 장애 및 면역 장애 등이 있다.

[0038] "치료학적 유효량"은 치료 중이 질환/장애의 한가지 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 투여 중인 치료학적 물질의 양을 의미한다.

[0039] 상세한 설명 및 첨부된 청구항에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "포함한다", "가진다", "등이 있다" 또는 "포함하여" 및 이들의 문법상 변형된 용어들은 언급된 정수 (integer) 또는 정수군의 포함을 내포하나 임의의 다른 정수 또는 정수군의 배제는 내포하지 않는 것으로 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R_8 및 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

[0058] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] 각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C_3-C_6 사이클로알킬, $-NR_{23a}R_{24a}$ 에 의해 치환된, C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0060] 각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, C_1-C_6 알콕시이고;

[0061] 각각의 R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0062] 각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

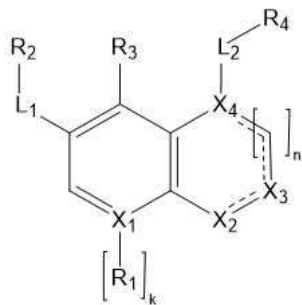
[0063] 각각의 $-----$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0064] Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로이다.

[0065] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 R_3 가 독립적으로 H, Hal인, 식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0066] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 L_1 , L_2 가 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$ 인, 식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0067] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.1의 화합물에 관한 것이다:



I.1

[0068]

상기 식에서,

[0069]

X_4 는 $C(H)_m$, N이고;

[0070]

m은 0, 1이고;

[0071]

X_1 은 N, C, CH이고;

[0072]

각각의 X_2 , X_3 는 독립적으로 $C(H)_m$, NH, N, CR_{13} , CHR_{13} 이고;

[0073]

각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

[0074]

각각의 n, k는 독립적으로 0, 1로부터 선택되고;

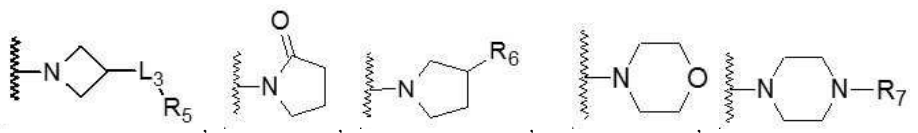
[0075]

각각의 R_1 , R_3 , R_{13} 은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1-C_6 알킬, NH_2 이고;

[0076]

[0077]

각각의 R_2 , R_4 는 독립적으로



각각의 R_2 , R_4 는 독립적으로

, $-NR_{11}R_{12}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 치환기 R_{14} 에 의해 치환된, C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078]

각각의 X_5 , X_6 , X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

[0079]

각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$ 이고;

[0080]

p 는 0, 1, 2, 3, 4이고;

[0081]

R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이고;

[0082]

각각의 R_6 , R_{6a} , R_{6b} 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시이고;

[0083]

각각의 R_7 , R_{7a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0084]

각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

[0085]

R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R_8 및 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

[0086]

각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0087]

각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C_3-C_6 사이클로알킬, $-NR_{23a}R_{24a}$ 에 의해 치환된, C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0088]

각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, C_1-C_6 알콕시이고;

[0089]

각각의 R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0090]

각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

[0091]

각각의 $-----$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

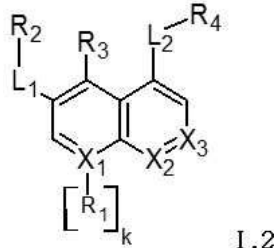
[0092]

Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로이다.

[0093] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 R_3 가 독립적으로 H, Hal인, 식 I.1의 화합물에 관한 것이다.

[0094] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 L_1 , L_2 가 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$ 인, 식 I.1의 화합물에 관한 것이다.

[0095] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.2의 화합물에 관한 것이다:



[0096]

[0097] 상기 식에서,

[0098] X_1 은 C, CH, N이고;

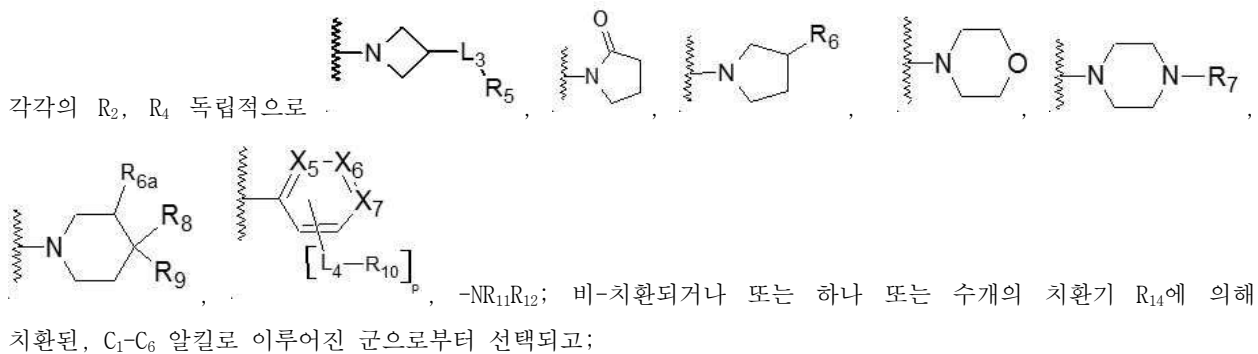
[0099] 각각의 X_2 , X_3 는 독립적으로 N, CR_{13} 이고;

[0100] 각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

[0101] k 는 0, 1이고;

[0102] 각각의 R_1 , R_3 , R_{13} 은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1-C_6 알킬, NH_2 이고;

[0103]



[0104] 각각의 X_5 , X_6 , X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

[0105] 각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$ 이고;

[0106] p 는 0, 1, 2, 3, 4이고;

[0107] R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이고;

[0108] 각각의 R_6 , R_{6a} , R_{6b} 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시이고;

[0109] 각각의 R_7 , R_{7a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0110] 각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

[0111] R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하며, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1 - C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

[0112] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1 - C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1 - C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1 - C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] 각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-NR_{23a}R_{24a}$ 에 의해 치환된 C_1 - C_6 알킬; C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_6 알킬; C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

[0114] 각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 이고;

[0115] 각각의 R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬이고;

[0116] 각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

[0117] 각각의 R_{19} , R_{20} 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬이다.

[0118] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.4의 화합물에 관한 것이다:



I.4

[0119] .

[0120] 상기 식에서, L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , k 는 상기한 의미를 가진다.

[0121] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.5a의 화합물에 관한 것이다:

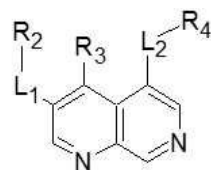


I.5a

[0122] .

[0123] 상기 식에서, L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} 은 상기한 의미를 가진다.

[0124] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.5의 화합물에 관한 것이다:

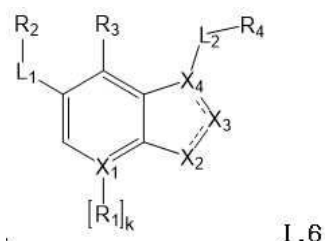


I.5

[0125] .

[0126] 상기 식에서, L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 는 상기한 의미를 가진다.

[0127] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.6의 화합물에 관한 것이다:



[0128]

[0129] 상기 식에서, 각각의 X_2 , X_3 는 독립적으로 $C(H)_m$, NH, N, CR_{13} , CHR_{13} 이고;

[0130] 각각의 X_1 , X_4 는 독립적으로 C, CH, N이고;

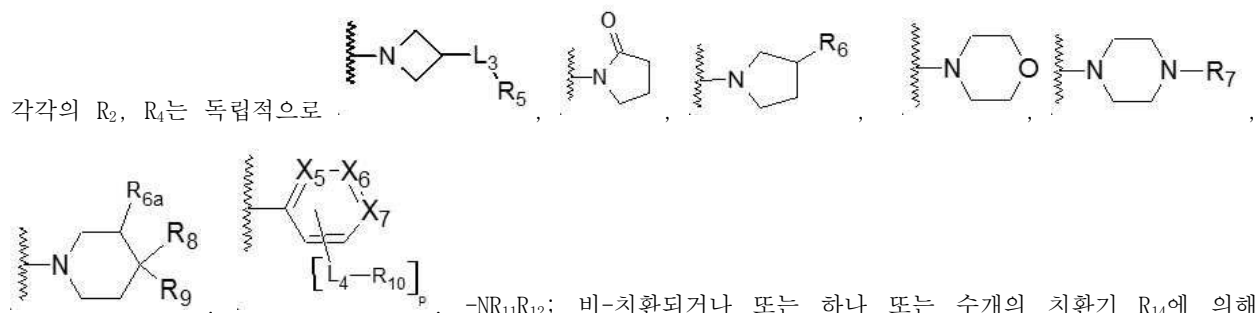
[0131] 각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

[0132] k 는 0, 1이고;

[0133] m 은 1, 2이고;

[0134] 각각의 R_1 , R_3 , R_{13} 은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1-C_6 알킬, NH_2 이고;

[0135]



[0136] 각각의 X_5 , X_6 , X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

[0137] 각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$ 이고;

[0138] p 는 0, 1, 2, 3, 4이고;

[0139] R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭 고리이고;

[0140] 각각의 R_6 , R_{6a} , R_{6b} 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시이고;

[0141] 각각의 R_7 , R_{7a} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0142] 각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

[0143] R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥

소 기, C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

[0144] 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, Hal, C₁-C₆ 알킬, 하이드록시, 시아노, C₁-C₆ 알킬옥시, C₁-C₆ 알킬옥시 C₁-C₆ 알킬, -NR₂₃R₂₄; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이중원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이중원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; -S(O)₂-C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] 각각의 R₁₁, R₁₂은 독립적으로 H; 비-치환되거나 또는 하이드록시, C₃-C₆ 사이클로알킬, -NR_{23a}R_{24a}에 의해 치환된, C₁-C₆ 알킬; C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬이고;

[0146] 각각의 R₁₄은 독립적으로 Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈, C₁-C₆ 알콕시이고;

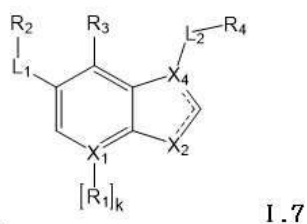
[0147] 각각의 R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬이고;

[0148] 각각의 R₁₇, R₁₈은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

[0149] 각각의 R₁₉, R₂₀는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬이고;

[0150] 각각의 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이다.

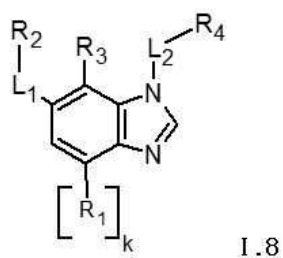
[0151] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.7의 화합물에 관한 것이다:



[0152]

[0153] 상기 식에서, X₁, X₂, X₄, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₃, k, 은 상기한 의미를 가진다.

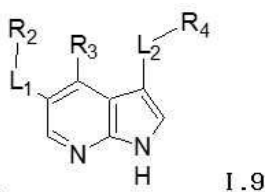
[0154] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.8의 화합물에 관한 것이다:



[0155]

[0156] 상기 식에서, L₁, L₂, R₁, R₂, R₃, R₄는 상기한 의미를 가진다.

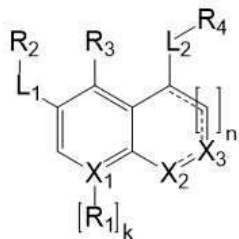
[0157] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.9의 화합물에 관한 것이다:



[0158]

[0159] 상기 식에서, L₁, L₂, R₂, R₃, R₄는 상기한 의미를 가진다.

[0160] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 I.10의 화합물에 관한 것이다:



I.10

[0161]

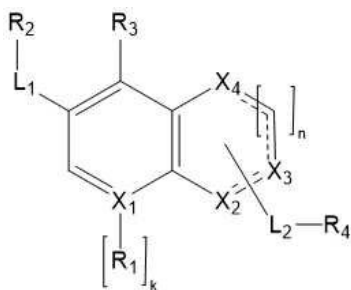
[0162] 상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , k 는 상기한 의미를 가진다.

[0163] 다른 구현예에서, 본 발명은, R_5 가 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 아릴 (아릴은 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 페닐임); N 및/또는 0로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴 (여기서 헤테로사이클릴은 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐임)인, 식 I, I.1- I.10의 화합물에 관한 것이다.

[0164] 다른 구현예에서, 본 발명은, R_{10} 이 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; N, 0 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭 (여기서 헤테로사이클릭은, 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐임); N, 0 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴 (여기서 헤테로아릴은, 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴임); $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 식 I, I.1- I.10의 화합물에 관한 것이다.

[0165] Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로이다.

[0166] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



Ia

[0167]

[0168] 상기 식에서,

[0169] X_1 은 N, C, CH이고;

[0170] 각각의 X_2 , X_3 , X_4 는 독립적으로 $C(H)_m$, NH, N, CR_{13} 이고;

[0171] 각각의 L_1 , L_2 는 독립적으로 화학 결합, $-C(R_6)_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$ 이고;

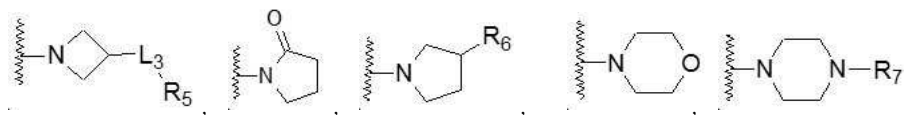
[0172] 각각의 n , k 는 독립적으로 0, 1로부터 선택되고;

[0173] m 은 0, 1, 2이고;

[0174] 각각의 R_1 , R_3 , R_{13} 은 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1-C_6 알킬이고;

[0175]

각각의 R_2 , R_4 는 독립적으로



C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0176]

각각의 X_5 , X_6 , X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;

[0177]

각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$ 이고;

[0178]

p 는 0, 1, 2, 3, 4이고;

[0179]

R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알킬옥시; C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릴이고;

[0180]

각각의 R_6 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1-C_6 알킬옥시이고;

[0181]

각각의 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0182]

각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는

[0183]

R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;

[0184]

각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1-C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0185]

각각의 R_{11} , R_{12} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬이고;

[0186]

각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 이고;

[0187]

각각의 R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0188]

각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

[0189]

각각의 R_{19} , R_{20} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0190]

각각의 $-----$ 는 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

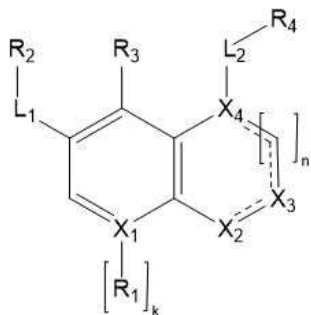
[0191]

Hal은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로이다.

[0192] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 R_1 , R_3 가 독립적으로 H, Hal인, 식 **Ia**의 화합물에 관한 것이다.

[0193] 다른 구현예에서, 본 발명은, 각각의 L_1 , L_2 가 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$ 인, 식 **Ia**의 화합물에 관한 것이다.

[0194] 다른 구현예에서, 본 발명은 식 **Ia.1**의 화합물에 관한 것이다:



Ia.1

[0195]

상기 식에서,

[0196]

X_4 는 $C(H)_m$, NH, N이고;

[0197]

m 은 0, 1이고;

[0198]

X_1 , X_2 , X_3 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} , n , k , --- 은 상기한 의미를 가진다.

[0199]

다른 구현예에서, 본 발명은 각각의 R_1 , R_3 가 독립적으로 H, Hal인 식 **Ia.1**의 화합물에 관한 것이다.

[0200]

다른 구현예에서, 본 발명은 각각의 L_1 , L_2 가 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$ 인 식 **Ia.1**의 화합물에 관한 것이다.

[0201]

[0202] 본원에 기술된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제조 및/또는 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 타입으로는, 비-제한적으로, 화합물의 유리 염기 형태를 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 무기산; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복시산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-3-하이드록시-2-엔-1-카르복시산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프트산, 살리실산, 스테아르산, 무코닉산 등과 같은 유기산과 반응시킴으로써, 형성되는 산 부가 염; 화합물의 유리 염기 형태를, 금속 또는 암모늄 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와 같은 약제학적으로 허용가능한 무기 염기, 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 형성되는 염기 부가 염이 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 양이온으로는, 비-제한적으로, 소듐, 포타슘, 리튬, 마그네슘, 칼슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 있으며; 유기 염기의 예로는, 비-제한적으로, 1차 아민, 2차 아민 또는 3차 아민 (예, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 다이에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민), 자연적으로 생성되는 치환된 아민 등의 치환된 아민 (예, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 콜린), 사이클릭 아민, 다이사이클로헥실아민, 프로카인, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 하이드라바민, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 등이 있다.

[0203] 약제학적으로 허용가능한 염에 대응되는 반대이온이 합성될 수 있으며, 비-제한적인 예로 이온 교환 크로마토그래피, 이온 크로마토그래피, 모세관 전기영동, 유도 결합 플라즈마 (inductively coupled plasma), 원자 흡광 분광학, 질량 분석법 또는 이들의 임의 조합 등의 다양한 방법을 이용해 식별할 수 있다.

[0204] 염은 다음과 같은 기법들 중 한가지 이상의 기법을 이용해 회수된다: 여과, 비-용매를 이용한 석출 및 후속적인 여과, 용매 증발 또는 수용액의 경우 동결건조. 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 또는 이의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물은 용매를 화학량

론적 또는 비-화학량론적 양으로 포함하며, 물, 에탄올 등의 약제학적으로 허용가능한 용매를 이용한 결정화 공정 중에 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되고, 용매가 알코올인 경우에는 알콜레이트(alcoholate)가 형성된다. 본원에 언급된 화합물의 용매화물은 편의적으로 제조되거나 또는 본원에 기술된 공정 중에 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공되는 화합물은 비-용매화된 형태뿐 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 발명에 의해 제공되는 화합물 및 방법의 목적에 따라 비-용매화된 형태와 등가로 간주된다.

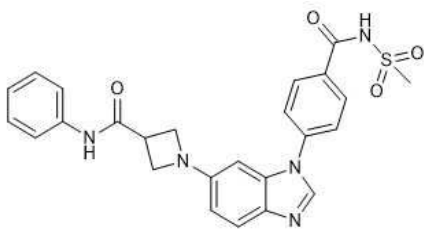
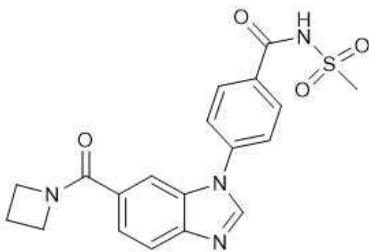
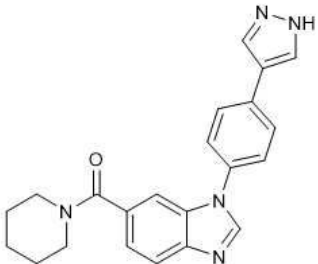
[0205] 본원에 언급되는 화합물들은, 비-제한적인 예로, 비정질 형태, 분쇄된 형태(milled form) 및 나노-미립자 형태 등의 다양한 형태일 수 있다. 또한, 본원에 언급되는 화합물은 다형체라고도 하는 결정질 형태를 포함한다. 다형체는 화합물의 원소 조성은 동일하나 서로 다른 결정 패킹 배열을 가진다. 다형체는 통상적으로 여러가지 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형태, 광학적 및 전기학적 특성, 안정성 및 용해성을 가진다. 재결정화 용매, 결정화를 및 보관 온도 등의 다양한 인자들이 한가지 결정 형태가 주로 형성되게 할 수 있다.

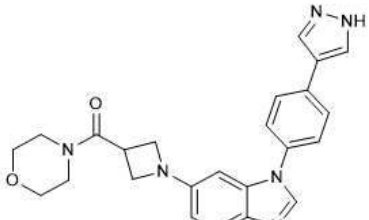
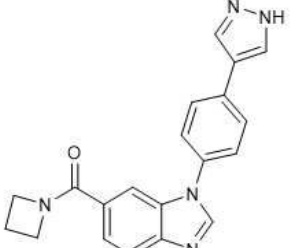
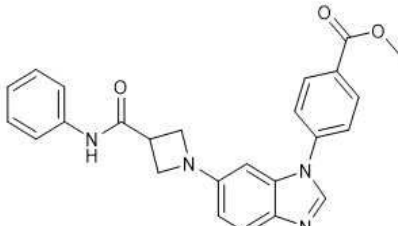
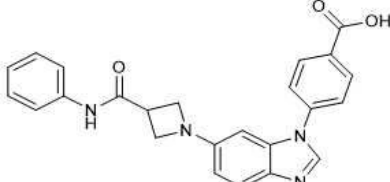
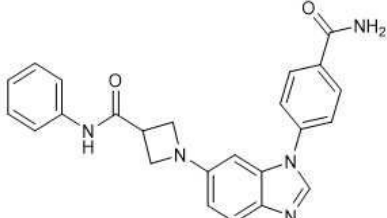
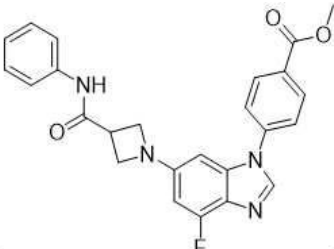
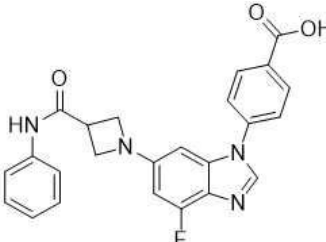
[0206] 약제학적으로 허용가능한 염, 다형체 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특징 규명은, 비-제한적인 예로, 열 분석, X선 회절, 스펙트로스코피, 증기 수착(vapor sorption) 및 현미경법을 이용하여 달성될 수 있다. 열 분석 방법은, 비-제한적인 예로, 다형체 전이(polymorphic transition) 등의 열적 화학적 분해(thermo chemical degradation) 또는 열적 물리적 프로세스(thermo physical process)의 분석을 다루며, 이러한 방법은 다형체 형태들 간의 관계를 분석하거나, 중량 감소를 결정하거나, 유리 전이 온도를 구하거나, 또는 부형제 혼용성(compatibility) 실험에 사용된다. 이러한 방법으로는, 비-제한적으로, 시차 주사 열량 측정법(DSC), 조정된 시차 주사 열량 측정법(Modulated Differential Scanning Calorimetry, MDCS), 열중량 분석(TGA), 열중량 및 적외선 분석(TG/IR) 등이 있다. 결정학적 방법으로는, 비-제한적으로, 단결정 및 분말 회절기 및 싱크로트론 소스(synchrotron source) 등이 있다. 사용되는 다양한 분광측정 기법으로는, 비-제한적으로, Raman, FTIR, UVIS 및 NMR(액상 및 고상) 등이 있다. 다양한 현미경 기법으로는, 비-제한적으로, 편광 현미경, 주사 전자 현미경법(SEM) 및 에너지 분산 X선 분석(EDX), 환경 주사 전자 현미경법(Environmental Scanning Electron Microscopy) 및 EDX(기체 또는 수증기 분위기 하), IR 현미경법 및 라만 현미경법 등이 있다.

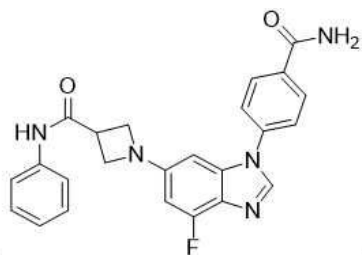
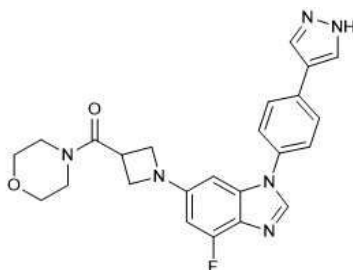
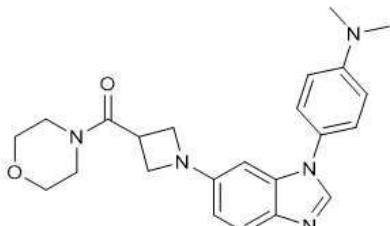
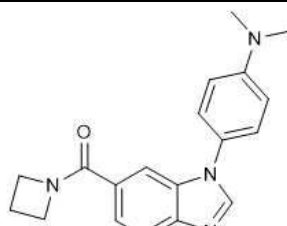
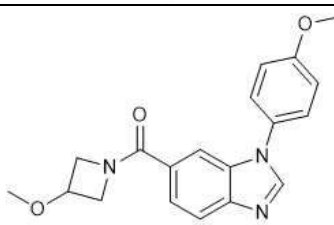
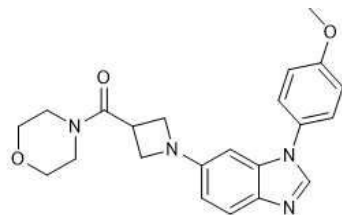
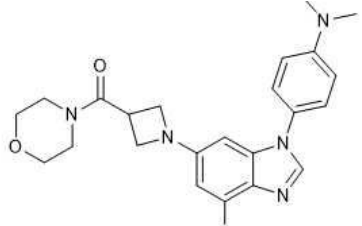
[0207] 본 발명의 다른 구현에는 하기 화합물들을 포함하는 군으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

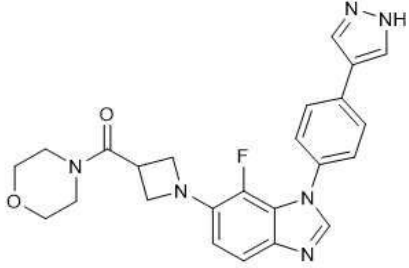
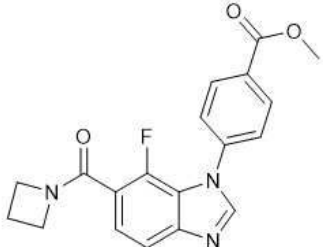
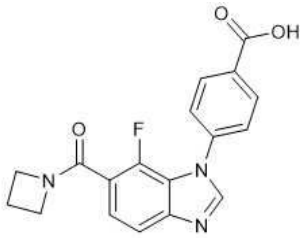
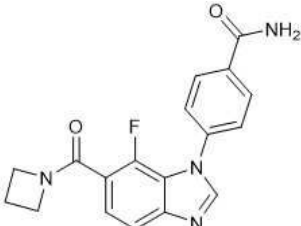
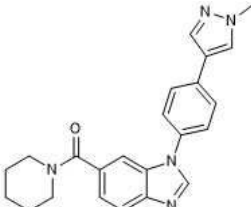
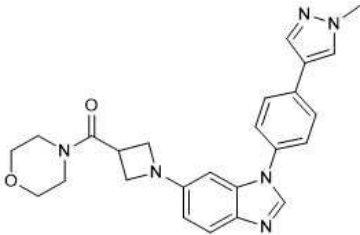
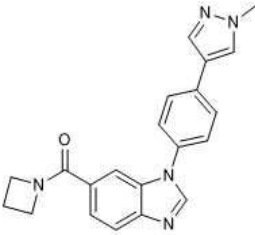
표 8

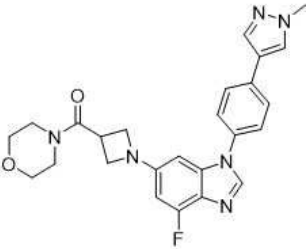
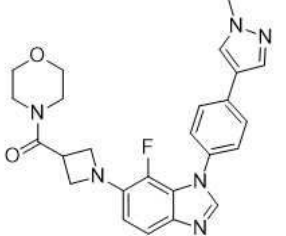
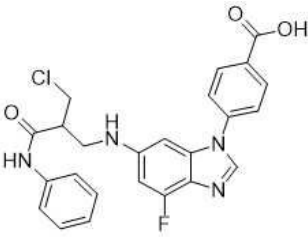
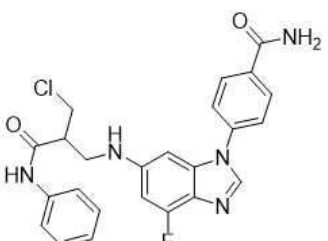
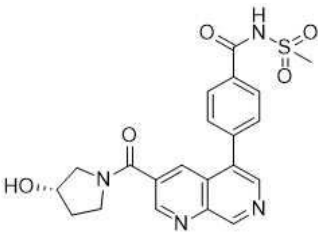
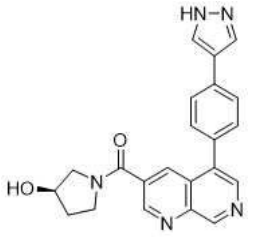
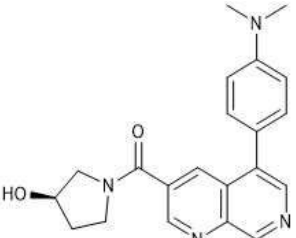
[0208]

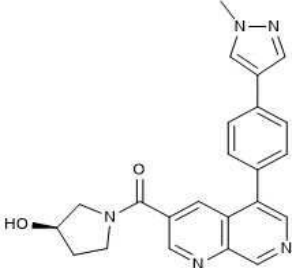
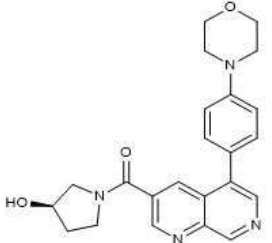
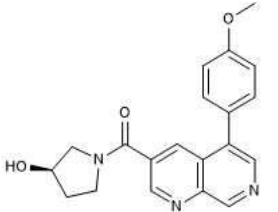
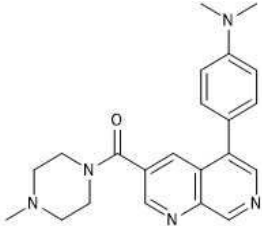
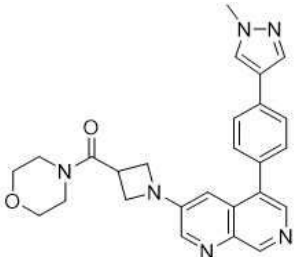
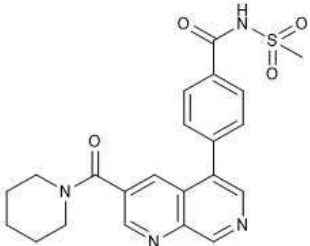
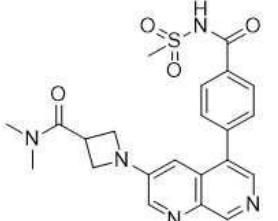
식	명칭	코드
	1-(1-(4-((메틸설포닐) 카바모일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-N-페닐아제티딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-1-1
	4-(6-아제티딘-1-카르보닐)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(메틸설포닐) 벤즈아미드	BCD-CDK8-1-2
	(1-(4-(1H-피라졸-4-일) 페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)(피페리딘-1-일)메탄	BCD-CDK8-1-3

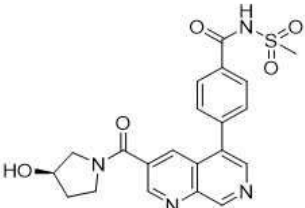
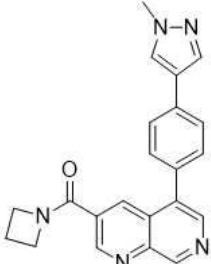
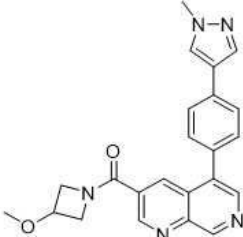
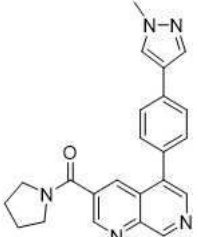
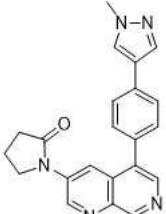
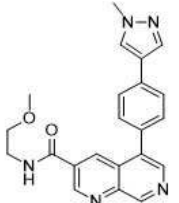
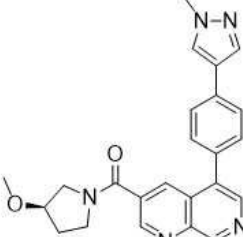
	(1-(1-(4-(1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메탄논	BCD-CDK8-1-4
	(1-(4-(1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)(아제티딘-1-일)메탄논	BCD-CDK8-1-5
	메틸 4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤조에이트	BCD-CDK8-1-6E
	4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤조산	BCD-CDK8-1-6A
	1-(1-(4-카르바모일페닐)-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)-<i>N</i>-페닐아제티딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-1-6
	메틸 4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-4-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤조에이트	BCD-CDK8-1-7E
	4-(6-(3-(페닐카바모일)아제티딘-1-일)-4-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤조산	BCD-CDK8-1-7A

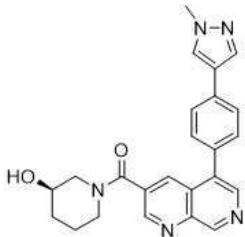
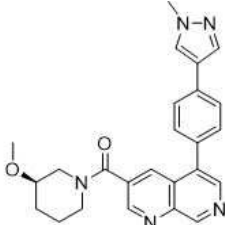
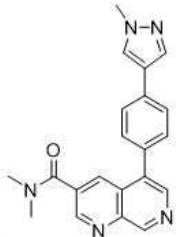
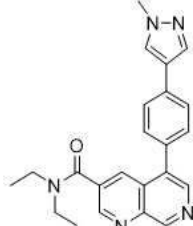
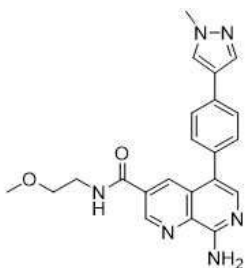
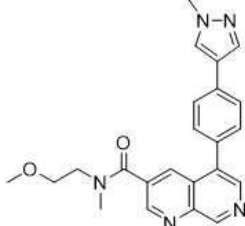
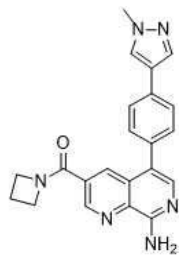
	1-(1-(4-카르바모일페닐)-4-플루오로-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)- <i>N</i> -페닐아제티딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-1-7
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-4-플루오로-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-8
	(1-(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-9
	아제티딘-1-일(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)메타논	BCD-CDK8-1-10
	(3-메톡시아제티딘-1-일)(1-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)메타논	BCD-CDK8-1-11
	(1-(1-(4-메톡시페닐)-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-12
	(1-(1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-4-플루오로-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-13

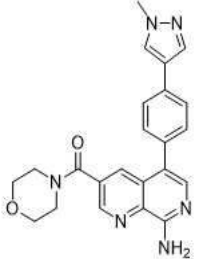
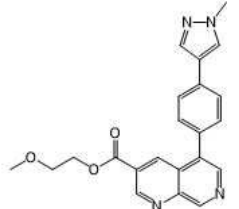
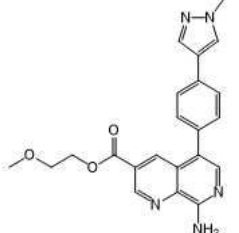
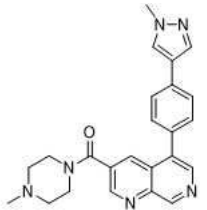
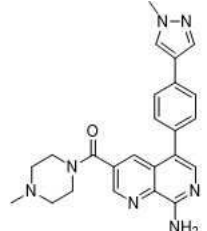
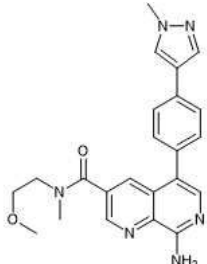
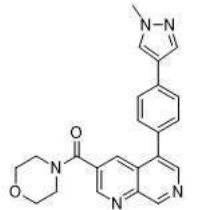
	(1-(1-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)아세트딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-14
	메틸-4-(6-(아세트딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조에이트	BCD-CDK8-1-15E
	4-(6-(아세트딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조산	BCD-CDK8-1-15A
	4-(6-(아세트딘-1-카르보닐)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-1-15
	(1-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)(피페리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-1-16
	(1-(1-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)아세트딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-1-17
	아세트딘-1-일 (1-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)메타논	BCD-CDK8-1-18

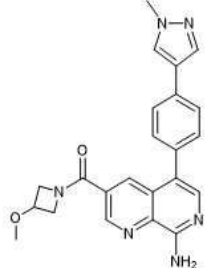
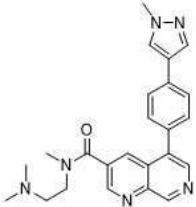
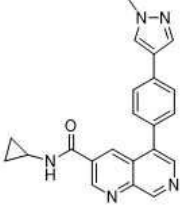
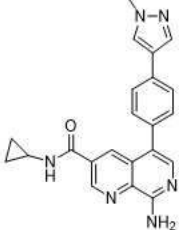
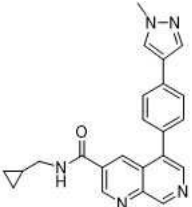
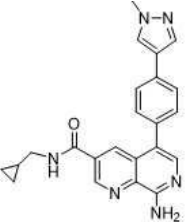
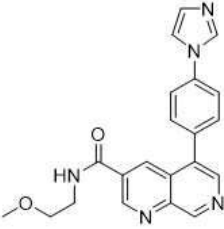
	(1-(1-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-4-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메탄논	BCD-CDK8-1-19
	(1-(1-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-7-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-6-일)아제티딘-3-일)(모르폴리노)메탄논	BCD-CDK8-1-20
	4-(6-((2-(클로로메틸)-3-옥소-3-(페닐아미노)프로필)아미노)-4-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-1-21A
	4-(6-((2-(클로로메틸)-3-옥소-3-(페닐아미노)프로필)아미노)-4-플루오로-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)벤조산	BCD-CDK8-1-21
	(<i>S</i>)-4-(3-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)-<i>N</i>-(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-3-1
	(<i>R</i>)-5-(4-(1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄논	BCD-CDK8-3-2
	(<i>R</i>)-5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메탄논	BCD-CDK8-3-3

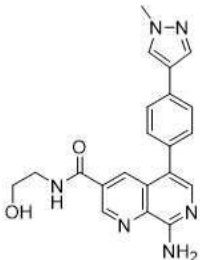
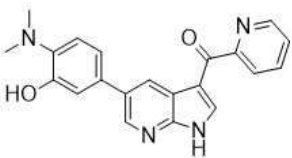
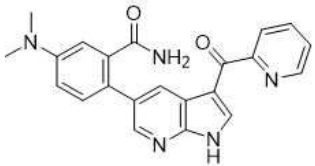
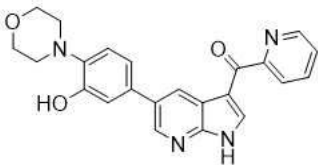
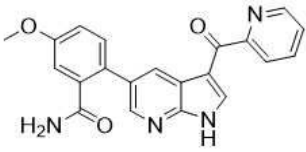
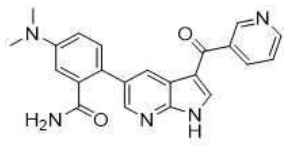
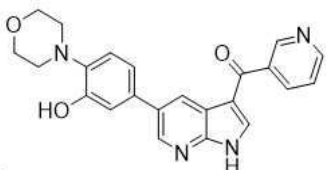
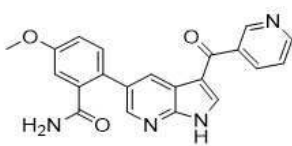
	(R)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-(1-틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-4
	(R)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-모르폴리노페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-5
	(R)-(3-하이드록시피롤리딘-1-일)(5-(4-메톡시페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-6
	(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논	BCD-CDK8-3-8
	(1-(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)아세트아미드-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-3-9
	<i>N</i>-(메틸설포닐)-4-(3-(피페리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-3-11
	<i>N,N</i>-다이메틸-1-(5-(4-(메틸설포닐)카바모일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)아세트아미드-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-12

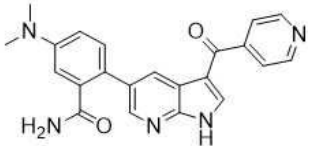
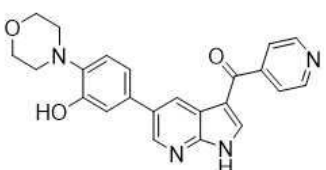
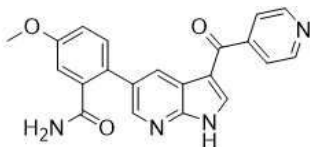
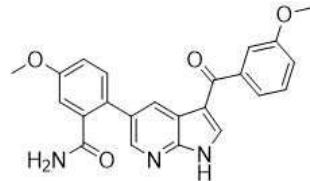
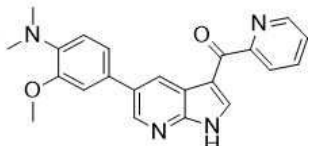
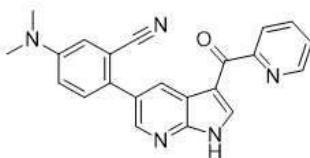
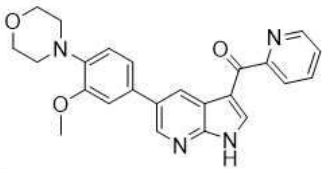
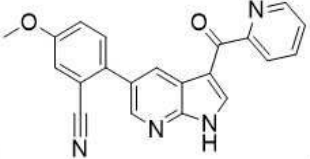
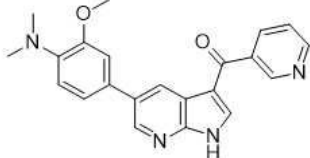
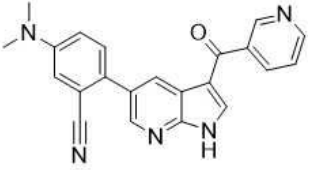
	(<i>R</i>)-4-(3-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)-1,7-나프티리딘-5-일)-<i>N</i>-(메틸설포닐) 벤즈아미드	BCD-CDK8-3-13
	아제티딘-1-일-(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-14
	(3-메톡시아제티딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-15
	(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(피롤리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-3-16
	1-(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)피롤리딘-2-온	BCD-CDK8-3-17
	<i>N</i>-(2-메톡시에틸)-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-18
	(<i>R</i>)-(3-메톡시피롤리딘-1-일)(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-19

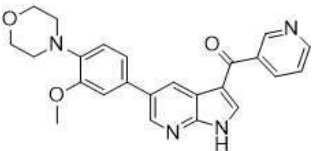
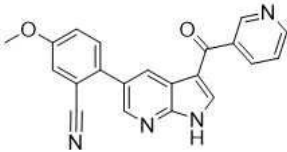
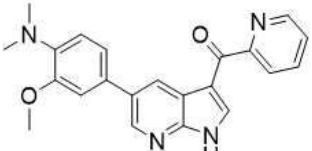
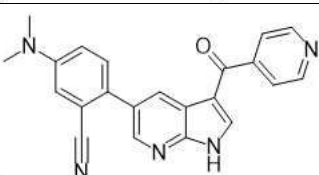
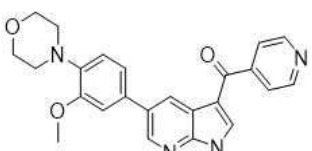
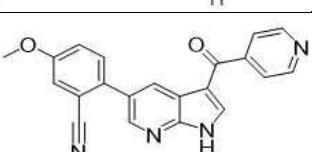
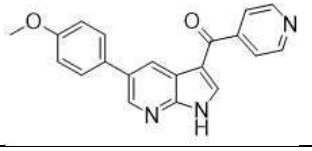
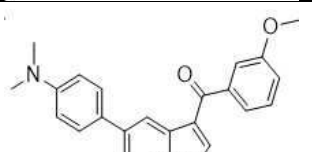
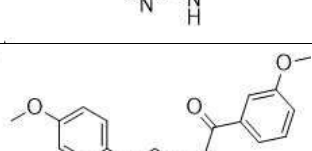
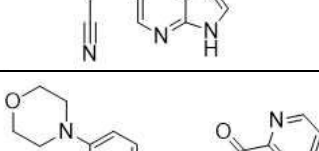
	(R)-3-(4-(1-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메탄논	BCD-CDK8-3-20
	(R)-3-(4-(1-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메탄논	BCD-CDK8-3-21
	N,N-메틸-5-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-22
	N,N-다이에틸-5-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-23
	8-아미노-N-(2-메톡시에틸)-5-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-24
	N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-5-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-25
	(8-아미노-5-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(아제티딘-1-일)메탄논	BCD-CDK8-3-26

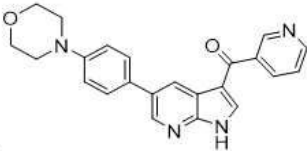
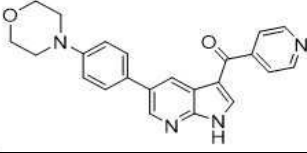
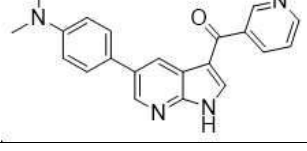
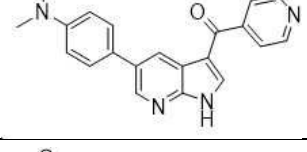
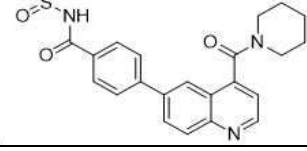
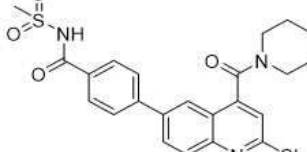
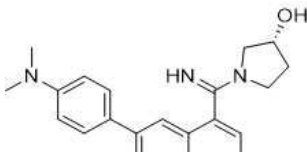
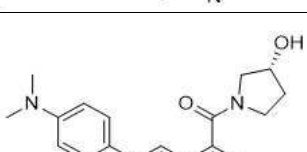
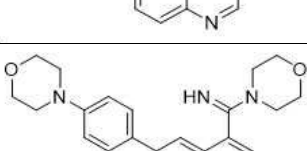
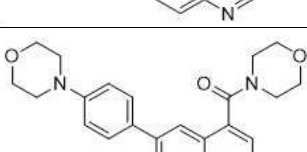
	(8-아미노-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-3-27
	2-메톡시에틸-5-[4-(메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐]-1,7-나프티리딘-3-카르복실레이트	BCD-CDK8-3-28
	2-메톡시에틸-8-아미노-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복실레이트	BCD-CDK8-3-29
	(4-메틸피페라진-1-일)(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-3-30
	(8-아미노-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논	BCD-CDK8-3-31
	8-아미노-<i>N</i>-(2-메톡시에틸)-<i>N</i>-메틸-(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-32
	(5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(모르폴리노)메타논	BCD-CDK8-3-33

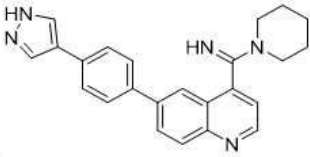
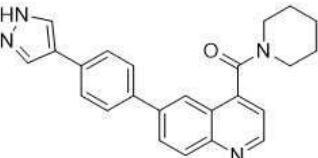
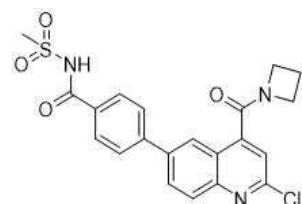
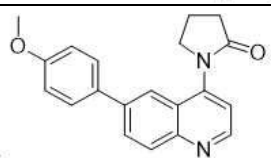
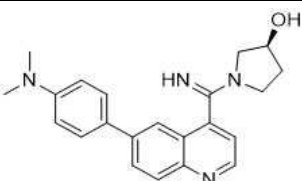
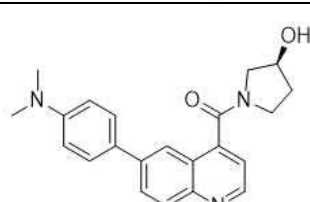
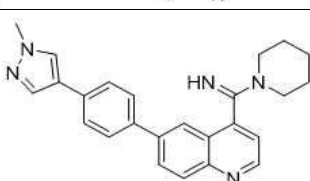
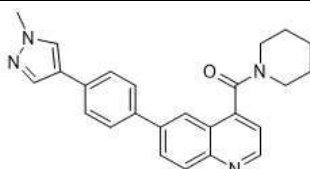
	(8-아미노-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-일)(3-메톡시아제티딘)메타논	BCD-CDK8-3-34
	<i>N</i>-(2-(다이메틸아미노)에틸)-<i>N</i>-메틸-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-35
	<i>N</i>-사이클로프로필-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-37
	8-아미노-<i>N</i>-사이클로프로필-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-38
	<i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-39
	8-아미노-<i>N</i>-(사이클로프로필메틸)-5-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-40
	5-(4(1<i>H</i>-이미다졸-1-일)페닐)-<i>N</i>-(2-메톡시에틸)-1,7-나프티리딘-3-일) 카르복사미드	BCD-CDK8-3-41

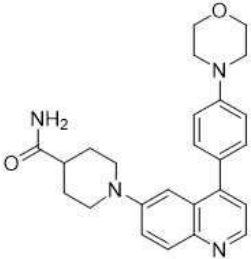
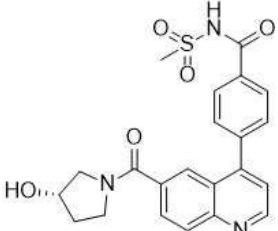
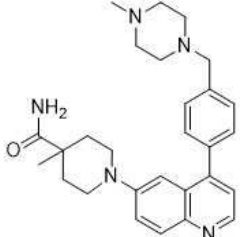
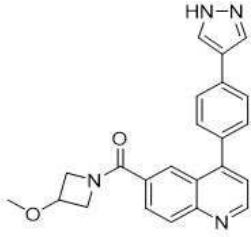
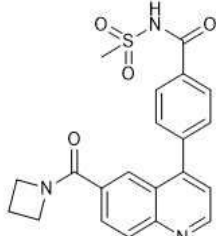
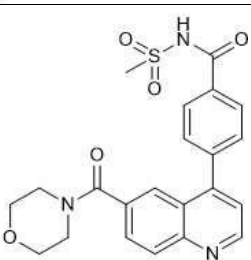
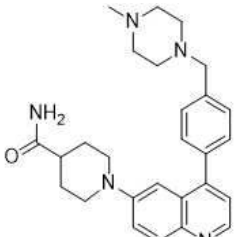
	8-아미노-N-(2-하이드록시에틸)-5-(4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)페닐)-1,7-나프티리딘-3-카르복사미드	BCD-CDK8-3-42
	(5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논	BCD-CDK8-4-1
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-피콜리노일-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-2
	(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논	BCD-CDK8-4-3
	5-메톡시-2-(3-피콜리노일-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-4
	5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메탄논	BCD-CDK8-4-5
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-피콜리노일-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-6
	(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메탄논	BCD-CDK8-4-7
	5-메톡시-2-(3-니코티노일-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-8
	(5-(4-(다이메틸아미노)-3-하이드록시페닐)-1 <i>H</i> -피콜로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메탄논	BCD-CDK8-4-9

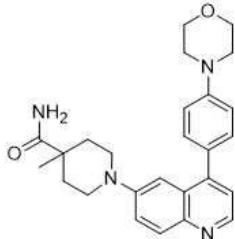
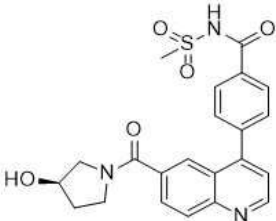
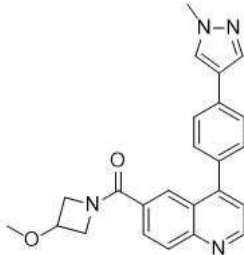
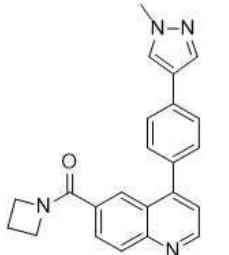
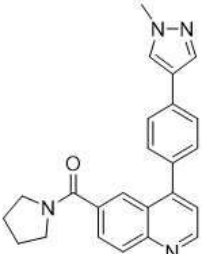
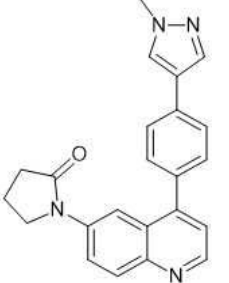
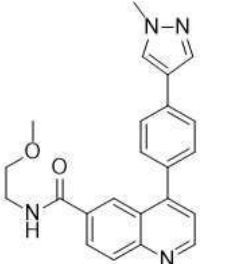
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-이소니코티노일-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-10
	(5-(3-하이드록시-4-모르폴리노페닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논	BCD-CDK8-4-11
	2-(3-이소니코티노일-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메톡시벤즈아미드	BCD-CDK8-4-12
	5-메톡시-2-(3-(3-메톡시벤조일)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-4-13
	(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	BCD-CDK8-4-21
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-피콜리노일-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조니트릴	BCD-CDK8-4-22
	(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	BCD-CDK8-4-23
	5-메톡시-2-(3-피콜리노일-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조니트릴	BCD-CDK8-4-24
	(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-4-25
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-니코티노일-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조니트릴	BCD-CDK8-4-26

	(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-4-27
	5-메톡시-2-(3-니코티노일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일) 벤조니트릴	BCD-CDK8-4-28
	(5-(4-(다이메틸아미노)-3-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	BCD-CDK8-4-29
	5-(다이메틸아미노)-2-(3-이소니코티노일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤조니트릴	BCD-CDK8-4-30
	(5-(3-메톡시-4-모르폴리노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논	BCD-CDK8-4-31
	2-(3-이소니코티노일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-5-메톡시벤조니트릴	BCD-CDK8-4-32
	(5-(4-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논	BCD-CDK8-4-33
	(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(3-메톡시페닐) 메타논	BCD-CDK8-4-34
	5-메톡시-2-(3-(3-메톡시벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일) 벤조니트릴	BCD-CDK8-4-35
	(5-(4-모르폴리노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	BCD-CDK8-4-36

	(5-(4-모르폴리노페닐)-1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-4-37
	(5-(4-모르폴리노페닐)-1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논	BCD-CDK8-4-38
	(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-3-일)메타논	BCD-CDK8-4-39
	(5-(4-(다이메틸아미노)페닐)-1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-3-일)(피리딘-4-일)메타논	BCD-CDK8-4-40
	<i>N</i> -(메틸설포닐)-4-(4-(피페리딘-1-카르보닐)퀴놀린-6-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-5-1
	4-(4-(피페리딘-1-카르보닐)-2-클로로퀴놀린-6-일)- <i>N</i> -(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-5-1C1
	(<i>R</i>)-1-(((6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(이미노)메틸)피롤리딘-3-올	BCD-CDK8-5-2i
	(<i>R</i>)-(6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-5-2
	모르폴리노(6-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-4-일)메탄이민	BCD-CDK8-5-3i
	모르폴리노(6-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-4-일)메타논	BCD-CDK8-5-3

	(6-(4-(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메탄이민	BCD-CDK8-5-4i
	(6-(4-(1 <i>H</i> -피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-5-4
	4-(4-(아제티딘-1-카르보닐)퀴놀린-6-일)- <i>N</i> -(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-5-5
	4-(4-(아제티딘-1-카르보닐)-2-클로로퀴놀린-6-일)- <i>N</i> -(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-5-5C1
	1-(6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-4-일)피롤리딘-2-온	BCD-CDK8-5-6
	(<i>S</i>)-1-((6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(이미노)메틸)피롤리딘-3-올	BCD-CDK8-5-7i
	(<i>S</i>)-(6-(4-(다이메틸아미노)페닐)퀴놀린-4-일)(3-하이드록시피롤리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-5-7
	(6-(4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메탄이민	BCD-CDK8-5-8i
	(6-(4-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-4-일)(피페리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-5-8

	1-(4-(4-모르폴리노페닐) 퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드	BCD-CDK8-6-1
	(S)-4-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-N-(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-6-2
	4-메틸-1-(4-(4-((4-메틸피페라진-1-일) 메틸)페닐)퀴놀린-6-일) 피페리딘-4-카르복사미드	BCD-CDK8-6-3
	(4-(4-(1H-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)(3-메톡시아제티딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-6-4
	4-(6-(아제티딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-N-(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-6-5
	N-(메틸설포닐)-4-(6-(모르폴린-4-카르보닐)퀴놀린-4-일)벤즈아미드	BCD-CDK8-6-6
	1-(4-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드	BCD-CDK8-6-7

	4-메틸-1-(4-(4-모르폴리노페닐)퀴놀린-6-일)피페리딘-4-카르복사미드	BCD-CDK8-6-8
	(<i>R</i>)-4-(6-(3-하이드록시피롤리딘-1-카르보닐)퀴놀린-4-일)-<i>N</i>-(메틸설포닐)벤즈아미드	BCD-CDK8-6-9
	(3-메톡시아제티딘-1-일)(4-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)메타논	BCD-CDK8-6-10
	아제티딘-1-일(4-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)메타논	BCD-CDK8-6-11
	(4-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)(피롤리딘-1-일)메타논	BCD-CDK8-6-12
	1-(4-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-일)피롤리딘-2-온	BCD-CDK8-6-13
	<i>N</i>-(2-메톡시에틸)-4-(4-(1-메틸-1<i>H</i>-피라졸-4-일)페닐)퀴놀린-6-카르복사미드	BCD-CDK8-6-14

[0209] 본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물이 수득될 수 있는 방법을 기술한 하기 합성 방법과 연계하여 더 잘 이해될 것이다. 출발 산물은 상업적으로 구입하거나 또는 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 선행 기술 분야의 통상적인 기법에 의해 입수할 수 있다. 또한, 당해 기술 분야의 당업자라면, 선택적인 보호 및 탈보호 단계뿐 아니라 이들 단계들의 순서가 치환기의 특성에 따라 후술한 합성을 성공적으로 완료하기 위해 여러가지 순서로 수행될 수 있음은 자명할 것이다.

[0210] 후술한 예시적인 반응식 및 실시예에 나타난 약어를 비롯해 본 명세서에 언급된 약어들은 당해 기술 분야의 평균적인 기술을 가진 당업자들에게 잘 알려져 있다. 일부 약어는 다음과 같다:

[0211] 다이메틸 설펡사이드 - DMSO

[0212] (±)-2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-다이나프탈렌 - BINAP

[0213] 4-메틸-벤젠 설펡산 - PTSA

[0214] 4-다이메틸아미노피리딘 - DMAP

[0215] *N*-(3-다이메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드 - EDC' HCl

[0216] 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 - HOBt

[0217] 다이이소프로필에틸아민 - DIPEA

[0218] *N,N*-다이메틸포름아미드 - DMF

[0219] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) - Pd(PPh₃)₄

[0220] 테트라하이드로푸란 - THF

[0221] 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 - XPhos

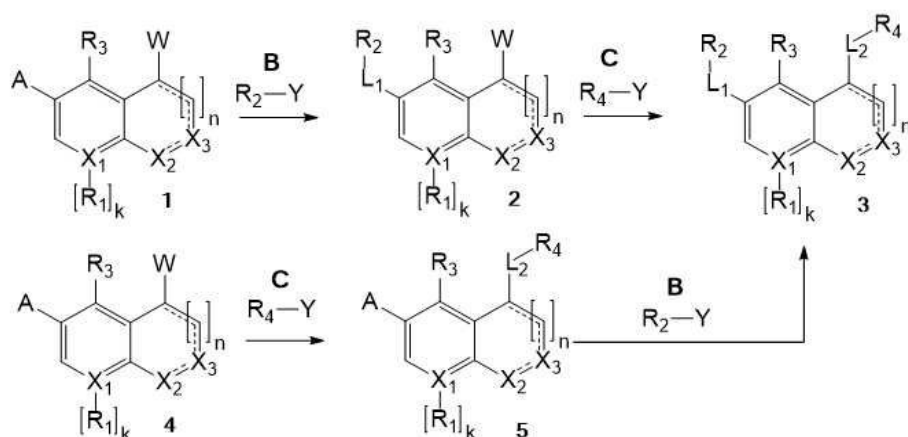
[0222] 메틸-*tert*-부틸 에테르 - MTBE

[0223] 다이페닐포스포릴 아지드 - DPPA

[0224] 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 - SEMCl.

[0225] 본 발명의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

[0226] 반응식 1.



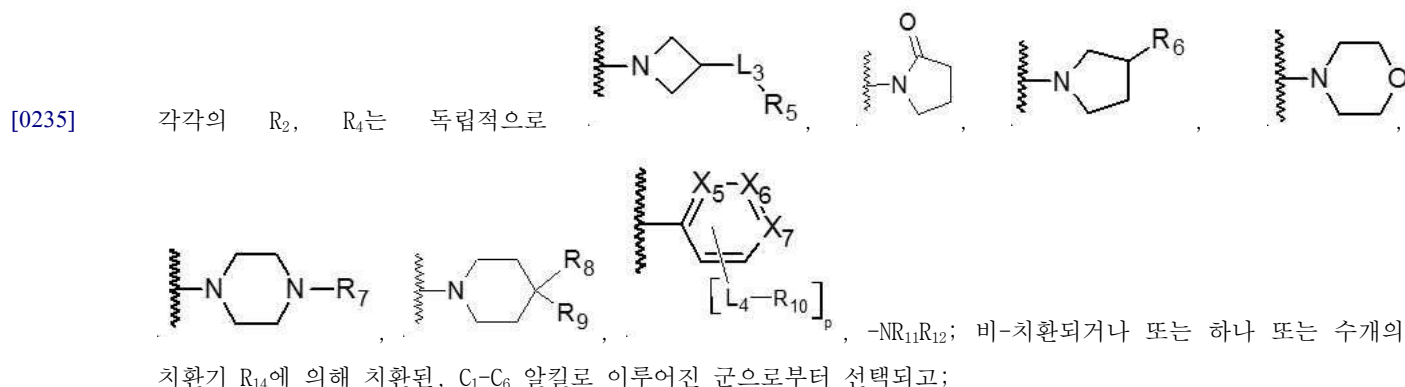
[0227] ...

[0228] 상기 식에서, 각각의 X₂, X₃는 독립적으로 C(H)_m, N, NH이고;

[0229] 각각의 X₁은 독립적으로 C, CH, N이고;

[0230] 각각의 L₁, L₂는 독립적으로 화학 결합, -C(R₆)₂-, -O-, -C(O)-, -NH-, -C(=NR₁₉)-o-이고;

- [0231] n은 0, 1이고;
- [0232] k는 0, 1이고;
- [0233] m은 1, 2이고;
- [0234] 각각의 R_1 , R_3 는 독립적으로 H, Hal, 시아노, C_1 - C_6 알킬이고;



- [0236] 각각의 X_5 , X_6 , X_7 은 독립적으로 C, CH, N이고;
- [0237] 각각의 L_3 , L_4 는 독립적으로 화학 결합, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$ 이고;
- [0238] p는 0, 1, 2, 3, 4이고;
- [0239] R_5 는 H; Hal; 시아노; C_1 - C_6 알킬; C_1 - C_6 알킬옥시; C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬; $NR_{15}R_{16}$; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, 아릴; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시, $NR_{15}R_{16}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 수개의 치환기에 의해 치환된, N 및/또는 O로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭이고;
- [0240] 각각의 R_6 는 독립적으로 H, Hal, 하이드록시, C_1 - C_6 알킬옥시이고;
- [0241] 각각의 R_7 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬이고;
- [0242] 각각의 R_8 , R_9 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$ 이거나; 또는
- [0243] R_8 과 R_9 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 질소 및/또는 산소로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 R_8 과 R_9 에 의해 형성된 헤테로사이클릭 고리는 비-치환되거나 또는 옥소기, C_1 - C_6 알킬로부터 선택되는 치환기 1 또는 2개에 의해 치환될 수 있으며;
- [0244] 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, Hal, C_1 - C_6 알킬, 하이드록시, 시아노, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, $-NR_{23}R_{24}$; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1 - C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성의 헤테로사이클릭; 비-치환되거나 또는 하나 또는 수개의 C_1 - C_6 알킬에 의해 치환된, N, O 및/또는 S로부터 선택되는 이종원자 1-2개를 가진 5-6원성 헤테로아릴; $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0245] 각각의 R_{11} , R_{12} 은 독립적으로 H, 하이드록시, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0246] 각각의 R_{14} 은 독립적으로 Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 이고;
- [0247] 각각의 R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬이고;
- [0248] 각각의 R_{17} , R_{18} 은 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬; 비-치환되거나 또는 Hal, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시로 이루어진

군으로부터 선택되는 치환기 하나 또는 수개에 의해 치환된, 아릴이고;

[0249] 각각의 R_{19} , R_{20} 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬이고;

[0250] 각각의 Y는 독립적으로 H, Hal, NH_2 , OH, $-B(OH)_2$, $-CON(Me)-OMe$, $-C(O)Cl$ 이고;

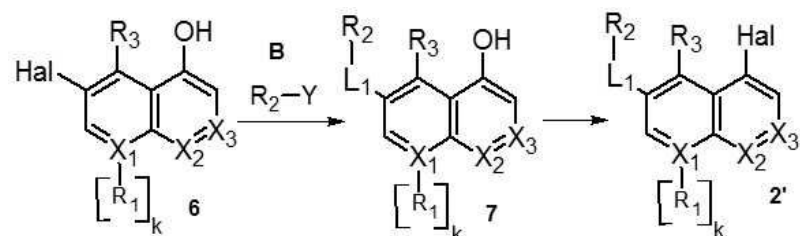
[0251] A, W는 H, Hal, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)Cl$ 이다.

[0252] OH, NH 기들이 초기 반응물질, 중간산물 화합물에 존재하는 경우, 이들 기는 (2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸아세탈 보호기, 트리알킬실릴 보호기 또는 알킬(다이아릴)실릴 보호기에 의해 보호될 수 있다.

[0253] 화합물 1을 화합물 B와 반응시켜 화합물 2를 형성하는 공정은 다음과 같은 반응에 의해 수행될 수 있다: 아릴 할라이드 1과 아릴보론산 B 간의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 스즈키 반응 ($A = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); 아릴 할라이드 1 및 아민 B 간의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 부흐발트-하르트비히 반응 ($A = Hal$, $Y = H$); 카르보디이미드가 참여하는 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 카르복시산 1과 아민 B 간의 반응 ($A = COOH$, $Y = H$); 트리알킬아민과 같은 염기의 존재하에 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 아실 클로라이드 1과 아민 B 간의 반응 ($A = C(O)Cl$, $Y = H$). 화합물 3는 다음과 같은 반응에 의해 화합물 2 및 화합물 C로부터 합성할 수 있다: 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 2 및 아릴 보론산 C 간의 스즈키 반응 ($W = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 2 및 아민 C 간의 부흐발트-하르트비히 반응 ($W = Hal$, $Y = H$); 카르보디이미드가 참여하는 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 카르복시산 2와 아민 C 간의 반응 ($W = COOH$, $Y = H$); 트리알킬아민과 같은 염기의 존재하에 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 아실 클로라이드 2와 아민 C 간의 반응 ($W = C(O)Cl$, $Y = H$); 유기마그네슘 시약을 이용하여 아미딘을 수득하기 위한 방법에 따른 카르보니트릴 2와 아민 C 간의 반응 ($W = CN$, $Y = H$). 화합물 5는 다음과 같은 반응에 의해 화합물 4 및 화합물 C로부터 합성할 수 있다: 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 4 및 아릴보론산 C 간의 스즈키 반응 ($W = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 4 및 아민 C 간의 부흐발트-하르트비히 반응 ($W = Hal$, $Y = H$); 카르보디이미드가 참여하는 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 카르복시산 4와 아민 C 간의 반응 ($W = COOH$, $Y = H$); 트리알킬아민과 같은 염기의 존재하에 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 아실 클로라이드 4와 아민 C 간의 반응 ($W = C(O)Cl$, $Y = H$); 유기마그네슘 시약을 이용하여 아미딘을 수득하기 위한 방법에 따른 카르보니트릴 4와 아민 C 간의 반응 ($W = CN$, $Y = H$); 아실화 반응에 의한 화합물 4와 산 클로라이드 C 간의 반응 ($W = H$, $Y = C(O)Cl$); 그리냐르 반응에 의한 아릴 할라이드 4와 Weinreb 아미드 C 간의 반응 ($W = Hal$, $Y = C(O)N(Me)-OMe$). 화합물 3를 형성하는 화합물 5와 화합물 B 간의 반응은 다음과 같은 반응에 의해 수행될 수 있다: 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 5 및 아릴보론산 B 간의 스즈키 반응 ($A = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 5 및 아민 B 간의 부흐발트-하르트비히 반응 ($A = Hal$, $Y = H$); 카르보디이미드가 참여하는 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 카르복시산 5 및 아민 B 간의 반응 ($A = COOH$, $Y = H$); 트리알킬아민과 같은 염기의 존재하에 아미드 결합을 수득하기 위한 방법에 따른 아실 클로라이드 5 및 아민 B 간의 반응 ($A = C(O)Cl$, $Y = H$).

[0254] 화합물 2'은 W가 할로젠이고 n이 1인 화합물 2의 변이체로서, 이는 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

[0255] 반응식 2.



[0256]

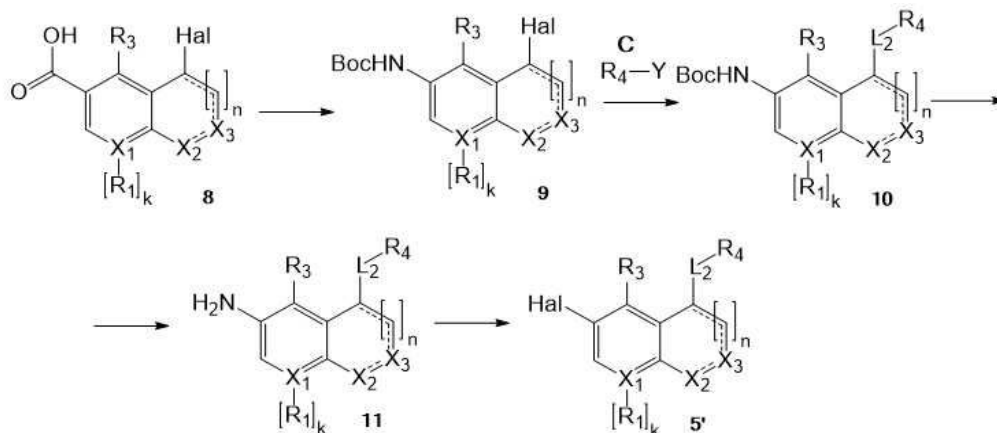
[0257] 상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , k, Hal, Y는 상기한 의미를 가진다.

[0258] 화합물 7을 합성하는 화합물 6 및 화합물 B 간의 반응은 상기에 나타난 화합물 1 및 화합물 B로부터 화합물 2를 수득하기 위해 사용된 방법과 유사한 방식으로 수행할 수 있다. 화합물 2'은 화합물 7을 $POCl_3$, PBr_3 와 같은 포

스포러스 옥시할라이드 또는 할라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물 5'는 A가 할로겐인 화합물 5의 변이체로서, 이는 반응식 3에 따라 화합물 8으로부터 제조할 수 있다.

반응식 3.

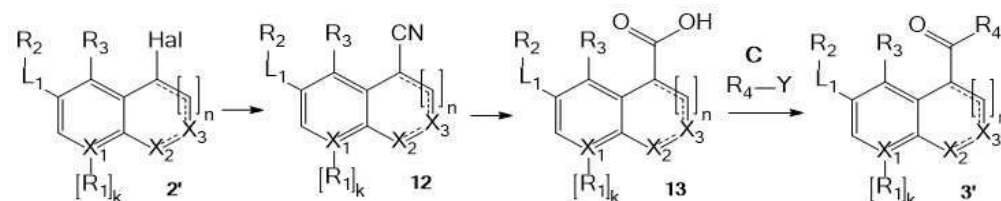


상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , L_2 , n , k , Hal, Y는 상기한 의미를 가진다.

화합물 9은 화합물 8을 다이페닐포스포릴 아지드와 *tert*-부탄올 중에 가열하면서 반응시켜 제조할 수 있다. 화합물 10은 화합물 9 및 화합물 C로부터 다음과 같은 반응에 의해 합성할 수 있다: 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 9 및 아릴보론산 C 간의 스즈키 반응 ($Y = -B(OH)_2$); 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 9 및 아민 C 간의 부흐발트-하르트비히 반응 ($Y = H$). 화합물 11은 화합물 10을 HCl 또는 트리플루오로아세트산과 같은 강산과 반응시켜 제조할 수 있다. 화합물 5'은 아질산나트륨과의 다이아조화, 이후 요오드화 칼륨과 같은 적절한 금속 할라이드와의 반응에 의한 할로겐에 대한 다이아조늄 기의 치환에 의해, 화합물 11로부터 제조할 수 있다.

화합물 3'은 L_2 가 -C(O)-인 화합물 3의 변이체로서, 화합물 2'을 반응식 4에 따라 화합물 3'으로 변환할 수 있다.

반응식 4.

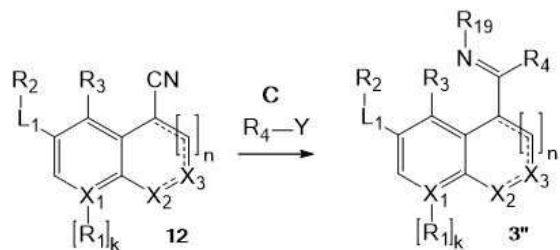


상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L_1 , n , k , Hal, Y는 상기한 의미를 가진다.

화합물 12은 시안화아연 및 팔라듐 촉매의 존재하 시안화 반응에 의해 화합물 2'으로부터 제조할 수 있다. 화합물 12은 물-알코올성 알칼리 용액의 작용 하에 가열하면서 화합물 13으로 가수분해할 수 있다. 카르복시산 13을 아민 C와 카르보디이미드가 참여하는 아미드 결합을 수득하는 방법에 따라 반응시켜 화합물 3'을 제조할 수 있다.

화합물 3''은 L_2 가 -C(N=R₁₉)-인 화합물 3의 변이체로서, 화합물 12을 반응식 5에 따라 화합물 3''으로 변환할 수 있다.

[0270] 반응식 5.



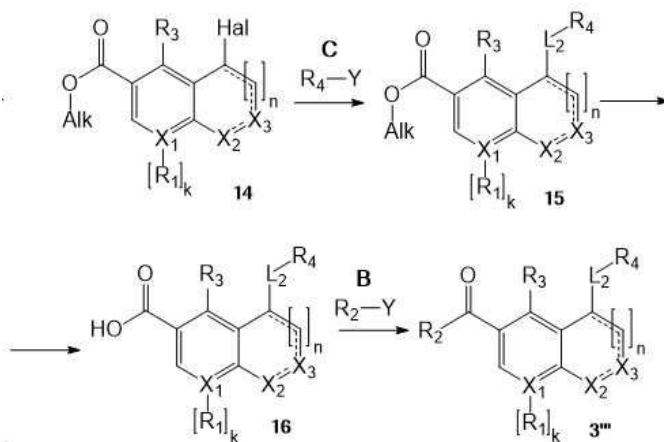
[0271]

[0272] 상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{19} , L_1 , n , k , Y 는 상기한 의미를 가진다.

[0273] 아미딘 3''은 니트릴 12을 아민 C와 유기마그네슘 시약의 존재 하에 반응시켜 제조할 수 있다.

[0274] 화합물 3'''은 L_1 이 -C(O)-인 화합물 3의 변이체로서, 화합물 14을 반응식 6에 따라 화합물 3'''으로 변환할 수 있다.

[0275] 반응식 6.



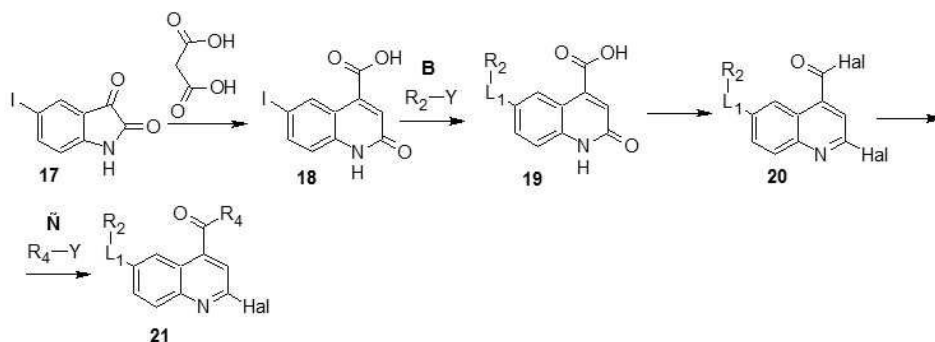
[0276]

[0277] 상기 식에서, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L_2 , n , k , Y , Hal은 상기한 의미를 가진다.

[0278] 화합물 9 및 화합물 C로부터 화합물 10을 제조하기 위해 사용된 전술한 방법과 유사한 방법으로 화합물 14으로부터 화합물 15을 제조할 수 있다. 화합물 15을 수-알코올 알칼리 용액에 의해 가수분해하여 화합물 16을 합성할 수 있다. 화합물 16과 화합물 B를 반응시켜 화합물 3'''을 제조하는 반응은 카르보디이미드 및 염기의 존재 하에 수행할 수 있다.

[0279] 본 발명의 화합물은 반응식 7에 따라 제조할 수 있다.

[0280] 반응식 7.



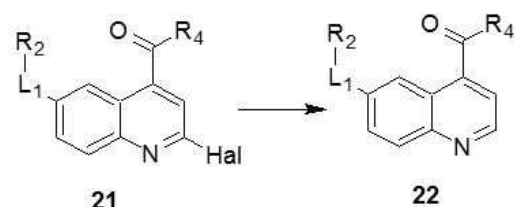
[0281]

[0282] 상기 식에서, R_2 , R_4 , L_1 , Y , Hal은 상기한 의미를 가진다.

[0283] 가열하면서 화합물 17을 말론산과 반응시켜 화합물 18을 제조할 수 있다. 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴

할라이드 **18** 및 아릴보론산 **B** 간의 스즈키 반응 ($Y = -B(OH)_2$) 또는 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하의 아릴 할라이드 **18** 및 아민 **B** 간의 부흐발트-하르트비히 반응 ($Y = H$)에 의해 화합물 **19**을 제조할 수 있다. 티오닐 클로라이드와 같은 수-제거 할로겐화 물질 (water-removing halogenating agent)과 반응시켜 화합물 **20**를 제조할 수 있다. 화합물 **20**를 아민 **C**와 반응시켜 화합물 **21**을 제조할 수 있다.

[0284] 상기한 제조 방법은 트리알킬아민, Pd/C의 존재하 수소 분위기에서의 화합물 **21**을 화합물 **22**로 변환하는 단계를 더 포함할 수 있다.



[0285]

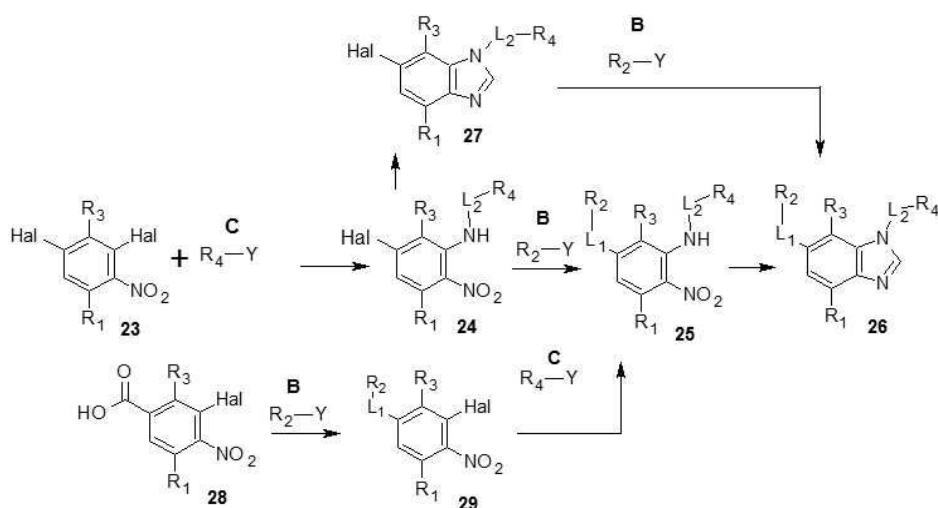
[0286] 상기 식에서, R_2 , R_4 , L_1 , Hal은 상기한 의미를 가진다.

[0287]

본 발명의 화합물은 반응식 8에 따라 제조할 수 있다.

[0288]

반응식 8.



[0289]

[0290] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L_1 , L_2 , Y, Hal은 상기한 의미를 가진다.

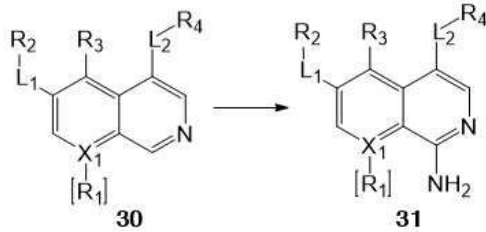
[0291]

화합물 **23**와 아민 **C**의 반응은 포타슘 *tert*-부톡사이드 또는 다이이소프로필에틸아민/DMSO와 같은 염기의 존재하에 수행하여, 화합물 **24**를 제조할 수 있다. 화합물 **24**는 착물 팔라듐 화합물과 같은 촉매의 존재하에 화합물 **B**를 유기인 리간드와 반응시켜, 화합물 **25**로 변환할 수 있다. Pd/C 상에서의 수소 환원 반응 및 이후의 포름산의 트리알킬 오르토에스테르의 작용하에 산 촉매를 이용한 고리화 반응에 의해, 화합물 **25**로부터 화합물 **26**를 제조할 수 있다. 치환된 니트로벤조산 **28**과 화합물 **B**의 반응을 트리알킬아민 및 카르보다이미드와 같은 비-친핵성 염기의 존재하에 수행하여, 화합물 **29**을 제조할 수 있다. 화합물 **23** 및 화합물 **C**로부터 화합물 **24**를 수득하기 위해 사용된 전술한 방법과 유사한 방식으로, 화합물 **29**을 아민 **C**와 반응시켜 화합물 **25**를 제조한다. 화합물 **24**는 화합물 **25**로부터 화합물 **26**를 수득하기 위해 사용된 전술한 방법과 유사한 방식으로 화합물 **27**으로 변환할 수 있다. 화합물 **27**은 화합물 **24**로부터 화합물 **25**를 수득하기 위해 사용된 전술한 방법과 유사한 방식으로 화합물 **26**로 변환할 수 있다.

[0292]

본 발명의 화합물은 반응식 9에 따라 제조할 수 있다.

[0293] 반응식 9.



[0294]

[0295] 화합물 30을 *m*-클로로퍼벤조산 또는 과산화수소와 같은 산화제와 반응시켜 N-옥사이드를 제조한 다음 N-옥사이드를 벤젠설폰일 클로라이드 또는 토실 클로라이드와 같은 설폰산 할라이드와 반응시킨 후 에탄올아민 또는 이소프로필아민과 같은 아민과 반응시켜, 화합물 31으로 변환할 수 있다.

[0296] OH, NH 기들이 출발 물질, 중간산물 화합물에 존재할 경우, 이들 기는 (2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸아세탈 보호기, 트리알킬실릴 보호기 또는 알킬(다이아릴)실릴 보호기에 의해 보호될 수 있다. 이들 보호기는 HCl 또는 트리플루오로아세트산과 같은 강산에 의해 합성 마지막 단계에서 제거할 수 있다.

[0297] 타겟 구조에서 라디칼 R₂, R₄이 에스테르 기 -COOC₁-C₆ 알킬을 포함할 경우, 이들 에스테르 기는 리튬 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드 또는 포타슘 하이드록사이드와 같은 강 염기와의 반응, 및 이후 염산 또는 구연산과 같은 산 처리에 의해, -COOH로 변환할 수 있다. 그런 후, -COOH 기는 카르보디이미드의 존재하에 암모늄 클로라이드와 반응시켜 -C(O)NH₂ 관능기로 변환하거나, 또는 C₁-C₆ 알킬-S(O)₂-NH₂와의 반응에 의해 관능기 -C(O)-NH-S(O)₂-C₁-C₆ 알킬로 변환할 수 있다. 타겟 구조에서 라디칼 R₂, R₄가 CN 관능기를 함유할 경우, 이 관능기는 -C(O)NH₂ 관능기로 가수분해할 수 있다. 헤테로사이클릭 모이어티, 예를 들어 피라졸의 NH 기는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 요오드화메틸, 브롬화메틸, 요오드화이소프로필과 같은 알킬화제를 사용해 N-C₁-C₆ 알킬로 변환할 수 있다. -OC₁-C₆ 알킬 기는 가열하면서 AlCl₃와 반응시켜 OH 기로 변환할 수 있다. 아제티딘 사이클의 고리 개환 반응은 염산과 같은 할로젠화수소산에 의해 촉매될 수 있으며, 첨가물로서 할로젠화수소가 만들어진 다. 또한, 중간산물 화합물의 경우, 산 부가 염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 트리플루오로아세트레이트 및 기타 물질로서 또는 소듐 염, 포타슘 염, 암모늄 염, 트리알킬암모늄 염 및 기타 염과 같이 염기와 함께, 제조 및 분리되어야 하는 것은 아니다.

[0298] 또한, 본 발명은 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19을 본원에 기술된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 개체에서 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 생물 활성을 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0299] 일 구현예에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의, 본원에 기술된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물과, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명은 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물에 관한 것으로서, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애는 종양 질환 또는 혈액-종양 질환이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암, 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 치료 또는 예방하기 위한 것이다.

[0300] 본 발명의 약학적 조성물은, 예를 들어, 활성 성분을 약 10% 내지 약 100%로, 바람직하게는 활성 성분을 약 20% 내지 약 60%로 포함한다. 충분한 유효량은 다중 투여에 의해 달성될 수 있으므로, 각 투약 단위 (dosage unit)는 활성 성분 또는 성분들을 유효량으로 포함하지 않을 수 있는 것으로 이해된다.

[0301] 전형적인 조성물은 본원에 기술된 화합물을 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하여 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 공지되어 있으며, 탄수화물, 왁스 (waxes), 수용성 및/또는 팽윤성 (swellable) 폴리머, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매 물 등을 포함한다. 사용되는 구체적인 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 사용되는 수단 및 목적에 따라 결정될 것이다. 용매는 일반적으로 포유류에 투여하기에 안전한 것으로 당해 기술 분야의 당업자에게 인지되는 용매들을 기반으로 선택된다. 통상적으로, 안전한 용매는 물과 같은 무독성 수성 용매, 및 물에 용해성이거나 또는 혼화가능한 기타 무

독성 용매이다. 적절한 수성 용매로는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예, PEG400, PEG300) 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 또한, 조성물은 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제 (wetting agent), 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제 (opaquing agent), 유동화제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향제, 착향제 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물)의 멋진 외양을 제공하거나 또는 약제학적 제품 (즉, 의약제)의 제조를 보조하기 위한 그의 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0302] 약학적 조성물은 또한 본 발명의 화합물의 염, 용매화물 및 수화물, 또는 화합물의 안정화된 형태 (예, 사이클로텍스트린 유도체 또는 그의 공지된 착화제와의 복합체)를 포함할 수 있다.

[0303] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 경구 투여는, 약물을 입을 통해 연하 작용에 의해 복용하는, 투여 경로이다. 본 발명의 화합물은 또한 화합물이 입에서 직접 혈류로 유입되는 볼, 혀 또는 설하 경로에 의해 투여할 수 있다.

[0304] 경구, 볼, 혀 또는 설하 투여에 적합한 제형으로는 정제; 과립제; 멀티- 또는 나노-미립자, 액체 또는 산제를 함유한 연질 또는 경질 캡슐제; 로젠지 (lozenges) (액체-충전형 포함); 씹임제 (chews); 겔제 (gels); 신속 분산성 투약 형태 (fast dispersing dosage form); 필름제 (films); 오벌 (ovules); 스프레이제 (sprays); 및 볼/점막부착성 패치 등을 포함한다.

[0305] 액체 제형으로는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭실제 (elixir) 등이 있다. 이러한 제형들은 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스로 제조된) 연질 또는 경질 캡슐 안의 충전제로서 사용될 수 있으며, 전형적으로 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적정 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함한다. 액체 제형은 또한 사세 (sachet)로부터 고체를 재구성함으로써 제조할 수 있다.

[0306] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여에 사용될 수 있다. 본원에서, 약학적 조성물의 "비경구 투여"는 개체의 조직의 물리적인 브리칭 (physical breaching) 및 조직내 브리칭을 통해 약학적 조성물이 투여되어, 통상적으로 혈류, 근육 또는 내부 장기로의 직접 투여가 이루어지는, 임의의 투여 경로를 포함한다. 비경구 투여는 따라서 조성물의 주사에 의한, 조성물의 외과적 절개를 통한 적용에 의한, 조직-침투성 비-외과적 상처를 통한 조성물의 적용 등에 의한 약학적 조성물의 투여를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 특히, 비경구 투여는 피하, 복막내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 척추강내, 뇌실내, 요도내, 두개강내, 활액막내 주사 또는 주입; 및 신장 투석 주입 기법 등을 포함하는 것으로 간주되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 종양내 전달, 예를 들어 종양내 주사가 또한 유익할 수 있다. 국소 관류 (regional perfusion)도 고려된다.

[0307] 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물의 제형은 전형적으로 멸균 수 또는 멸균 등장성 염수 등의 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 활성 성분을 포함한다. 이러한 제형은 볼루스 투여 또는 연속 투여에 적합한 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 주사가능한 제형은 보존제가 함유된 다중-투여 용기 또는 앰플과 같은 단위 투약 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로는, 비-제한적으로, 현탁액, 용액, 오일내 에멀전 또는 수성 비히클, 파스타제 (pastes) 등이 있다.

[0308] 제형은 즉시 방출 및/또는 변형 방출 (modified release)되도록 제형화될 수 있다. 변형 방출 (modified release) 제형은 지연형, 지속형, 박동형, 조절형, 표적형 (targeted) 및 프로그래밍형 (programmed) 방출을 포함한다.

[0309] 일 구현예에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본 발명의 약학적 조성물을 필요한 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0310] 다른 구현예에서, 본 발명은, 본원에 기술된 임의의 화합물 또는 본 발명의 약학적 조성물을 필요한 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 종양 또는 혈액-종양 질환 또는 장애인, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0311] 다른 구현예에서, 본 발명은, 종양 및 혈액-종양 질환이 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암 (TNBC), 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 포함하는 군으로부터 선택되는, 상기한 방법에 관한 것이다.

[0312] 본 발명의 화합물은 전술한 바와 같이 치료 방법에, 전술한 바와 같이 치료에, 및/또는 전술한 치료학적 용도의 의약제의 제조에 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

- [0313] 본원에서, 하나 이상의 다른 치료학적 물질과 화합물을 언급함에 있어 용어 "공동-투여", "공동-투여된" 및 "와 조합하여"는 하기를 의미하는 것으로 의도되며, 하기를 참조하며, 하기를 포함한다:
- [0314] ● 본 발명의 화합물과 치료학적 물질(들)의 조합은, 이들 성분이 환자에게 실질적으로 동시간대에 방출되는 단일 투약 형태로 함께 제형화되는 경우에, 치료가 필요한 환자에게 동시적인 투여;
- [0315] ● 본 발명의 화합물과 치료학적 물질(들)의 조합은, 이들 성분이 환자에게 실질적으로 동시간대에 투여되어 환자에게 실질적으로 동시간대에 방출되는 별개의 투약 형태로 각각 분리되어 제형화되는 경우에, 치료가 필요한 환자에게 실질적으로 동시 투여;
- [0316] ● 본 발명의 화합물과 치료학적 물질(들)의 조합은, 이들 성분들이 유의한 투여 간격으로 환자에게 연속적으로 투여되어 성분들이 환자에게 실질적으로 다른 시점에 방출되는 별개의 투약 형태로 각각 분리되어 제형화되는 경우에, 치료가 필요한 환자에게 순차적인 투여; 및
- [0317] ● 본 발명의 화합물과 치료학적 물질(들)의 조합은, 환자에게 동시에 및/또는 다른 시점에 동시적으로, 연속적으로 및/또는 중첩되어 방출되는 조절된 방식으로 이들 성분들이 방출되고 각 파트가 동일한 또는 서로 다른 경로에 의해 투여될 수 있는, 단일한 투약 형태로 이들 성분들이 함께 제형화되는 경우에, 치료가 필요한 환자에게 순차적인 투여.
- [0318] 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 바와 같이, 치료학적 유효량은 약물이 조합 치료에 사용되는 경우에 달라질 수 있다. 조합 치료 용법에 사용하기 위한 약물 및 기타 물질의 치료학적 유효량을 실험적으로 결정하는 방법은 문헌에 기술되어 있다. 예를 들어, 독성 부작용을 최소화하기 위해 메트로노믹 투약 (metronomic dosing)의 사용, 즉 더 적은 용량을 더 잦은 빈도로 제공하는 방식이 문헌에 기술되어 있다. 조합 치료는 환자의 임상적인 조처를 보조하기 위해 다양한 시간대에 시작 및 중단하는 주기적인 처치를 더 포함한다. 본원에 기술된 조합 요법의 경우, 공동-투여되는 화합물의 용량은 사용되는 공동-약물의 타입, 사용되는 구체적인 약물, 치료 중인 병태 또는 장애 등에 따라 물론 달라질 것이다.
- [0319] 또한, 본원에 기술된 화합물은 개체에게 추가적인 (additional) 또는 상승적인 혜택을 제공할 수 있는 절차와 조합하여 사용될 수 있다. 단순 예로서, 개체는 본원에 기술된 방법에서 치료학적 및/또는 예방학적 혜택을 받을 것으로 기대되며, 본 발명의 약학적 조성물 및/또는 다른 치료제와의 조합물은 개체가 특정 질환 또는 병태와 상호 관련있는 것으로 공지된 돌연변이 유전자의 보유자인지를 확인하기 위한 유전자 검사와 결합된다.
- [0320] CDK8/19의 저해제 화합물은 단일요법의 형태로 또는 수술 또는 방사선 요법 또는 약물 요법과 조합하여 전술한 치료 방법에 사용될 수 있다.
- [0321] 이러한 약물 요법은 하나 이상의 항암제의 투여를 포함할 수 있다. 항암제의 예로는, 비-제한적으로, 알킬화제, 알킬 설폰에이트, 니트로소우레아 또는 트리아젠; 항-대사산물제, 호르몬제 및 길항제; 플라티늄 화합물; 항암 항생제; 토포이소머라제 저해제 중 어느 하나를 포함한다.
- [0322] 항-대사산물제의 예로는, 비-제한적으로, 엽산 유사체 (예, 메토타렉세이트 (methotrexate), 트리메트렉세이트 (trimetrexate), 페메트렉세드 (pemetrexed), 프랄라트렉세이트 (pralatrexate), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 칼슘 레보폴리네이트 (calcium levofolinate) 또는 피리미딘 유사체 (예, 시타라빈 (cytarabine), 테가푸르 (tegafur), 플루오로우라실, 카페시타빈 (capecitabine), 플록스우리딘 (floxuridine), 아자시티딘 (azacitidine), 에노시타빈 (enocitabine), 카르모푸르 (carmofur), 겐시타빈 (gemcitabine), 사팍시타빈 (sapacitabine), 엘라시타라빈 (elacytarabine), 독시피우리딘 (doxifluridine)), 또는 퓨린 유사체 (예, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴 (pentostatin), 플루다라빈 (fludarabine), 클라드리빈 (cladribine), 넬라라빈 (nelarabine), 아자티오프린 (azathioprine), 클로파라빈 (clofarabine)), 또는 아스파라기나제 등이 있다.
- [0323] 알킬화제의 예로는, 비-제한적으로, 메클로레타민 (mechlorethamine), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 클로람부실 (chlorambucil), 멜팔란 (melphalan), 벤다무스틴 (bendamustine), 헥사메틸멜라민 (hexamethylmelamine), 티오테파 (thiotepa), 부설판 (busulfan), 카르무스틴 (carmustine), 로무스틴 (lomustine), 라로무스틴 (laromustine), 세무스틴 (с е м у с т и н), 스트렙토족신 (streptozocin), 다카르바진 (dacarbazine), 이포스파미드 (ifosfamide), 임프로설판 (improsulfan), 미토브로니톨 (mitobronitol), 미토락톨 (mitolactol), 니무스틴 (nimustine), 라니무스틴 (ranimustine), 테모졸로미드 (temozolomide), 트레오설판 (treosulfan), 카르보쿠온 (carboquone), 아파지쿠온 (apaziquone), 포테무스틴 (fotemustine), 알트레타민 (altretamine), 글루포스파미드 (glufosfamide), 피포브로만 (pipobroman), 트로포스파미드

(trofosfamide), 우라무스틴 (uramustine), 에보포스파미드 (evofosfamide), VAL-083 등이 있다.

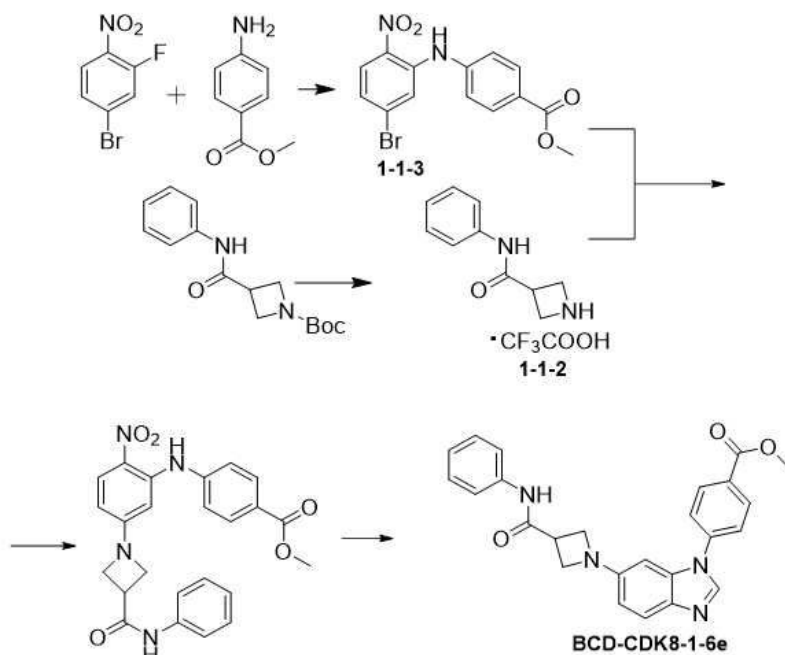
- [0324] 호르몬제 및 길항제에 대한 예로는, 비-제한적으로, 프레드니손 (prednisone), 프레드니솔론 (prednisolone), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트 (hydroxyprogesterone caproate), 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate), 메드록시프로게스테론 아세테이트 (medroxyprogesterone acetate), 다이에틸stil베스트롤 (diethylstilbestrol), 에스트라디올 (estradiol), 타목시펜 (tamoxifen), 테스토스테론 프로피오네이트 (testosterone propionate), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 플루타미드 (flutamide), 루프롤라이드 (leuprolide), 아바렐릭스 (abarelix), 아비라테론 (abiraterone), 바이칼루타미드 (bicalutamide), 부세렐린 (buserelin), 칼루스테론 (calusterone), 클로로트리아니센 (chlorotrianisene), 데가렐릭스 (degarelix), 덱사메타손 (dexamethasone), 플루오코르톨론 (fluocortolone), 폴베스트란트 (fulvestrant), 고세렐린 (goserelin), 히스트렐린 (histrelin), 루프로렐린 (leuprorelin), 미토탄 (mitotane), 나파렐린 (nafarelin), 난드로론 (nandrolone), 닐루타미드 (nilutamide), 옥트레오티드 (octreotide), 랄록시펜 (raloxifene), 티로트로핀 알파 (thyrotropin alfa), 토레미펜 (toremifene), 트립토텐린 (triptorelin), 다이에틸stil베스트롤; 어콜비펜 (acolbifene), 다나졸 (danazol), 데슬로렐린 (deslorelin), 에피티오스타놀 (epitioestanol), 오르테로넬 (orteronel), 엔잘루타미드 (enzalutamide), 아미노글루테티미드 (aminoglutethimide), 아나스트로졸 (anastrozole), 엑세메스탄 (exemestane), 파드로졸 (fadrozole), 레트로졸 (letrozole), 테스토락톤 (testolactone); 포르메스탄 (formestane) 등이 있다.
- [0325] 플라티늄 화합물에 대한 예로는, 비-제한적으로, 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 엡타플라틴 (eptaplatin), 미리플라틴 하이드레이트 (miriplatine hydrate), 로바플라틴 (lobaplatin), 네다플라틴 (nedaplatin), 피코플라틴 (picoplatin), 사트라플라틴 (satraplatin) 등이 있다.
- [0326] 항암 항생제에 대한 예로는, 비-제한적으로, 독소루비신 (doxorubicin), 다우누로비신 (daunorubicin), 이다루비신 (idarubicin), 카루비신 (carubicin), 발루비신 (valrubicin), 조루비신 (zorubicin), 어클라루비신 (aclarubicin), 피라루비신 (pirarubicin), 네모루비신 (nemorubicin), 암루비신 (amrubicin), 에피루비신 (epirubicin), 블레오마이신 (bleomycin), 닥티노마이신 (dactinomycin), 플리카마이신 (plicamycin), 페플로마이신 (peplomycin), 미토마이신 C (mitomycin C), 지노스타틴 (zinostatin), 스트렙토조신 (streptozocin) 등이 있다.
- [0327] 토포이소머라제 저해제에 대한 예로는, 비-제한적으로, 이리노테칸 (irinotecan), 토포테칸 (topotecan), 벨로테칸 (belotecan), 테니포시드 (teniposide), 에토포시드 (etoposide), 보렐록신 (voreloxin), 아모나피드 (amonafide) 등이 있다.
- [0328] 항암제의 예로는, 비-제한적으로, 하기 물질들 중 임의의 것을 포함한다: 미소관-특이 약물 (microtubule-directed drug), 예를 들어 탁산 (예, 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 카바지탁셀 (cabazitaxel), 테제탁셀 (tezetaxel)), 빈카 알칼로이드 (예, 비노렐빈 (vinorelbine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈크리스틴 (vincristine), 빈데신 (vindesine), 빈플루닌 (vinflunine)); 미토겐 활성화된 단백질 키나제 신호전달 저해제 (예, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만닌 (wortmannin) 또는 LY294002); mTOR 저해제 (예, 시롤리무스 (sirolimus), 템시롤리무스 (temsirolimus), 에베롤리무스 (everolimus), 리다포롤리무스 (ridaforolimus)); 항체 (예, 리툽시맵 (rituximab), 트라스투주맵 (trastuzumab), 알렘투주맵 (alemtuzumab), 베실레소맵 (besilesomab), 세투시맵 (cetuximab), 데노수맵 (denosumab), 이필리무맵 (ipilimumab), 베박시주맵 (bevacizumab), 퍼투주맵 (pertuzumab), 니볼루맵 (nivolumab), 오파투무맵 (ofatumumab), 파니투무맵 (panitumumab), 토시투모맵 (tositumomab), 카투막소맵 (katumaksomab), 엘로투주맵 (elotuzumab), 에프라투주맵 (epratuzumab), 파를레투주맵 (farletuzumab), 모가물리주맵 (mogamulizumab), 네시투무맵 (necitumumab), 니모투주맵 (nimotuzumab), 오비누투주맵 (obinutuzumab), 오파라투주맵 (okaratuzumab), 오레고보맵 (oregovomab), 라무시루맵 (ramucirumab), 릴로투무맵 (rilotumumab), 실투시맵 (siltuximab), 톡실리주맵 (tocilizumab), 잘루투무맵 (zalutumumab), 자놀리루맵 (zanolimumab), 마투주맵 (matuzumab), 달로투주맵 (dalotuzumab), 오나르투주맵 (onartuzumab), 라코투모맵 (racotumomab), 타발루맵 (tabalumab), EDM-525797); 키나제 저해제 (포스타마티닙 (fostamatinib), 엔토스플레테닙 (entospletinib), 에를로티닙 (erlotinib), 이마티닙 (imatinib), 라파티닙 (lapatinib), 닐로티닙 (nilotinib), 파조파닙 (pazopanib), 베무라페닙 (vemurafenib), 게피티닙 (gefitinib), 크리조티닙 (crizotinib), 다사티닙 (dasatinib), 레고라페닙 (regorafenib), 룩솔리티닙 (ruxolitinib), 소라페닙 (sorafenib), 수니티닙 (sunitinib), 반데타닙 (vandetanib), 보수티닙 (bosutinib), 엑시티닙 (axitinib), 아파티닙 (afatinib), 알리세르티브 (alisertib), 다브라페닙 (dabrafenib), 다코미티닙

(dacomitinib), 디낙시클립 (dinaciclib), 도비티닙 (dovitinib), 닌테다닙 (nintedanib), 렌바티닙 (lenvatinib), 리니파닙 (linifanib), 린스티닙 (linsitinib), 마시티닙 (masitinib), 모테사닙 (motesanib), 네라티닙 (neratinib), 오란티닙 (orantinib), 포나티닙 (ponatinib), 라도티닙 (radotinib), 티피파르닙 (tipifarnib), 티반티닙 (tivantinib), 티보자닙 (tivozanib), 트라메티닙 (trametinib), 아파티닙 (apatinib), 이브루티닙 (ibrutinib), 아칼라브루티닙 (acalabrutinib), 코비메티닙 (cobimetinib), 페드라티닙 (fedratinib), 브리바닙 알라니네이트 (brivanib alaninate), 세디라닙 (cediranib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 이코티닙 (icotinib), 시파티닙 (cipatinib), 리고세르티브 (rigosertib), 피마세르티브 (pimasertib), 부파를리십 (buparlisib), 이델랄리십 (idelalisib), 미도스타우린 (midostaurin), 페리포신 (perifosine), XL-647); 광증감제 (예, 탈라포르핀 (talaporfin), 테모포르핀 (temoporfin), 포르피머 (porfimer) 소듐); 사이토카인 (예, 알데스루킨 (aldesleukin), 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 셀모루킨 (celmoleukin), 나소네르민 (tasonermin), 재조합 인터루킨-2, 오프렐베킨 (oprelvekin), 재조합 인터페론 베타-1a); 백신 (예, 피시바닐 (picibanil), 시폴루셀-T (sipuleucel-T), 비테스펜 (vitespen), 에메페피무트-S (emepepimut-S), oncoVAX, 린도페피무트 (rindopepimut), troVAX, MGN-1601, MGN-1703); 비스안트렌 (bisanthrene), 데시타빈 (decitabine), 미톡산트론 (mitoxantrone), 프로카바진 (procarbazine), 트라벡테딘 (trabectedin), 암사크린 (amsacrine), 브로스타리신 (brostallicin), 밀테포신 (miltefosine), 로미덱신 (romidepsin), 플리테덱신 (plitidepsin), 에리불린 (eribulin), 이사베필론 (Ixabepilone), 포스브레타불린 (fosbretabulin), 데니루킨 디프티톡스 (denileukin diftitox), 이브리투모맵 티옥세탄 (ibritumomab tiuxetan), 프레드무스틴 (prednimustine), 트라스투주맵 (trastuzumab) 엠타신 (emtansine), 에스트라무스틴 (estramustine), 겐투주맵 (gemtuzumab) 오조가미신 (ozogamicin), 아플리베르셉트 (aflibercept), 오포르투주맵 모나톡스 (oportuzumab monatox), 신트레데킨 베수도톡스 (cintredekin besudotox), 에도트레오티드 (edotreotide), 이노투주맵 오조가미신 (inotuzumab (ozogamicin), 납투모맵 에스타페나톡스 (naptumomab estafenatox), 빈타폴리드 (vintafolide), 브렌투시맵 베도틴 (brentuximab vedotin), 보르테조미브 (bortezomib), 이사조미브 (Ixazomib), 카르필조미브 (carfilzomib), 레날리도미드 (lenalidomide), 탈리도미드 (thalidomide), 포말리도미드 (pomalidomide), 졸레드론산, 이반드론산 (ibandronic acid), 파미드론산 (pamidronic acid), 알리트레티노인 (alitretinoin), 트레티노인 (tretinoin), 페레티노인 (peretinoin), 벅사로텐 (bexarotene), 타미바로텐 (tamibarotene), 이미퀴모드 (imiquimod), 렌티난 (lentinan), 미파무르티드 (mifamurtide), 로무르티드 (romurtide), 페가스파르가제 (pegaspargase), 펜토스타틴 (pentostatin), 엔도스타틴 (endostatin), 시조피란 (sizofiran), 비스모데깁 (vismodegib), 보리노스타트 (vorinostat), 엔티노스타트 (entinostat), 파노비노스타트 (panobinostat), 셀레코싯 (celecoxib), 실렌기티드 (cilengitide), 에타니다졸 (ethanidazole), 가네테스피브 (ganetespib), 이드로노크실 (idronoksil), 이니파립 (Iniparib), 로니다민 (lonidamine), 니모라졸 (nimorazole), 프로코다졸 (procodazole), 타스퀴니모드 (tasquinimod), 텔로트리스타트 (telotristat), 벨리노스타트 (belinostat), 티말파신 (thymalfasin), 티라파자민 (tirapazamine), 토세도스타트 (tosedostat), 트라베데르센 (trabedersen), 우베니멕스 (ubenimex), 발스포다르 (valsopodar), 겐디신 (genticine), 레올리신 (reolysin), 레타스피미신 (retaspimycin), 트레바나닙 (trebananib), 비룰리진 (virulizin).

- [0329] 일 구현예에서, 본 발명은 필요한 개체에서 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 있어, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 발명의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0330] 다른 구현예에서, 본 발명은 종양 또는 혈액-종양성인, 사이클린-의존적인 단백질 키나제 CDK8/19의 활성화에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 필요한 개체에서 치료함에 있어, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 발명의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0331] 다른 구현예에서, 본 발명은 결장직장암, 흑색종, 전이성 흑색종, 유방암, 3중-음성 유방암, 전립선암, 전이성 난소암, 전이성 위암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 췌장암을 앓고 있는 개체의 치료에 있어, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 발명의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 이러한 모든 구현예에서, 개체는 인간일 수 있다.
- [0332] 본 발명의 화합물은 대상 병태를 치료하기 위한 유효량으로, 즉 원하는 결과를 달성하기 위한 기간 동안 투여량으로 투여될 것이다. 치료학적 유효량은 치료 중인 구체적인 증상, 환자의 나이, 성별 및 체중, 그리고 화합물이 독립 (stand-alone) 치료로서 또는 하나 이상의 추가적인 치료와 조합하여 투여되는지와 같은 인자들에 따라 달라질 수 있다.

- [0333] 투약 용법은 최적의 원하는 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 1회 투여량이 투여될 수 있거나, 분할된 여러번의 투여가 일정 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 치료학적 긴급 상황에 의해 지시되는 바와 같이 투여량을 비례적으로 줄이거나 또는 증가시킬 수 있다. 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 용량 단위 형태 (dosage unit form)로 경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유익하다. 본원에서, 용량 단위 형태는 치료할 환자/개체에 대한 단일 용량 (unitary dosages)으로서 적합한 물리적으로 분리된 유닛 (discrete unit)을 지칭하며; 각 유닛은 필요한 약제학적 담체와 함께 원하는 치료학적 효과를 발휘하도록 계산된 활성 화합물을 미리 정해진 양으로 포함한다.
- [0334] 임의의 특정 개체에 대한 특이 투약 용법은 개별 요구 및 조성물을 투여하거나 또는 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야 하며, 본원에 기술된 용량 범위가 예에 불과하고 구체화된 조성물의 범위 또는 실무를 한정하는 것으로 의도되지 않는 것으로 또한 이해될 것이다. 또한, 본 발명의 조성물을 이용하는 투약 용법은 질환의 타입, 환자의 나이, 체중, 성별, 의학적인 상태, 증상의 중증도, 투여 경로 또는 본 발명에 따라 사용되는 구체적인 화합물 등의 다양한 인자들을 토대로 할 수 있다. 따라서, 투약 용법은 광범위하게 변경될 수 있지만, 표준 방법을 이용해 일상적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 용량은 독성 효과 및/또는 실험적 가치 (laboratory value) 등의 임상적인 효과를 포함할 수 있는 약동학 또는 약력학 파라미터에 기반하여 조정될 수 있다. 즉, 본 발명은 당해 기술 분야의 당업자에 의해 결정되는 개별 용량 증가를 포괄한다. 필요한 용량 및 용법의 결정은 관련 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 해당 분야의 전문가가 본 문헌에 기술된 내용을 숙지한 후 이해할 것이다.
- [0335] 일반적으로, 성인에 대한 표준 1일 용량은 0.02 mg 내지 5000 mg 또는 약 1 mg 내지 약 1500 mg 범위이다.
- [0336] 환자의 상태가 개선되면, 필요에 따라 유지 용량 (maintenance dose)을 투여한다. 그런 후, 용량 또는 투여 빈도 또는 둘다 증상에 따라 개선된 질환 또는 장애를 유지시키는 수준으로 줄일 수 있다. 환자는 증상의 임의 재발시 장기간에 걸친 주기적인 치료가 필요할 수도 있다.
- [0337] 개별 치료 용법과 관련한 변수들이 많고 이들 권장되는 값에 대한 유의한 편차도 매우 흔하기 때문에, 상기한 범위는 단순 가정에 불과하다. 이러한 용량은 사용되는 화합물의 활성, 치료할 장애 또는 병태, 투여 방법, 개별 개체의 요건, 치료 중인 장애 또는 병태의 중증도 및 의사의 판단 등의 다수의 변수들에 따라 달라질 수 있다.
- [0338] 본 발명을 더 잘 이해하기 위해, 아래 실시예들을 기술한다. 이들 실시예는 단순 예시적인 목적일 뿐 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0339] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 전술한 본 발명이 모호하게 해석되지 않도록 예시 및 예를 들어 일부 상세하게 기술되어 있지만, 당해 기술 분야의 당업자라면 본원에 기술된 내용을 토대로 본 발명에 첨부된 구현예들의 본질 및 범위로부터 벗어나지 않으면서도 일부 변화 및 수정을 가할 수 있음은 매우 자명할 것이다.
- [0340] **실시예**

[0341] 실시예 1. 화합물 BCD-CDK8-1-6e의 제조 방법.



[0342]

[0343] **단계 1.** 포타슘 *tert*-부틸레이트 (1.15 g, 10.2 mmol)를, 100 mL DMSO 중의 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠 (1.50 g, 6.82 mmol) 및 메틸 4-아미노벤조에이트 (891 mg, 6.50 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 물 500 mL에 부었다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 물로 행군 후, 에틸 아세테이트에 용해하여, 0.1M HCl 용액으로 행구었다. 진공 증류에 의해 용매를 증발시켰다. 생성물 **1-1-3**을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (8:2)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 오렌지색 분말로서 분리하였다. 수율: 1.33 g (55%).

[0344]

단계 2. 화합물 **1-1-2**의 제조.

[0345]

트리플루오로아세트산 (0.70 mL, 7.5 mmol)을 다이클로로메탄 5 mL 중의 *tert*-부틸-3-(페닐카바모일)아제티딘-1-카복실레이트 용액 (500 mg, 1.81 mmol) (WO 2000/071518에 기술된 바와 같이 제조)에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 교반한 다음 진공 증류에 의해 용매를 증발시켰다. 잔사를 진공 회전 증발기에 의해 45℃에서 건조시키고, 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0346]

단계 3. 1,4-다이옥산 15 mL 중의 화합물 **1-1-3** (776 mg, 2.22 mmol), **1-1-2** (1.28 g, 4.42 mmol), Cs₂CO₃ (2.52 g, 7.73 mmol), BINAP (138 mg, 0.222 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (25 mg, 0.111 mmol) 혼합물을 불활성 분위기에서 15시간 동안 80℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 0.1M HCl 용액, NaHCO₃ 포화 용액 및 NaCl로 행구었다. 유기 상을 진공 농축하였다. 생성물 **1-1-1**을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-에틸 아세테이트-메탄올 (100:5:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 수율: 664 mg (67%).

[0347]

단계 4. 메탄올 30 mL 중의 화합물 **1-1-1** (200 mg, 0.44 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트 (5 mL, 46 mmol), *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (20 mg, 0.1 mmol) 및 10 Wt. % Pd/C (40 mg) 혼합물에 수소를 대기압 하 25℃에서 4시간 동안 통과시켰다. 그런 후, 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 농축하였다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (1:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 반응 생성물 BCD-CDK8-1-6e를 무색 분말로서 수득하였다. 수율: 159 mg (85%).

[0348] 실시예 2. BCD-CDK8-1-6a의 제조 방법.

[0349]

[0350] 물 10 mL 중의 LiOH·H₂O (40 mg, 0.95 mmol) 용액을 메탄올 20 mL 중의 BCD-CDK8-1-6e (270 mg, 0.63 mmol) 용액에 첨가하였다. 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공 증류에 의해 증발시키고, 수용액을 에틸 아세테이트로 행군 다음, 수 상에 0.1M HCl 용액을 첨가하여 중성 매질로 조정하였다. 현탁액을 여과하였다. 생성물 BCD-CDK8-1-6a를 무색 분말로서 수득하였다. 수율: 164 mg (62%).

[0351] 실시예 3. BCD-CDK8-1-1의 제조 방법.

[0352]

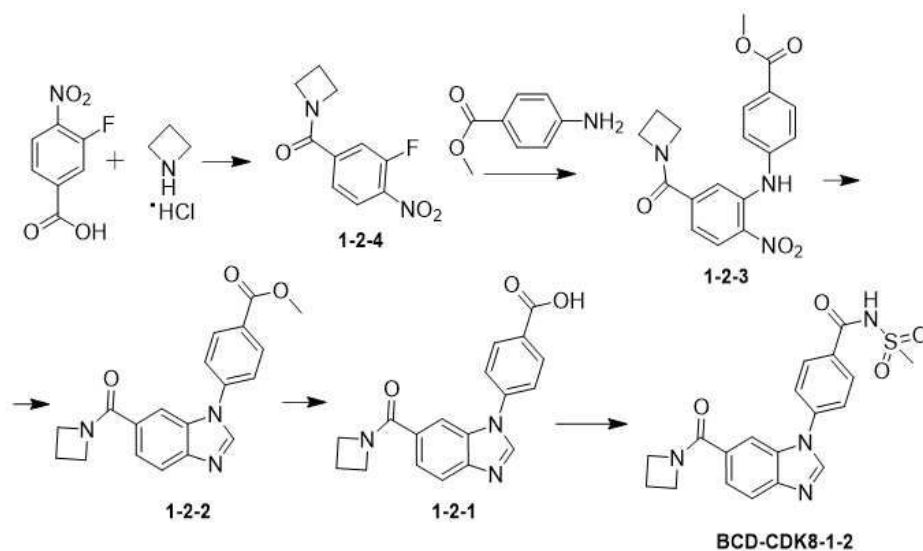
[0353] EDC·HCl (42 mg, 0.22 mmol)을, 다이클로로메탄 15 mL 중의 BCD-CDK8-1-6a (70 mg, 0.17 mmol), 메탄설포나미드 (17 mg, 0.18 mmol) 및 DMAP (27 mg, 0.22 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 진공 증류에 의해 용매를 증발시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올-포름산 (9:1:0.1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 무색 분말로서 분리하였다. 수율: 55 mg (66%). 화합물을 분취용 크로마토그래피에 의해 추가적으로 정제하였다.

[0354] 실시예 4. 화합물 BCD-CDK8-1-6의 제조 방법.

[0355]

[0356] EDC·HCl (71 mg, 0.17 mmol)을, DMF 5 mL 중의 BCD-CDK8-1-6a (71 mg, 0.17 mmol), HOBt (37 mg, 0.24 mmol), NH₄Cl (28 mg, 0.53 mmol), DIPEA (45 μ l, 0.26 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하였다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (95:5 → 92:8)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 무색 분말로서 분리하였다. 수율: 60 mg (85%). 화합물을 분취용 크로마토그래피에 의해 추가적으로 정제하였다.

[0357] 실시예 5. 화합물 BCD-CDK8-1-2의 제조 방법.



[0358]

[0359] 단계 1. EDC·HCl (1.45 g, 7.56 mmol)을, 다이클로로메탄 50 mL 중의 3-플루오로-4-니트로벤조산 (1.00 g, 5.40 mmol), 아제티딘 하이드로클로라이드 (556 mg, 5.94 mmol), HOBT (1.16 g, 7.56 mmol) 및 DIPEA (3.30 mL, 18.9 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한 다음 1M HCl 용액, NaHCO₃ 포화 용액 및 NaCl 용액으로 행구었다. 유기 상을 진공 농축하였다, 1-2-4를 무색 분말로서 수득하였다. 수율: 1.0 g (82%).

[0360] 단계 2. 화합물 1-2-3은, 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠 대신 화합물 1-2-4를 사용해 화합물 1-1-3 (실시예 1, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

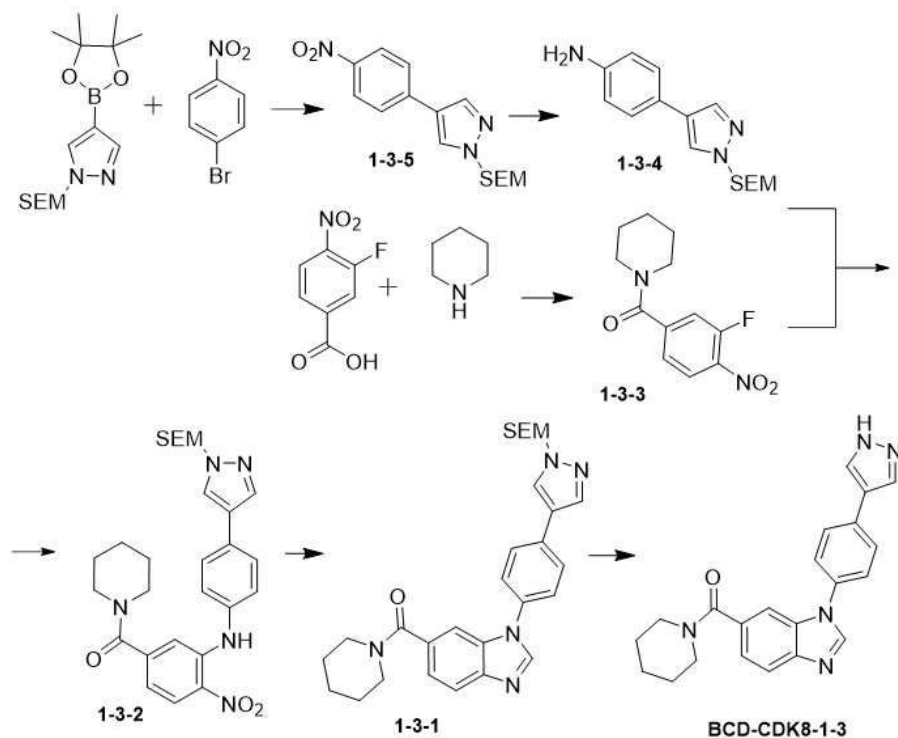
[0361] 단계 3. 화합물 1-2-2는, 화합물 1-1-1 대신 화합물 1-2-3을 사용해 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0362] 단계 4. 화합물 1-2-1은, 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 화합물 1-2-2를 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0363] 단계 5: 화합물 BCD-CDK8-1-2의 제조.

[0364] 화합물 BCD-CDK8-1-2는, 화합물 BCD-CDK8-1-6a 대신 1-2-1을 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-1 (실시예 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0365] 실시예 6. 화합물 BCD-CDK8-1-3의 제조 방법.



[0366]

[0367] 단계 1. 4-브로모니트로벤젠 (6.50 g, 32.2 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸 (11.5 g, 35.4 mmol) (WO 2011/130146에 기술된 바와 같이 제조), Na_2CO_3 (6.82 g, 64.3 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (743 mg, 0.64 mmol)를, THF 100 mL 및 물 50 mL의 혼합물 중에서, 불활성 대기 분위기하 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. THF를 진공 증류에 의해 증발시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 Na_2CO_3 및 NaCl 포화 용액으로 행군 다음 진공 농축하였다. 화합물 1-3-5를 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (8:2)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 무색 분말로서 분리하였다. 수율: 7.82 g (76%).

[0368]

단계 2. 메탄올 100 mL 중의 1-3-5 (6.32 g, 19.8 mmol) 및 10 Wt.% Pd/C (800 mg) 혼합물을 수소 5 atm 하 실온에서 교반하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 농축하였다. 생성물 1-3-4는 추가적인 정제없이 사용하였다. 수율: 5.33 g (93%).

[0369]

단계 3. 화합물 1-3-3은, 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 피페리딘을 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0370]

단계 4. DMSO 20 mL 중의 1-3-3 (650 mg, 2.58 mmol), 1-3-4 (746 mg, 2.58 mmol) 및 DIPEA (0.675 mL, 3.87 mmol) 용액을 90℃에서 30시간 가열하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL에 부었다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 물로 행군 후, 에틸 아세테이트에 용해하여, 0.1 M HCl 용액으로 행구었다. 유기 상을 진공 농축하였다. 생성물 1-3-2를 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (2:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 오렌지색 분말로서 분리하였다. 수율: 712 mg (53%).

[0371]

단계 5: 화합물 1-3-1은, 화합물 1-1-1 대신 화합물 1-3-2를 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

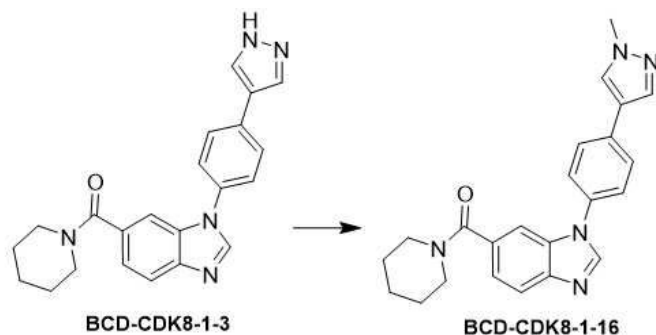
[0372]

단계 6. 화합물 BCD-CDK8-1-3의 제조.

[0373]

THF 10 mL 중의 1-3-1 (338 mg, 0.676 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (3.38 mL, 3.38 mmol, 1 M/THF) 용액을 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해한 다음 물로 행군 후 농축하였다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-에틸 아세테이트-메탄올 (20:5:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 무색 분말로서 분리하였다. 수율: 132 mg (56%).

[0374] 실시예 7. 화합물 BCD-CDK8-1-16의 제조 방법.

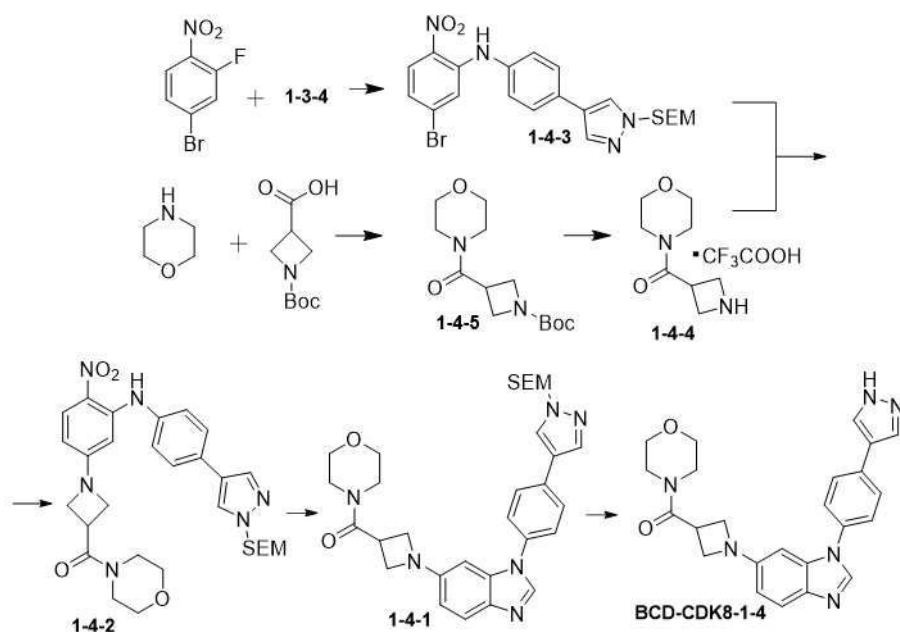


[0375]

[0376] 수소화나트륨 (10 mg, 0.251 mmol)을, -20℃에서, DMF 4 mL 중의 **BCD-CDK8-1-3** (85 mg, 0.228 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 요오드화메틸 (17 μ l, 0.251 mmol)을 -20℃에서 15분 후 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 진공 농축하였다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (96:4)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 무색 분말로서 분리하였다. 수율: 52 mg (61%).

[0377]

실시예 8. 화합물 BCD-CDK8-1-4의 제조 방법.



[0378]

[0379] 단계 1. 화합물 **1-4-3**은, 화합물 **1-3-3** 대신 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠을 사용해, 화합물 **1-3-2** (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0380]

단계 2. 화합물 **1-4-5**는, 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 1-(*tert*-부톡시카르보닐)아제티딘-3-카르복시산을, 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 모르폴린을 사용해, 화합물 **1-2-4** (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0381]

단계 3. 화합물 **1-4-4**는, *tert*-부틸-3-(페닐카바모일)아제티딘-1-카르복실레이트 대신 화합물 **1-4-5**를 사용해, 화합물 **1-1-2** (실시예 1, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0382]

단계 4. 화합물 **1-4-2**는, **1-1-3** 대신 화합물 **1-4-3**을, **1-1-2** 대신 **1-4-4**를 사용해, 화합물 **1-1-1** (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

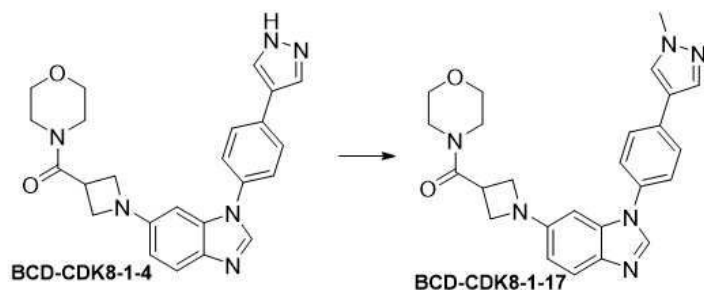
[0383]

단계 5: 화합물 **1-4-1**은, 화합물 **1-1-1** 대신 화합물 **1-4-2**를 사용해, 화합물 **BCD-CDK8-1-6e** (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0384]

단계 6. 화합물 **BCD-CDK8-1-4**는, 화합물 **1-3-1** 대신 화합물 **1-4-1**을 사용해, **BCD-CDK8-1-3** (실시예 6, 단계 6)과 유사한 방식으로 제조하였다.

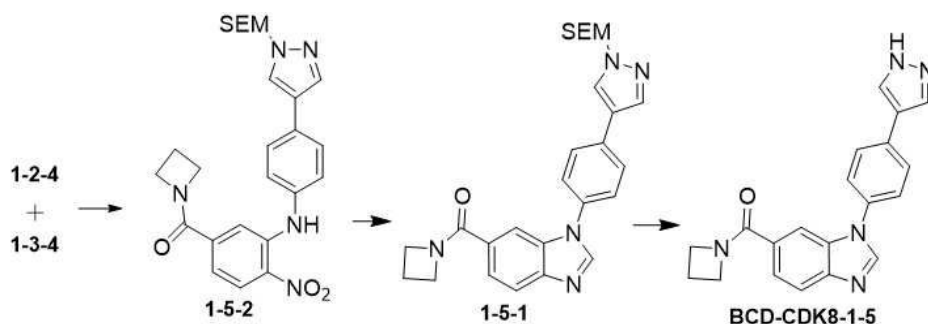
[0385] 실시예 9. 화합물 BCD-CDK8-1-17의 제조 방법.



[0386]

[0387] 화합물 BCD-CDK8-1-17은, 화합물 BCD-CDK8-1-3 대신 BCD-CDK8-1-4를 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-16 (실시예 7)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0388] 실시예 10. 화합물 BCD-CDK8-1-5의 제조 방법.



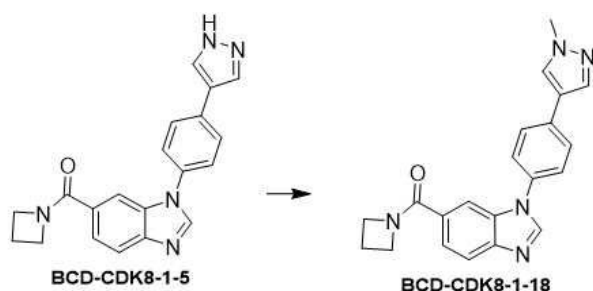
[0389]

[0390] 단계 1. 화합물 1-5-2는, 1-2-4를 1-3-3 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 수득하였다.

[0391] 단계 2. 화합물 1-5-1은, 화합물 1-5-2를 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0392] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-5는, 화합물 1-5-1을 화합물 1-3-1 대신 사용해, BCD-CDK8-1-3 (실시예 6, 단계 6)과 유사한 방식으로 제조하였다.

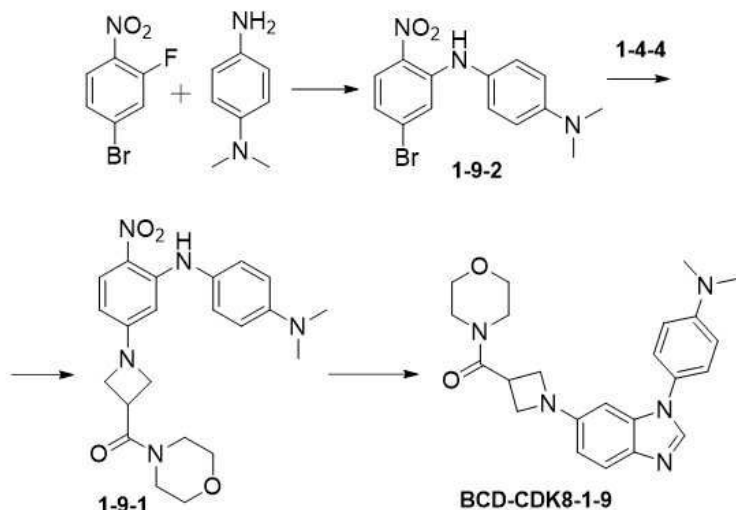
[0393] 실시예 11. 화합물 BCD-CDK8-1-18의 제조 방법.



[0394]

[0395] 화합물 BCD-CDK8-1-18은, 화합물 BCD-CDK8-1-5를 화합물 BCD-CDK8-1-3 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-16 (실시예 7)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0396] 실시예 12. 화합물 BCD-CDK8-1-9의 제조 방법.



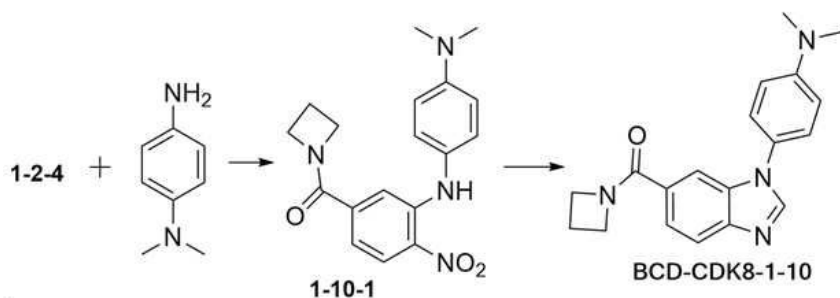
[0397]

[0398] 단계 1. 화합물 1-9-2는, 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠을 1-3-3 대신, N,N-다이메틸-p-페닐렌다이아민을 1-3-4 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0399] 단계 2. 화합물 1-9-1은, 1-9-2를 1-1-3 대신, 1-4-4를 1-1-2 대신 사용해, 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0400] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-9는, 화합물 1-9-1을 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0401] 실시예 13. 화합물 BCD-CDK8-1-10의 제조 방법.

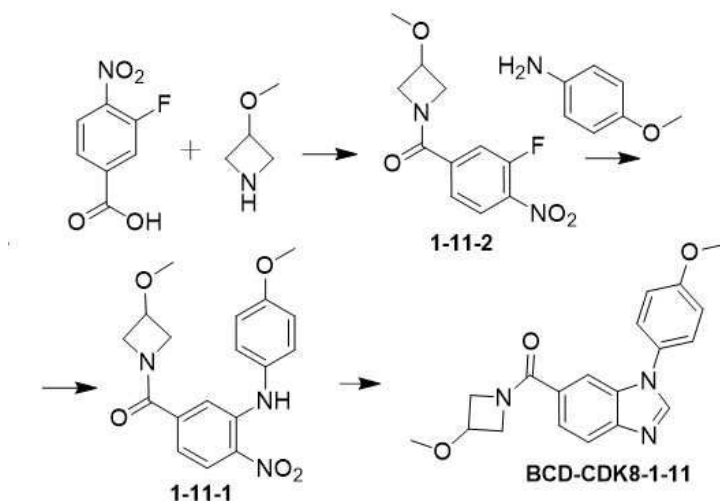


[0402]

[0403] 단계 1. 화합물 1-10-1은, 1-2-4를 1-3-3 대신, N,N-다이메틸-p-페닐렌다이아민을 1-3-4 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0404] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-1-10은, 화합물 1-10-1을 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0405] 실시예 14. 화합물 BCD-CDK8-1-11의 제조 방법.



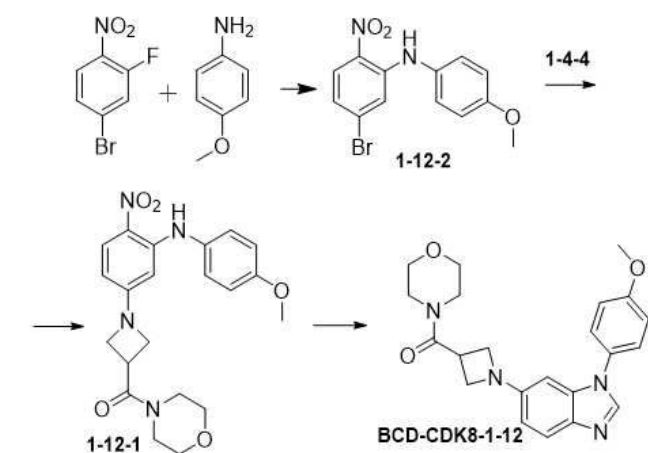
[0406]

[0407] 단계 1. 화합물 1-11-2는, 3-메톡시아제티딘을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0408] 단계 2. 화합물 1-11-1은, 1-11-2를 1-3-3 대신, 4-메톡시아닐린을 1-3-4 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0409] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-11은, 화합물 1-11-1을 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0410] 실시예 15. 화합물 BCD-CDK8-1-12의 제조 방법.



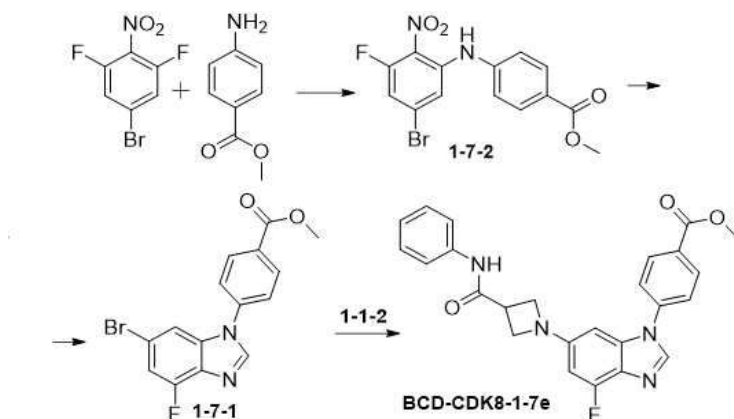
[0411]

[0412] 단계 1. 화합물 1-12-2는, 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠을 1-3-3 대신, 4-메톡시아닐린을 1-3-4 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0413] 단계 2. 화합물 1-12-1은, 1-12-2를 1-1-3 대신, 1-4-4를 1-1-2 대신 사용해, 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0414] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-12는, 화합물 1-12-1을 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0415] 실시예 16. 화합물 BCD-CDK8-1-7e의 제조 방법.



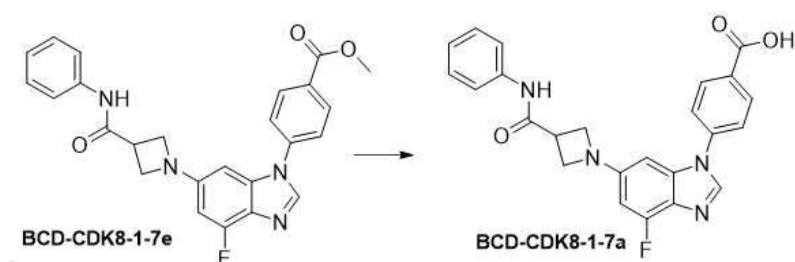
[0416]

[0417] 단계 1. 화합물 1-7-2는, 2,6-다이플루오로-4-브로모니트로벤젠을 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠 대신 사용해, 화합물 1-1-3 (실시예 1, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0418] 단계 2. 화합물 1-7-1은, 화합물 1-7-2를 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0419] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-7e는, 1-7-1을 1-1-3 대신 사용해, 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

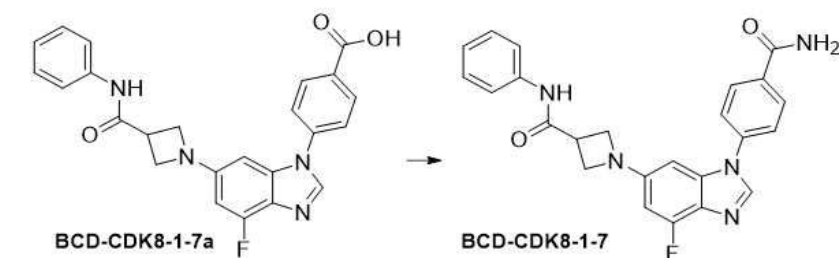
[0420] 실시예 17. 화합물 BCD-CDK8-1-7a의 제조 방법.



[0421]

[0422] 화합물 BCD-CDK8-1-7a는, 화합물 BCD-CDK8-1-7e를 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

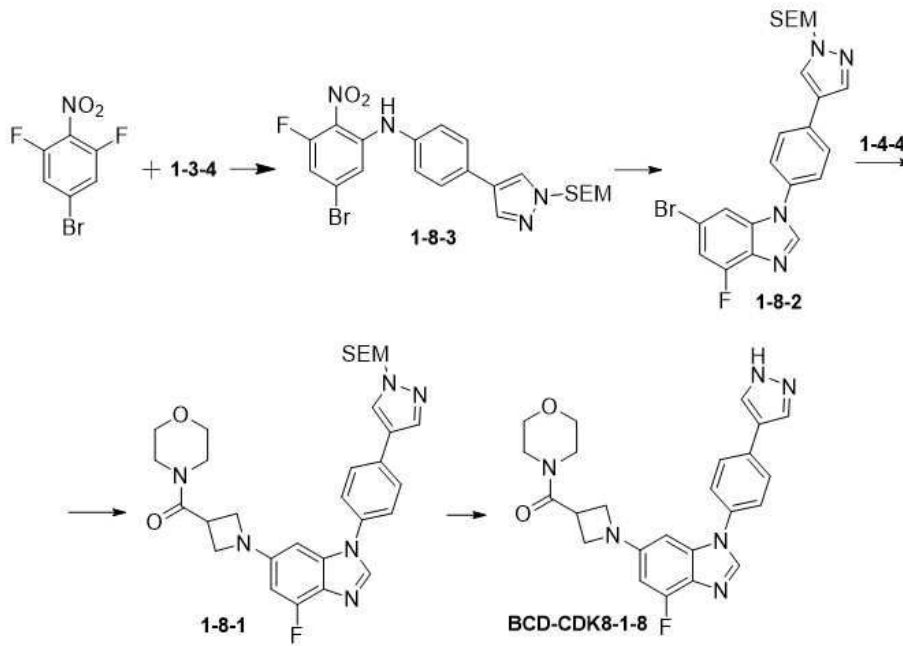
[0423] 실시예 18. 화합물 BCD-CDK8-1-7의 제조 방법.



[0424]

[0425] 화합물 BCD-CDK8-1-7은, BCD-CDK8-1-7a를 BCD-CDK8-1-6a 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6 (실시예 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0426] 실시예 19. 화합물 BCD-CDK8-1-8의 제조 방법.



[0427]

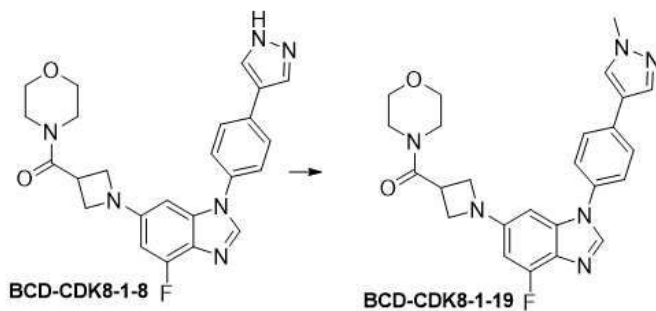
[0428] 단계 1. 화합물 1-8-3은, 2,6-다이플루오로-4-브로모니트로벤젠을 1-3-3 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0429] 단계 2. 화합물 1-8-2는, 화합물 1-8-3을 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0430] 단계 3. 화합물 1-8-1은, 1-8-2를 1-1-3 대신, 1-4-4를 1-1-2 대신 사용해, 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0431] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-1-8은, 화합물 1-8-1을 화합물 1-3-1 대신 사용해, BCD-CDK8-1-3 (실시예 6, 단계 6)과 유사한 방식으로 제조하였다.

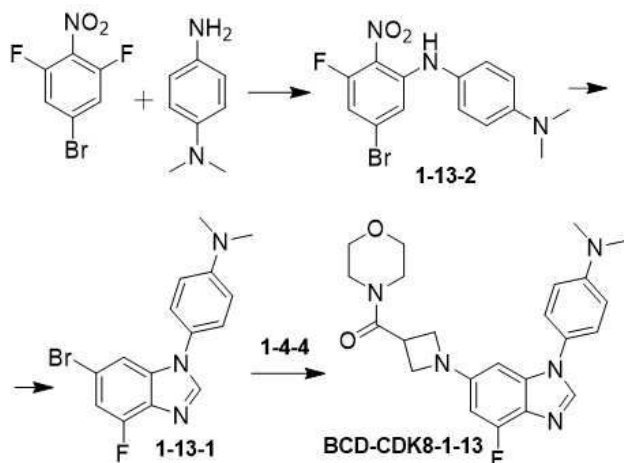
[0432] 실시예 20. 화합물 BCD-CDK8-1-19의 제조 방법.



[0433]

[0434] 화합물 BCD-CDK8-1-19는, 화합물 BCD-CDK8-1-8을 화합물 BCD-CDK8-1-3 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-16 (실시예 7)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0435] 실시예 21. 화합물 BCD-CDK8-1-13의 제조 방법.



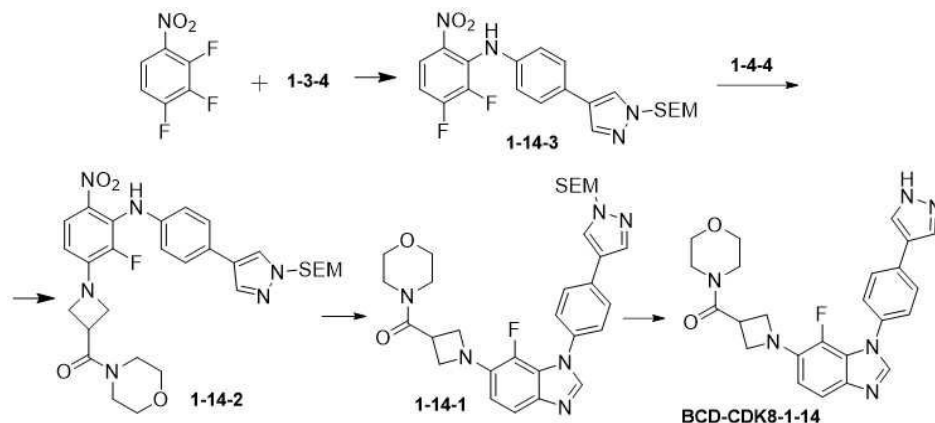
[0436]

[0437] 단계 1. 화합물 1-13-2는, 2,6-다이플루오로-4-브로모니트로벤젠을 1-3-3 대신, *N,N*-다이메틸-*m*-페닐렌다이아민을 1-3-4 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0438] 단계 2. 화합물 1-13-1은, 화합물 1-13-2를 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0439] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-13은, 1-13-1을 1-1-3 대신, 1-4-4를 1-1-2 대신 사용해, 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0440] 실시예 22. 화합물 BCD-CDK8-1-14의 제조 방법.



[0441]

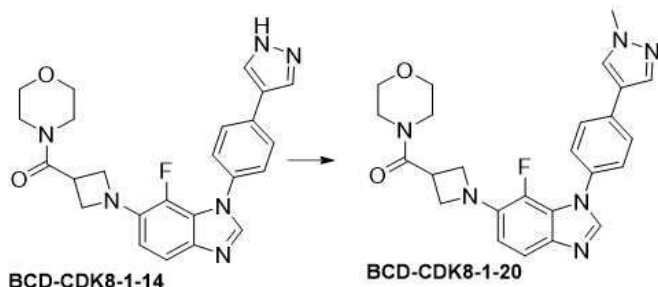
[0442] 단계 1. 화합물 1-14-3은, 2,3,4-트리플루오로니트로벤젠을 1-3-3 대신 사용해, 1-3-2 (실시예 6, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0443] 단계 2. DMSO 30 mL 중의 1-14-3 (735 mg, 1.65 mmol), 1-4-4 (1.03 g, 1.81 mmol) 및 DIPEA (1.01 mL, 5.77 mmol) 용액을 5시간 동안 110°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL에 부었다. 현탁액을 여과하고, 석출 물을 물로 헹군 후, 에틸 아세테이트에 용해하여, 0.1 M HCl 용액으로 헹구었다. 유기 상을 진공 농축하였다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (1:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 오렌지 색 분말로서 분리하였다. 수율: 794 mg (81%).

[0444] 단계 3. 화합물 1-14-1은, 화합물 1-14-2를 화합물 1-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0445] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-1-14는, 화합물 1-14-1을 화합물 1-3-1 대신 사용해, BCD-CDK8-1-3 (실시예 6, 단계 6)과 유사한 방식으로 제조하였다.

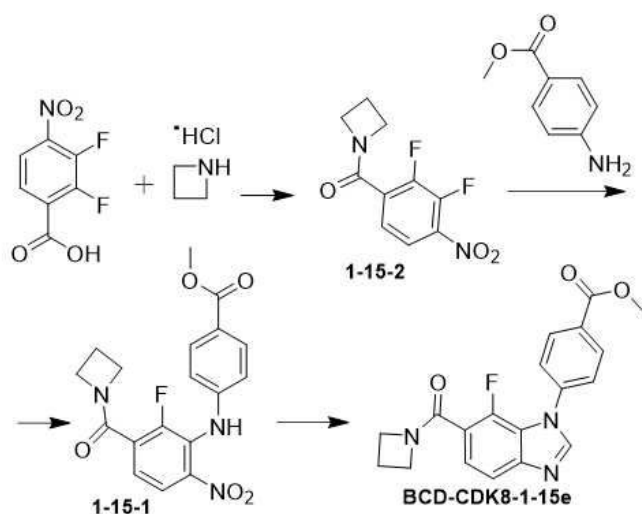
[0446] 실시예 23. 화합물 BCD-CDK8-1-20의 제조 방법.



[0447]

[0448] 화합물 BCD-CDK8-1-20은, 화합물 BCD-CDK8-1-14를 화합물 BCD-CDK8-1-3 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-16 (실시예 7)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0449] 실시예 24. 화합물 BCD-CDK8-1-15e의 제조 방법.



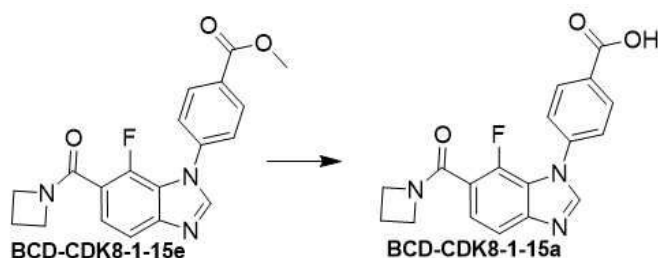
[0450]

[0451] 단계 1. 화합물 1-15-2는, 2,3-다이플루오로-4-니트로벤조산을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 사용해, 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0452] 단계 2. 화합물 1-15-1은, 1-15-2를 2-플루오로-4-브로모니트로벤젠 대신 사용해, 화합물 1-1-3 (실시예 1, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0453] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-1-15e는, 화합물 1-15-1을 화합물 1-1-1 대신 사용해, BCD-CDK8-1-6e (실시예 1, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0454] 실시예 25. 화합물 BCD-CDK8-1-15a의 제조 방법.



[0455]

[0456] 화합물 BCD-CDK8-1-15a는, 화합물 BCD-CDK8-1-15e를 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0457] 실시예 26. 화합물 BCD-CDK8-1-15의 제조 방법.

[0458]

[0459] 화합물 BCD-CDK8-1-15는, BCD-CDK8-1-15a를 BCD-CDK8-1-6a 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6 (실시예 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0460] 실시예 27. 화합물 BCD-CDK8-1-21a의 제조 방법.

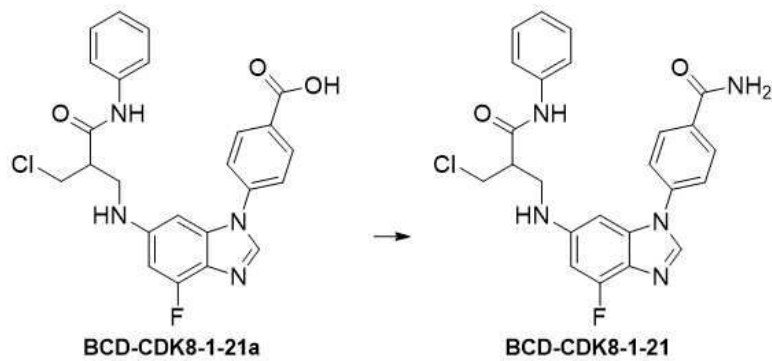
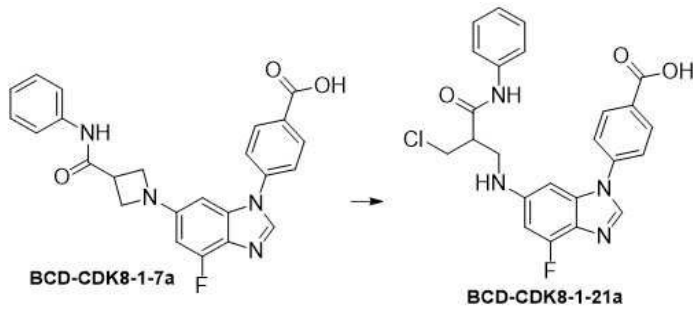
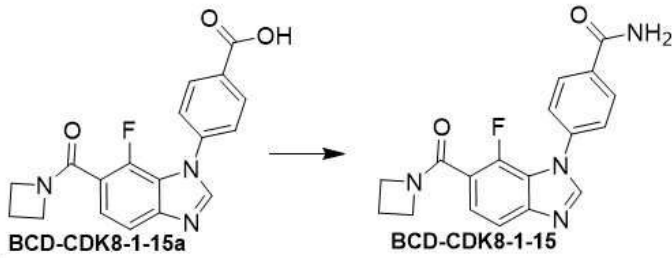
[0461]

[0462] 1,4-다이옥산 중의 4M HCl 용액 5 mL을, 1,4-다이옥산 10 mL 중의 화합물 BCD-CDK8-1-7a (100 mg, 0.23 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 교반한 다음 진공 농축하였다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (94:6) 혼합물을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 90 mg (83%).

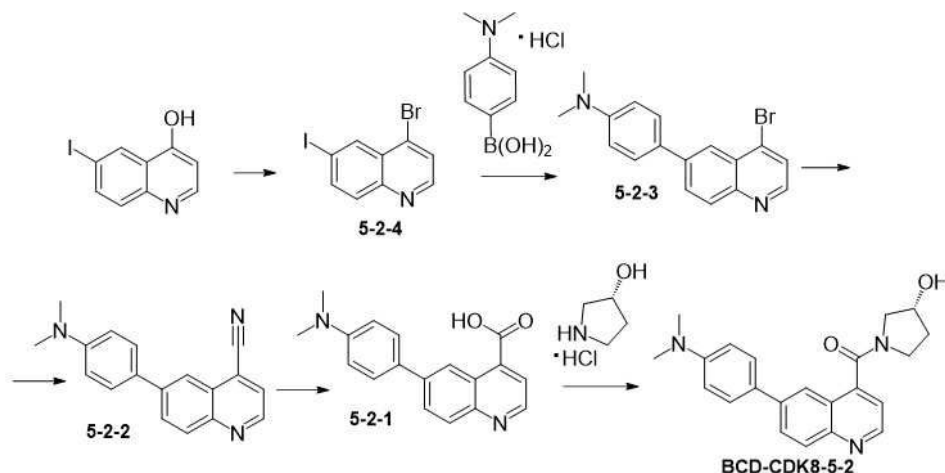
[0463] 실시예 28. 화합물 BCD-CDK8-1-21의 제조 방법.

[0464]

[0465] 화합물 BCD-CDK8-1-21은, BCD-CDK8-1-21a를 BCD-CDK8-1-6a 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6 (실시예 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0466] 실시예 29. 화합물 BCD-CDK8-5-2의 제조 방법.



[0467]

[0468] 단계 1. PBr_3 (0.909 mL, 9.59 mmol)를, DMF 25 mL 중의 4-하이드록시-6-요오도퀴놀린 (2.00 g, 7.38 mmol) 용액에, 얼음조 안에서 냉각하면서 첨가하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켜 3시간 교반하였다. 물 300 mL을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x150 mL). 유기 층을 분리하여, 포화 Na_2CO_3 및 NaCl 용액으로 행군 다음 Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물 5-2-4는, 용액을 진공 농축한 후 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 2.38 g (97%).

[0469]

단계 2. 5-2-4 (700 mg, 2.10 mmol), 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 (464 mg, 2.31 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.39 g, 7.34 mmol)를, 1,4-다이옥산 10 mL 및 물 5 mL에 용해하였다. 혼합물에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (121 mg, 0.105 mmol)를 불활성 대기 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 물 250 mL을 첨가한 다음 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x150 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행군 다음 Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 생성물 5-2-3을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (9:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 514 mg (75%).

[0470]

단계 3. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 mg, 0.078 mmol)를, DMF 5 mL 중의 5-2-3 (510 mg, 1.56 mmol) 및 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (220 mg, 1.87 mmol) 현탁액에 불활성 대기 분위기하 실온에서 첨가하였다. 제조된 혼합물을 1시간 동안 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 석출된 결정을 여과하여 물로 행구어 생성물 5-2-2를 노란색 분말로서 수득하였다. 수율: 236 mg (94%).

[0471]

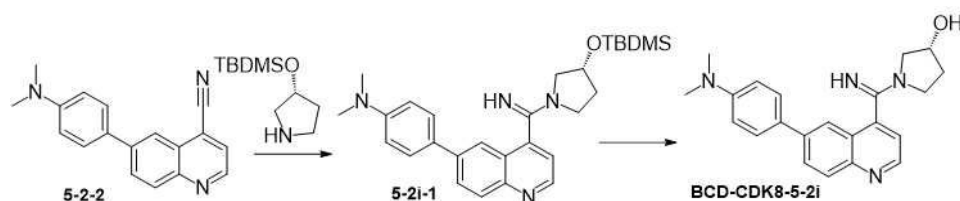
단계 4. 물 5 mL 중의 KOH 용액 (264 mg, 4.71 mmol)을, 에탄올 10 mL에 용해된 5-2-2 (430 mg, 1.57 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60시간 환류하였다. 그런 후, 1M HCl 용액을 첨가하여 pH 4로 만들었다. 화합물 5-2-1의 갈색 석출물을 여과 회수하였다. 수율: 413 mg (90%).

[0472]

단계 5: 5-2-1 (150 mg, 0.513 mmol), (R)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 (70 mg, 5.64 mmol), HOBt (110 mg, 0.718 mmol) 및 DIPEA (0.357 mL, 2.05 mmol)를 DMF 3 mL에 용해하였다. 얼음조에서 냉각하면서 혼합물에 EDC·HCl (138 mg, 0.564 mmol)을 나누어 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 물 100 mL을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x70 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행군 후, Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 생성물 BCD-CDK8-5-2를 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (97:3)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연갈색 분말로서 분리하였다. 수율: 89 mg (48%).

[0473]

실시예 30. 화합물 BCD-CDK8-5-2i의 제조 방법.

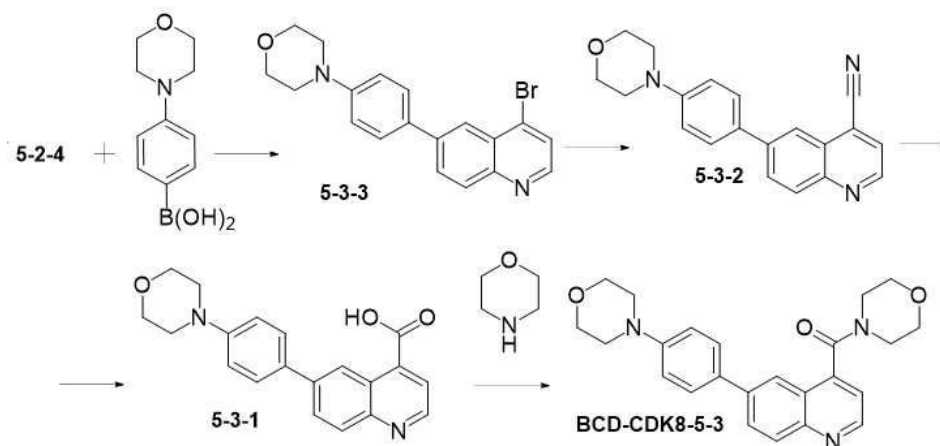


[0474]

[0475] **단계 1.** 드라이 THF 3 mL 중의 (*R*)-3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘 용액 (766 mg, 3.22 mmol) (WO 2003/045315에 기술된 바와 같이 제조)을, 에틸마그네슘 브로마이드 (0.914 mL, 2.93 mmol)에 불활성 대기 분위기하에 얼음조에서 냉각하면서 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 제조된 용액을, 드라이 THF 5 mL 중의 **5-2-2** (200 mg, 0.732 mmol) 용액에 교반하면서 첨가한 다음 30℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 반응물에 NH₄Cl 포화 용액 50 mL을 첨가하여 킁칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x30 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 헹군 후, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 **5-2i-1**을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (97:3)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 점성의 연노란색 액체로서 분리하였다. 수율: 330 mg (95%).

[0476] **단계 2.** **5-2i-1** (330 mg, 0.694 mmol)을 다이클로로메탄 5 mL에 얼음조에서 냉각하면서 용해하였다. 1,4-다이옥산 중의 4M HCl 용액 3 mL을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 반응이 끝나면, 메탄올 중의 7M NH₃ 용액 0.25 mL을 교반하면서 첨가한 다음 용매를 증발시켰다. 생성물 **BCD-CDK8-5-2**를 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-NH₃ /메탄올 (7M) (15:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 236 mg (94%).

[0477] **실시예 31.** 화합물 **BCD-CDK8-5-3**의 제조 방법.



[0478] .

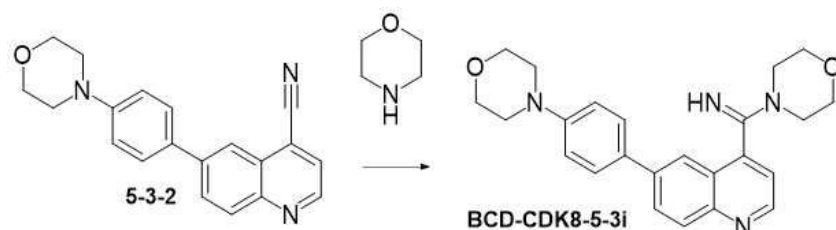
[0479] **단계 1.** 화합물 **5-3-3**은, 4-모르폴리노페닐보론산을 4-(다이메틸아미노) 페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 **5-2-3** (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0480] **단계 2.** 화합물 **5-3-2**는, 화합물 **5-3-3**을 화합물 **5-2-3** 대신 사용해, 화합물 **5-2-2** (실시예 29, 단계 3)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0481] **단계 3.** 화합물 **5-3-1**은, 화합물 **5-3-2**를 화합물 **5-2-2** 대신 사용해, 화합물 **5-2-1** (실시예 29, 단계 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0482] **단계 4.** 화합물 **BCD-CDK8-5-3**은, 화합물 **5-3-1**을 화합물 **5-2-1** 대신, 모르폴린을 (*R*)-3 하이드록시피롤리딘 대신 사용해, 화합물 **BCD-CDK8-5-2** (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

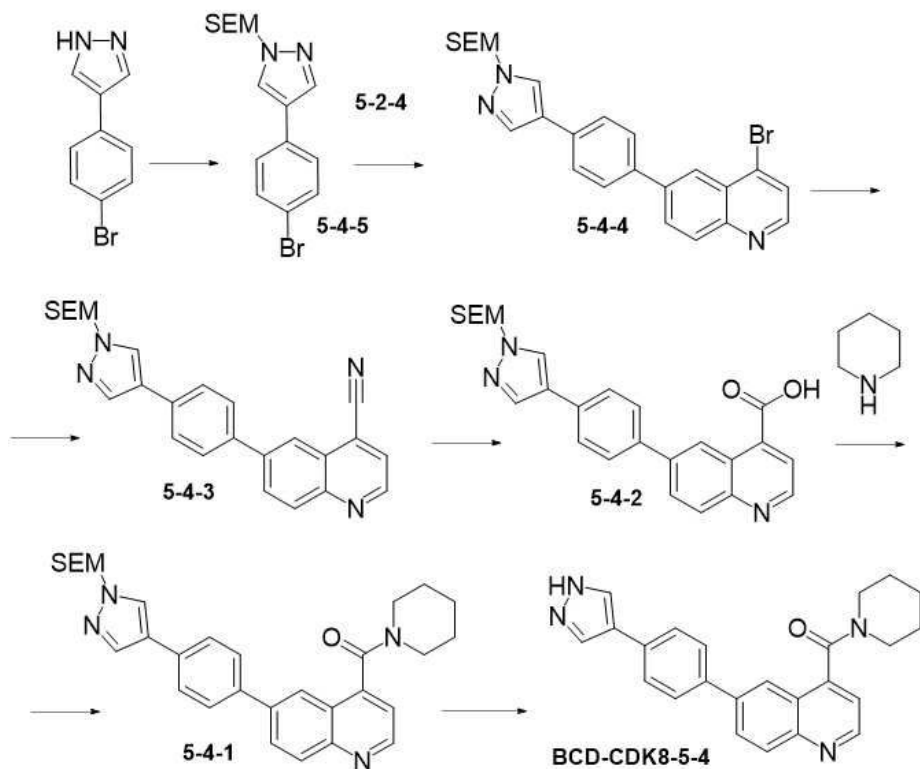
[0483] **실시예 32.** 화합물 **BCD-CDK8-5-3i**의 제조 방법.



[0484] .

[0485] 화합물 **BCD-CDK8-5-3i**는, 화합물 **5-3-2**를 화합물 **5-2-2** 대신, 모르폴린을 (*R*)-3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시) 피롤리딘 대신 사용해, 화합물 **5-2i-1** (실시예 30, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0486] 실시예 33. 화합물 BCD-CDK8-5-4의 제조 방법.



[0487]

[0488]

단계 1. NaH (834 mg, 0.021 Mol)를, DMF 10 mL 중의 4-(4-브로모페닐)-1H-피라졸 (3.00 g, 0.01 mol)에 얼음조에서 냉각하면서 교반하에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시켜, 15분간 인큐베이션하였다. 그런 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (3.36 g, 0.02 mol)를 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 300 mL에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x100 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행균 후, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물 **5-4-5**는, 용액을 진공 농축한 후 연노란색 분말로서 수득하였다. 수율: 3.42 g (88%).

[0489]

단계 2. 팔라듐 (II) 아세테이트 (35 mg, 0.158 mmol)를, 불활성 대기 분위기하에, 1,4-다이옥산 20 mL 중에 교반한 **5-4-5** (557 mg, 1.58 mmol), 비스(피나콜라토)다이보란 (600 mg, 2.36 mmol), 포타슘 아세테이트 (464 mg, 4.73 mmol), XPhos (150 mg, 0.316 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30분간 인큐베이션하였다. **5-2-4** (500 mg, 1.50 mmol), Na₂CO₃ (835 mg, 7.88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (182 mg, 0.158 mmol) 및 물 10 mL을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 교반하였다. 그런 후, 물 250 mL을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x150 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행균 후, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 **5-4-4**를 실리카 겔에서 용리체로서 헥산-에틸 아세테이트 (9:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 514 mg (75%).

[0490]

단계 3. 화합물 **5-4-3**은, 화합물 **5-4-4**를 화합물 **5-2-3** 대신 사용해, 화합물 **5-2-2** (실시예 29, 단계 3)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0491]

단계 4. 화합물 **5-4-2**는, 화합물 **5-4-3**을 화합물 **5-2-2** 대신 사용해, 화합물 **5-2-1** (실시예 29, 단계 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0492]

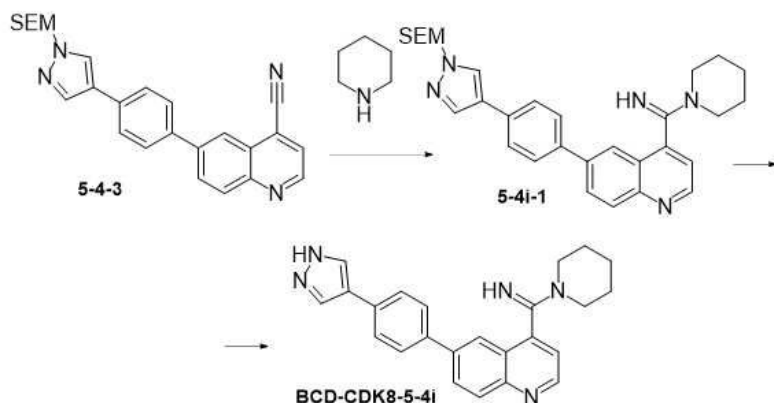
단계 5: 화합물 **5-4-1**은, 화합물 **5-4-2**를 화합물 **5-2-1** 대신, 피페리딘을 (*R*)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0493]

단계 6. **5-4-1** (57 mg, 0.111 mmol)을 다이클로로메탄 3 mL에 얼음조에서 냉각하면서 용해하고, 트리플루오로아세트산 1 mL을 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 교반하였다. Na₂CO₃ 포화 용액 50 mL을 첨가한 다음 생성물을 다이클로로메탄으로 추출하였다 (3x30 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행균 후, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 BCD-CDK8-5-4를 실리카 겔에서 용리체로서 다이클로로메탄-메탄올 (97:3)을 이용한 컬럼

크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 30 mg (71%).

[0494] 실시예 34. 화합물 BCD-CDK8-5-4i의 제조 방법.

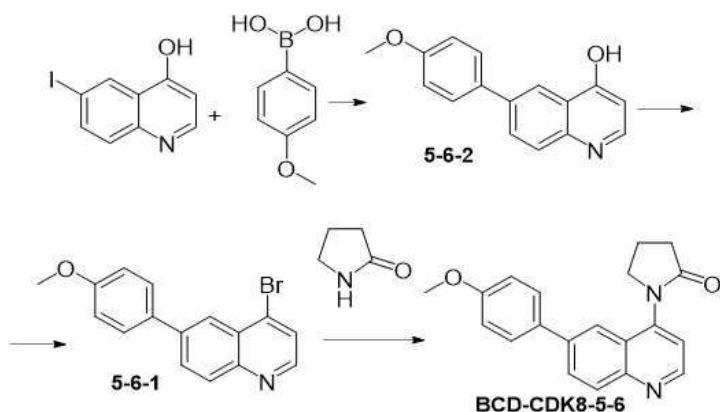


[0495]

[0496] 단계 1. 화합물 5-4i-1은, 화합물 5-4-3을 화합물 5-2-2 대신, 피페리딘을 화합물 (R)-3-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 5-2i-1 (실시예 30, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0497] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-5-4i는, 화합물 5-4i-1을 화합물 5-4-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-4 (실시예 33, 단계 6)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0498] 실시예 35. 화합물 BCD-CDK8-5-6의 제조 방법.



[0499]

[0500] 단계 1. 화합물 5-6-2는, 4-하이드록시-6-요오도퀴놀린을 화합물 5-2-4 대신, 4-메톡시페닐보론산을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0501] 단계 2. 화합물 5-6-1은, 화합물 5-6-2를 4-하이드록시-6-요오도퀴놀린 대신 사용해, 화합물 5-2-4 (실시예 29, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0502] 단계 3. 팔라듐 (II) 아세테이트 (4 mg, 5 mol%)를, 1,4-다이옥산 5 mL 중의 5-6-1 (100 mg, 0.318 mmol), 2-피롤리돈 (54 mg, 0.637 mmol), BINAP (20 mg, 10 mol%) 및 Cs₂CO₃ (259 mg, 0.796 mmol) 현탁액에 불활성 대기 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물 50 mL을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x30 mL). 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행군 후, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 BCD-CDK8-5-6을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (98:2)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 수율: 76 mg (75%).

[0503] 실시예 36. 화합물 BCD-CDK8-5-7의 제조 방법.

[0504]

[0505] 화합물 BCD-CDK8-5-7은, (S)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드를 (R)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

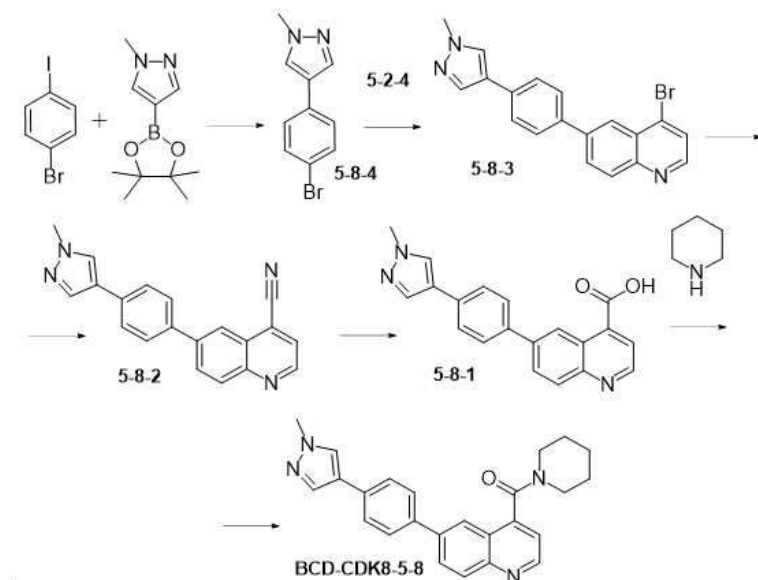
[0506] 실시예 37. 화합물 BCD-CDK8-5-7i의 제조 방법.

[0507]

[0508] 단계 1. 화합물 5-7i-1은, (S)-3-(*tert*-부틸다이페닐실릴옥시) 피롤리딘 (WO 2014/029983에 기술된 바와 같이 제조)을 (R)-3-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시) 피롤리딘 대신 사용해, 화합물 5-2i-1 (실시예 30, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0509] 단계 2. 5-7i-1 (150 mg, 0.250 mmol)을 다이클로로메탄 2 mL에 용해하고, 냉각하에 1,4-다이옥산 중의 4M HCl 용액 4 mL을 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 반응이 끝나면, 메탄올 중의 7M NH₃ 용액 0.25 mL을 교반하에 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 생성물 BCD-CDK8-5-7을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-NH₃/메탄올 (7M) (15:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 수율: 70 mg (78%).

[0510] 실시예 38. 화합물 BCD-CDK8-5-8의 제조 방법.



[0511]

[0512] 단계 1. 화합물 5-8-4는, 1-브로모-4-요오도벤젠을 화합물 5-2-4 대신, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥소보롤란-2-일)-1H-피라졸을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

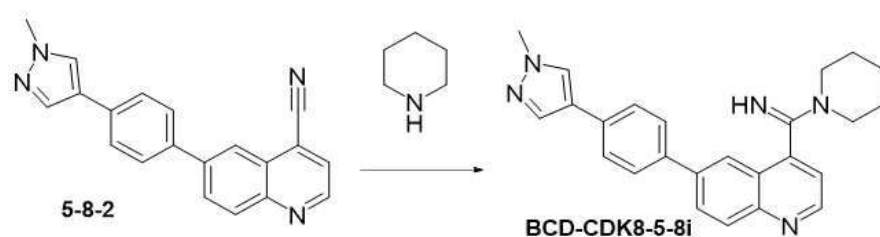
[0513] 단계 2. 화합물 5-8-3은, 화합물 5-8-4를 화합물 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0514] 단계 3. 화합물 5-8-2는, 화합물 5-8-3을 화합물 5-2-3 대신 사용해, 화합물 5-2-2 (실시예 29, 단계 3)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0515] 단계 4. 화합물 5-8-1은, 화합물 5-3-2를 화합물 5-2-2 대신 사용해, 화합물 5-2-1 (실시예 29, 단계 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0516] 단계 5: 화합물 BCD-CDK8-5-8은, 화합물 5-8-1을 화합물 5-2-1 대신, 피페리딘을 (R)-3 하이드록시피롤리딘 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

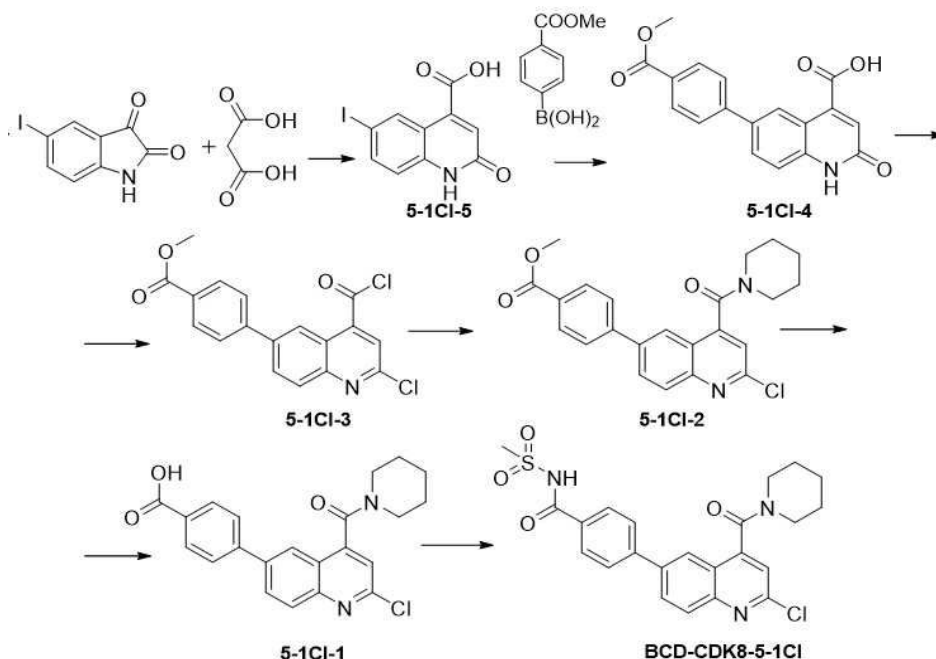
[0517] 실시예 39. 화합물 BCD-CDK8-5-8i의 제조 방법.



[0518]

[0519] 화합물 BCD-CDK8-5-8i는, 화합물 5-8-2를 화합물 5-2-2 대신, 피페리딘을 (R)-3-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 5-2i-1 (실시예 30, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0520] 실시예 40. 화합물 BCD-CDK8-5-1Cl의 제조 방법.



[0521]

[0522] 단계 1. 5-요오도이사틴 (2.00 g, 7.32 mmol), 말론산 (838 mg, 8.06 mmol) 및 소듐 아세테이트 (751 mg, 9.16 mmol)를 아세트산 15 mL 중에서 10시간 환류하였다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 에탄올 및 아세톤으로 행구었다. 생성물 5-1Cl-5를 암회색 분말로서 수득하였다. 수율: 1.35 g (58%).

[0523] 단계 2. 화합물 5-1Cl-4는, 화합물 5-1Cl-5를 5-2-4 대신, 4-메톡시카르보닐페닐보론산을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

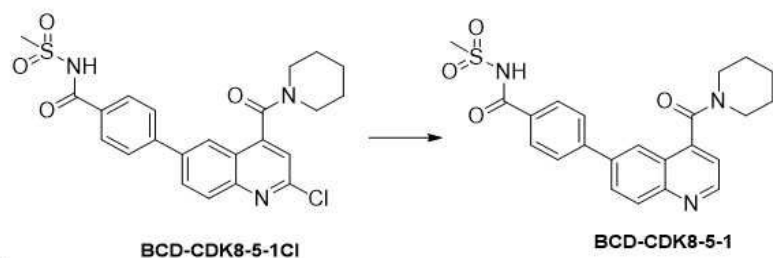
[0524] 단계 3. SOCl₂ (5 mL, 68.9 mmol)를 5-1Cl-4 (1.21 g, 3.73 mmol)에 0-5°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 1.5시간 인큐베이션하였다. 휘발성 성분을 감압 증발시켰다. 생성물 5-1Cl-3을 갈색 분말로 수득하고, 이를 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 수율: 1.34 g (100%).

[0525] 단계 4. 드라이 다이클로로메탄 10 mL 중의 5-1Cl-3 (1.34 g, 3.73 mmol) 현탁액을, 드라이 다이클로로메탄 10 mL 중의 피페리딘 (1.11 g, 13.1 mmol) 및 트리에틸아민 (5.21 mL, 37.3 mmol) 용액에, 교반하면서 0-5°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 이를 농축한 후, 생성물 5-1Cl-2를 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (3:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 457 mg (30%).

[0526] 단계 5: 화합물 5-1Cl-1은, 화합물 5-1Cl-2를 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0527] 단계 6. 화합물 BCD-CDK8-5-1Cl은, 5-1Cl-1을 BCD-CDK8-1-6a 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-1 (실시예 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0528] 실시예 41. 화합물 BCD-CDK8-5-1의 제조 방법.

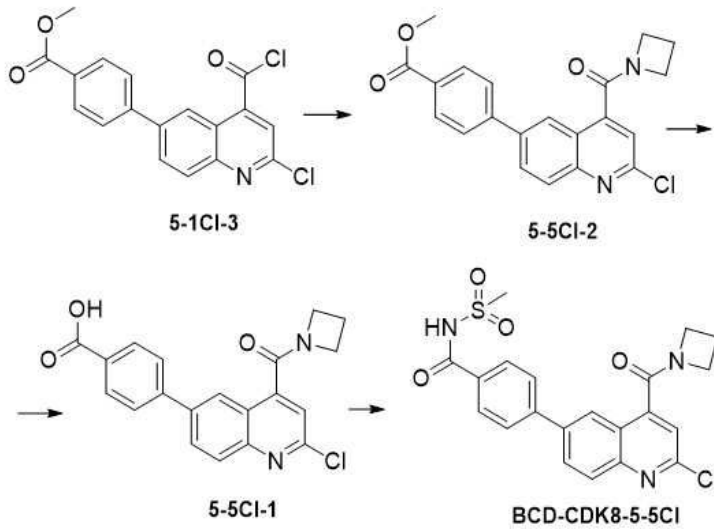


[0529]

[0530] 메탄올 5 mL 중의 BCD-CDK8-5-1Cl (127 mg, 0.27 mmol), 트리에틸아민 (0.075 mL, 0.54 mmol) 및 Pd/C (20 mg) 혼합물을 수소 8 atm 하에 3시간 동안 교반하였다. 농축한 후, 생성물을 분취용 크로마토그래피에 의해 백색 분

말로서 분리하였다. 수율: 100 mg (85%).

[0531] 실시예 42. 화합물 BCD-CDK8-5-5Cl의 제조 방법.



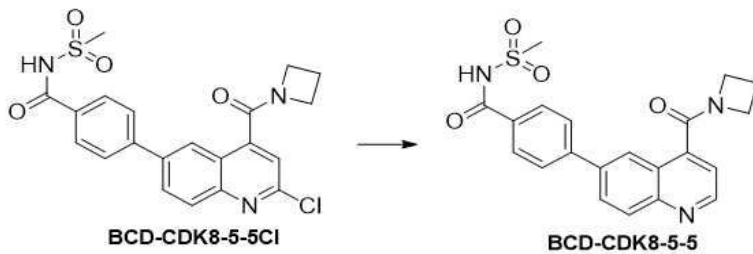
[0532]

[0533] 단계 1. 화합물 5-5Cl-2는, 아제티딘 하이드로클로라이드를 피페리딘 대신 사용해, 5-1Cl-2 (실시예 40, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0534] 단계 2. 화합물 5-5Cl-1은, 화합물 5-5Cl-2를 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0535] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-5-5Cl은, 5-5Cl-1을 BCD-CDK8-1-6a 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-1-1 (실시예 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

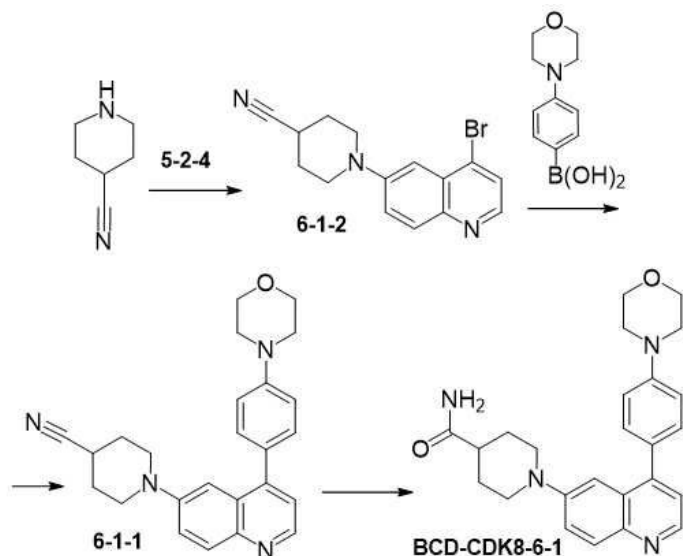
[0536] 실시예 43. 화합물 BCD-CDK8-5-5의 제조 방법.



[0537]

[0538] 화합물 BCD-CDK8-5-5는, BCD-CDK8-5-5Cl을 BCD-CDK8-5-1Cl 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-1 (실시예 41)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0539] 실시예 44. 화합물 BCD-CDK8-6-1의 제조 방법.



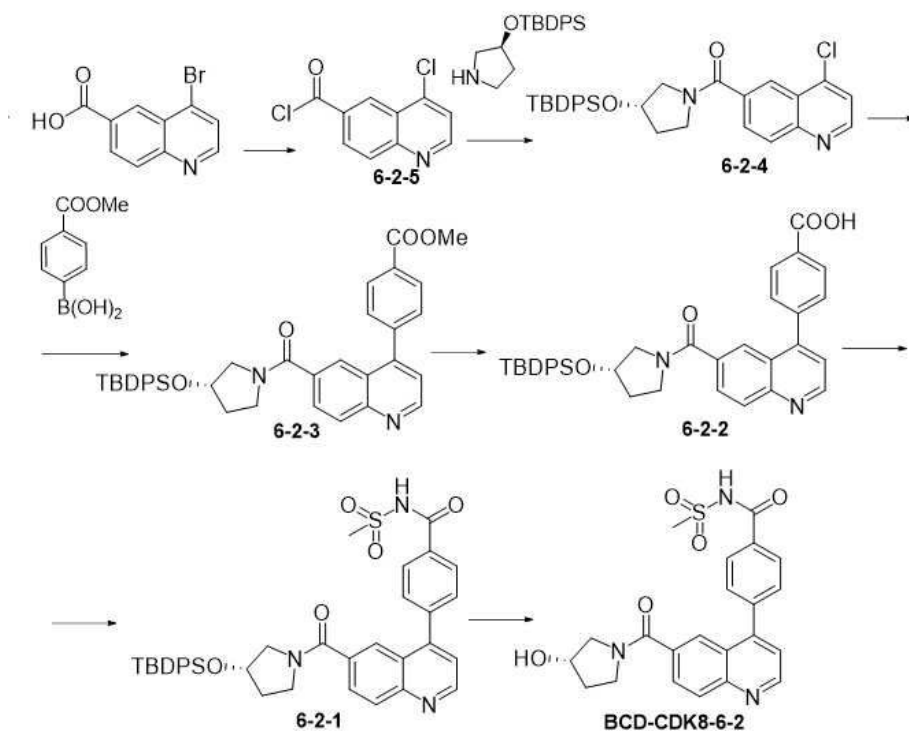
[0540]

[0541] 단계 1. 화합물 6-1-2는, 화합물 5-2-4를 화합물 5-6-1 대신, 피페리딘-4-카르보니트릴을 2-피롤리돈 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-6 (실시예 35, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0542] 단계 2. 화합물 6-1-1은, 화합물 6-1-2를 화합물 5-2-4 대신, 4-모르폴리노페닐보론산을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0543] 단계 3. 6-1-1 (101 mg, 0.253 mmol)을 80 wt % H₂SO₄ 2 mL에 용해하고, 48시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그런 후, 반응 혼합물을 물 50 mL에 부은 다음, Na₂CO₃ 포화 용액을 첨가하여 pH 8로 만들고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x50 mL). 추출물을 조합하여 NaCl 포화 용액으로 행군 후 Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 BCD-CDK8-6-1을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (97:3)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색-오렌지색 분말로서 분리하였다. 수율: 61 mg (57%).

[0544] 실시예 45. 화합물 BCD-CDK8-6-2의 제조 방법.



[0545]

[0546] 단계 1. SOCl_2 (5 mL, 68.5 mmol)를 4-브로모퀴놀린-6-카르복시산 (530 mg, 2.11 mmol)에 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 인큐베이션하였다. 그런 후, 휘발성 물질을 감압 증발시켰다. 생성물 6-2-5를 베이지색 분말로서 수득하였으며, 다음 단계에 추가적인 정제없이 사용하였다. 수율: 476 mg (100%).

[0547] 단계 2. 드라이 다이클로로메탄 4 mL 중의 6-2-5 (476 mg, 2.11 mmol) 현탁액을, 드라이 다이클로로메탄 10 mL 중의 (S)-3- (tert-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 (755 mg, 2.32 mmol) 및 트리에틸아민 (0.881 mL, 6.33 mmol) 용액에 교반하에 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 농축 후, 생성물 6-2-4를 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트-다이클로로메탄 (3:2:2)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 850 mg (72%).

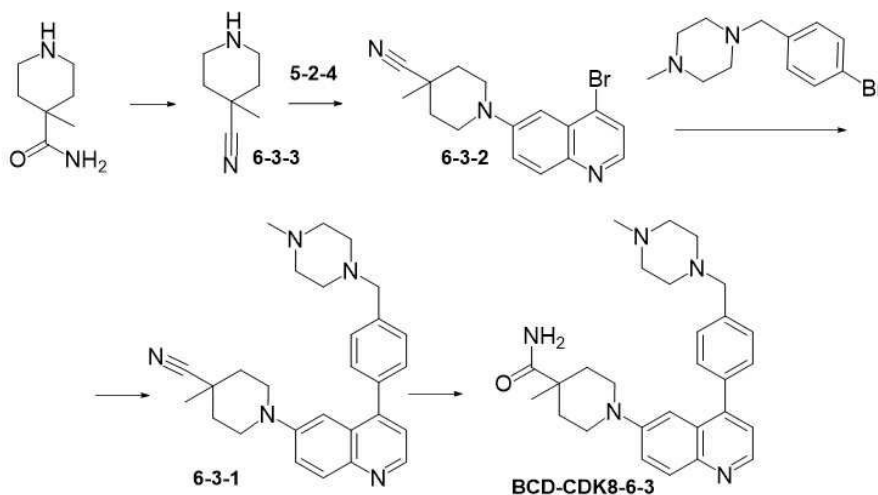
[0548] 단계 3. 화합물 6-2-3은, 화합물 6-2-4를 화합물 5-2-4 대신, 4-메톡시카르보닐페닐보론산을 4-(다이메틸아미노)페닐보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0549] 단계 4. 물 6 mL 중의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (96 mg, 2.28 mmol) 용액을, 메탄올 12 mL 중의 6-2-3 (934 mg, 1.52 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류한 다음, 메탄올을 증발시키고, 0.1M HCl 용액을 첨가하여 pH4로 만들었다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 물로 헹군 후, 생성물 6-2-2를 회색 분말로서 수득하였다. 수율: 795 mg (87%).

[0550] 단계 5: EDC·HCl (128 mg, 0.67 mmol)을, 다이클로로메탄 5 mL 중의 6-2-2 (350 mg, 0.58 mmol), 메탄설포아미드 (66 mg, 0.70 mmol) 및 DMAP (11 mg, 0.09 mmol) 용액에 교반하 얼음조에서 냉각하면서 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그런 후, 용매를 증발시키고, 생성물 6-2-1을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (94:6)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 90 mg (23%).

[0551] 단계 6. 화합물 BCD-CDK8-6-2는, 화합물 6-2-1을 5-7i-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-7i (실시예 37, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0552] 실시예 46. 화합물 BCD-CDK8-6-3의 제조 방법.



[0553]

[0554] 단계 1. SOCl_2 (1.22 mL, 16.6 mmol)를 4-메틸피페리딘-4-카르복사미드 (786 mg, 5.54 mmol)에 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 10시간 인큐베이션하였다. 용매를 증발시키고, 메탄올 중의 7M NH_3 용액을 잔사에 0-5℃에서 첨가하였다. 농축 후, 생성물 6-3-3을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄- NH_3 / 메탄올 (7M) (99:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 액체로서 분리하였다. 수율: 433 mg (63%).

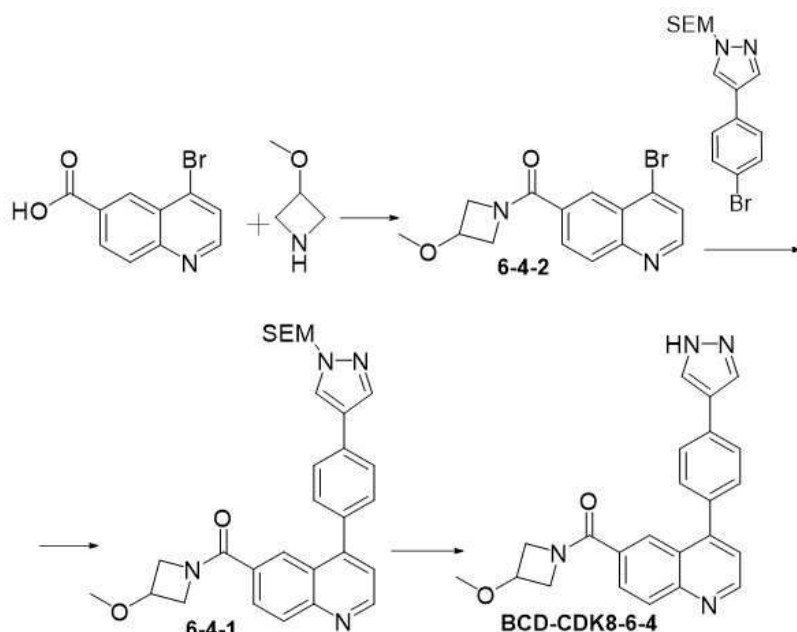
[0555] 단계 2. 화합물 6-3-2는, 화합물 5-2-4를 화합물 5-6-1 대신, 6-3-3을 2-피롤리돈 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-6 (실시예 35, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0556] 단계 3. 화합물 6-3-1은, 화합물 6-3-2를 화합물 5-2-4 대신, 1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-메틸피페라진을 화합물

5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0557] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-6-3은, 화합물 6-3-1을 화합물 6-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-6-1 (실시예 44, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0558] 실시예 47. 화합물 BCD-CDK8-6-4의 제조 방법.



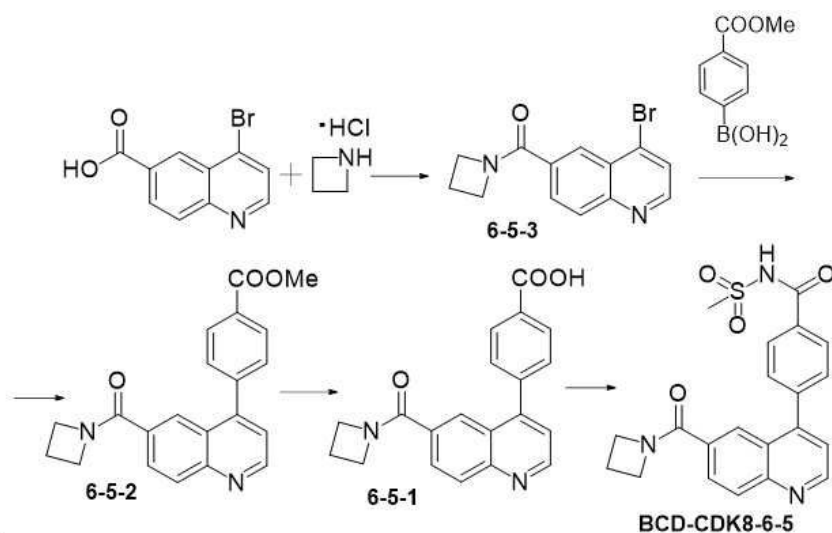
[0559]

[0560] 단계 1. 화합물 6-4-2는, 4-브로모퀴놀린-6-카르복시산을 화합물 5-2-1 대신, 3-메톡시아제티딘을 (*R*)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0561] 단계 2. 화합물 6-4-1은, 화합물 6-4-2를 화합물 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0562] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-6-4는, 화합물 6-4-1을 화합물 5-4-1 대신 사용해, BCD-CDK8-5-4 (실시예 33, 단계 6)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0563] 실시예 48. 화합물 BCD-CDK8-6-5의 제조 방법.



[0564]

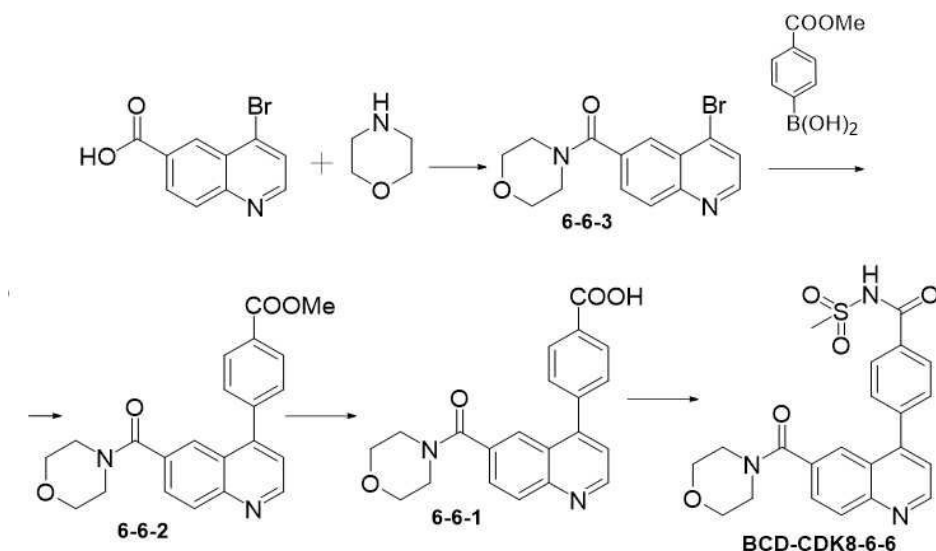
[0565] 단계 1. 화합물 6-5-3은, 4-브로모퀴놀린-6-카르복시산을 화합물 5-2-1 대신, 아제티딘 하이드로클로라이드를 (*R*)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0566] 단계 2. 화합물 6-5-2는, 화합물 6-5-3을 화합물 5-2-4 대신, (4-메톡시카르보닐페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시에 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0567] 단계 3. 화합물 6-5-1은, 화합물 6-5-2를 화합물 6-2-3 대신 사용해, 화합물 6-2-2 (실시에 45, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0568] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-6-5는, 화합물 6-5-1을 화합물 6-2-2 대신 사용해, 화합물 6-2-1 (실시에 45, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0569] 실시예 49. 화합물 BCD-CDK8-6-6의 제조 방법.



[0570]

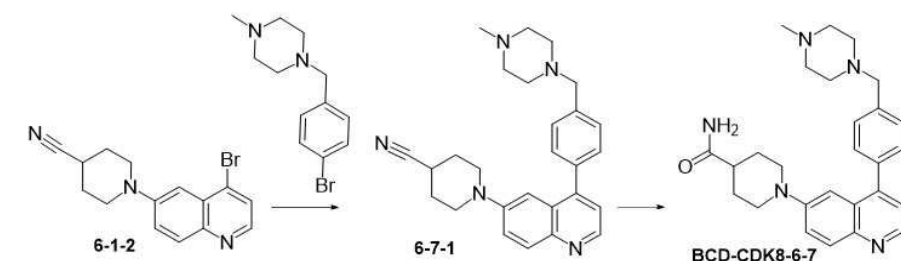
[0571] 단계 1. 화합물 6-6-3은, 4-브로모퀴놀린-6-카르복시산을 화합물 5-2-1 대신, 모르폴린을 (R)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시에 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0572] 단계 2. 화합물 6-6-2는, 화합물 6-6-3을 화합물 5-2-4 대신, (4-메톡시카르보닐페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시에 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0573] 단계 3. 화합물 6-6-1은, 화합물 6-6-2를 화합물 6-2-3 대신 사용해, 화합물 6-2-2 (실시에 45, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0574] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-6-6은, 화합물 6-6-1을 화합물 6-2-2 대신 사용해, 화합물 6-2-1 (실시에 45, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0575] 실시예 50. 화합물 BCD-CDK8-6-7의 제조 방법.

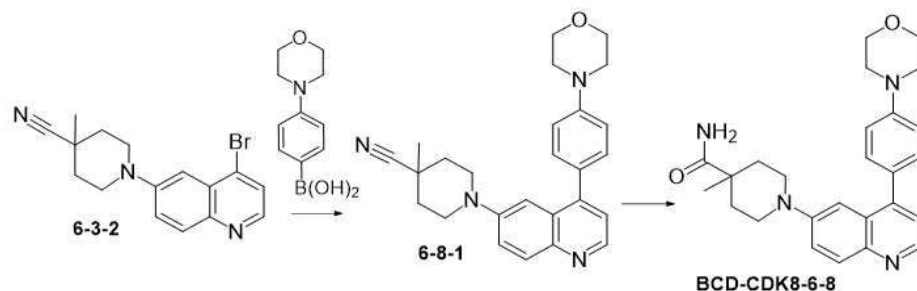


[0576]

[0577] 단계 1. 화합물 6-7-1은, 화합물 6-1-2를 화합물 5-2-4 대신, 1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-메틸피페라진을 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시에 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0578] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-6-7은, 화합물 6-7-1을 화합물 6-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-6-1 (실시에 44, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0579] 실시예 51. 화합물 BCD-CDK8-6-8의 제조 방법.

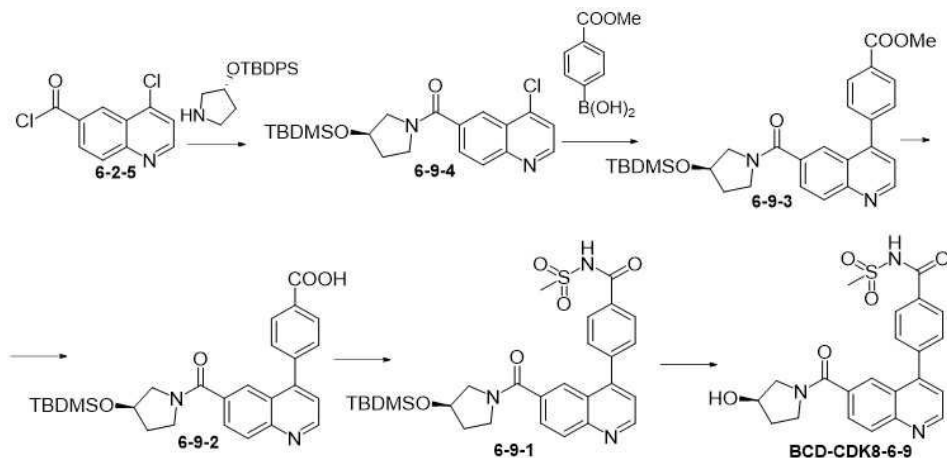


[0580]

[0581] 단계 1. 화합물 6-8-1은, 화합물 6-3-2를 화합물 5-2-4 대신, 4-모르폴리노페닐보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0582] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-6-8은, 화합물 6-8-1을 화합물 6-1-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-6-1 (실시예 44, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0583] 실시예 52. 화합물 BCD-CDK8-6-9의 제조 방법.



[0584]

[0585] 단계 1. 화합물 6-9-4는, (R)-3-(tert-부틸다이메틸실릴옥시) 피롤리딘을 (S)-3-(tert-부틸다이페닐실릴옥시) 피롤리딘 대신 사용해, 화합물 6-2-4 (실시예 45, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

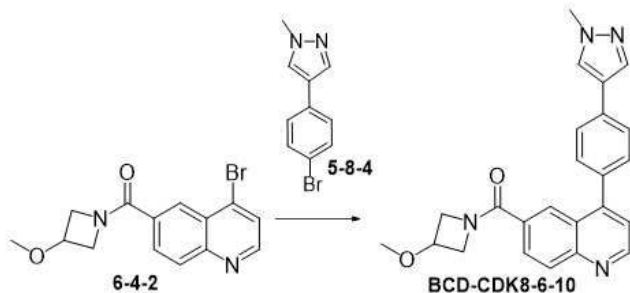
[0586] 단계 2. 화합물 6-9-3은, 화합물 6-9-4를 화합물 5-2-4 대신, (4-메톡시카르보닐페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0587] 단계 3. 화합물 6-9-2는, 화합물 6-9-3을 화합물 6-2-3 대신 사용해, 화합물 6-2-2 (실시예 45, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0588] 단계 4. 화합물 6-9-1은, 화합물 6-9-2를 화합물 6-2-2 대신 사용해, 화합물 6-2-1 (실시예 45, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0589] 단계 5: 화합물 BCD-CDK8-6-9는, 화합물 6-9-1을 화합물 5-2i-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2i (실시예 30, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

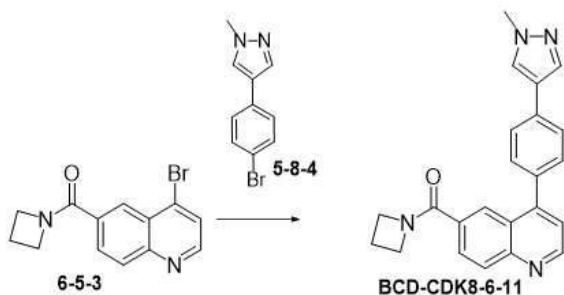
[0590] 실시예 53. 화합물 BCD-CDK8-6-10의 제조 방법.



[0591]

[0592] 화합물 BCD-CDK8-6-10은, 화합물 6-4-2를 화합물 5-2-4 대신, 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

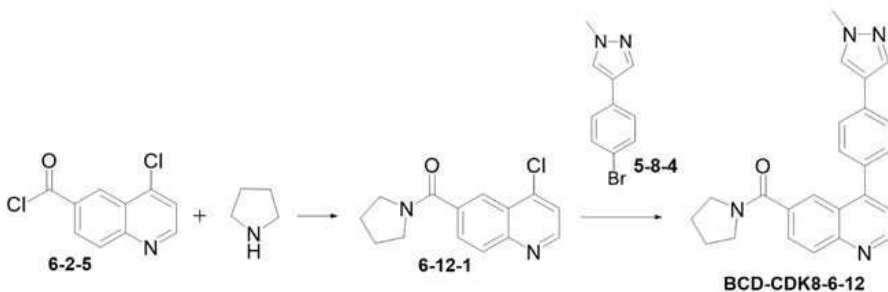
[0593] 실시예 54. 화합물 BCD-CDK8-6-11의 제조 방법.



[0594]

[0595] 화합물 BCD-CDK8-6-11은, 화합물 6-5-3을 화합물 5-2-4 대신, 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0596] 실시예 55. 화합물 BCD-CDK8-6-12의 제조 방법.

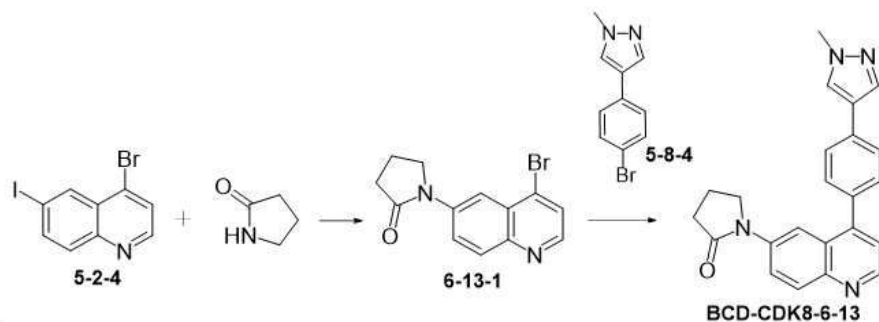


[0597]

[0598] 단계 1. 화합물 6-12-1은, 피롤리딘을 (S)-3- (tert-부틸다이페닐실릴옥시) 피롤리딘 대신 사용해, 화합물 6-2-4 (실시예 45, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0599] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-6-12는, 화합물 6-12-1을 화합물 5-2-4 대신, 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0600] 실시예 56. 화합물 BCD-CDK8-6-13의 제조 방법.

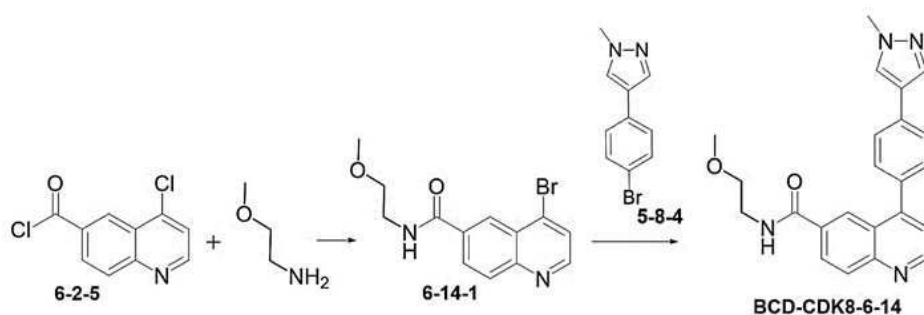


[0601]

[0602] 단계 1. 화합물 6-13-1은, 화합물 5-2-4를 화합물 5-6-1 대신 사용해, BCD-CDK8-5-6 (실시예 35, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0603] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-6-13은, 화합물 6-13-1을 화합물 5-2-4 대신, 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0604] 실시예 57. 화합물 BCD-CDK8-6-14의 제조 방법.

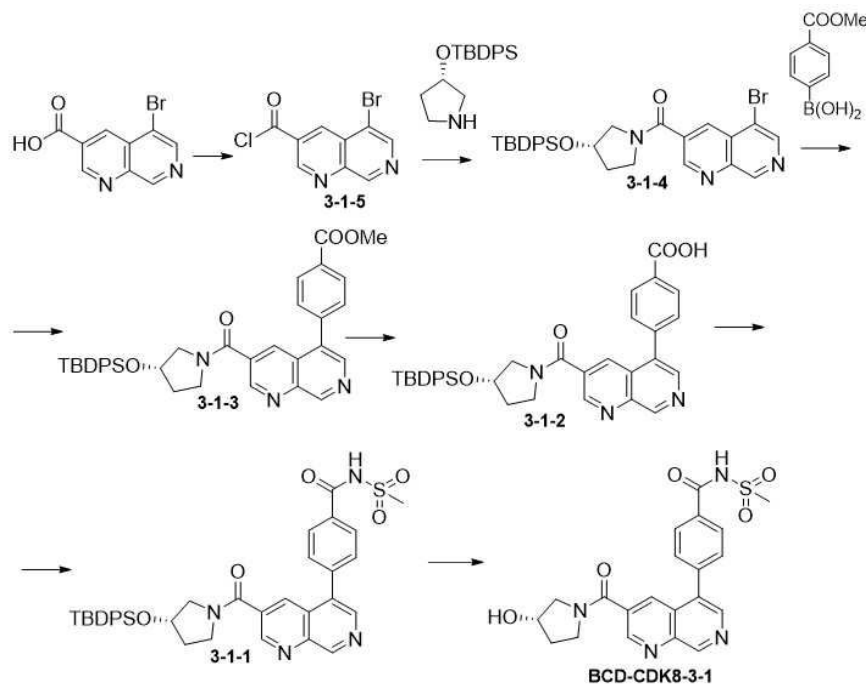


[0605]

[0606] 단계 1. 화합물 6-14-1은, 2-메톡시에틸아민을 (S)-3-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 6-2-4 (실시예 45, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0607] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-6-14는, 화합물 6-14-1을 화합물 5-2-4 대신, 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0608] 실시예 58. 화합물 BCD-CDK8-3-1의 제조 방법.



[0609]

[0610] 단계 1. SOCl_2 (5 mL, 60 mmol) 및 DMF 1방울을 5-브로모-1,7-나프티리딘-3-카르복시산 (1.00 g, 3.95 mmol) (WO 2015/014768에 기술된 바와 같이 제조)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 환류한 후, 휘발성 화합물을 감압 증발시켰다. MTBE 5 mL을 잔사에 첨가하고, 이를 농축한 다음 잔류물을 회전 증발기에서 진공 조건하에 건조하였다. 노란색-녹색 분말로서 분리된 반응 생성물 3-1-5는 추가적인 정제없이 사용하였다. 수율: 1.04 g (97%).

[0611] 단계 2. 다이클로로메탄 15 mL 중의 신선하게 준비한 3-1-5 (400 mg, 1.47 mmol), 트리에틸아민 (0.411 mL, 2.95 mmol) 용액을, 다이클로로메탄 20 mL 중의 (S)-3-(*tert*-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 (959mg, 2.94 mmol), 트리에틸아민 (1.234 mL, 8.84 mmol) 용액에, 질소하, -5°C 에서 점적 첨가하였다. 제조된 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 반응물을 1M HCl 용액으로 행구고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 분리하여, NaCl 포화 용액으로 행군 후, Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 생성물 3-1-4를 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (98:2)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 644 mg (78%).

[0612] 단계 3. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (66 mg, 0.057 mmol)를, 1,4-다이옥산-물 혼합물 (1:1) 20 mL 중의 3-1-4 (644 mg, 1.15 mmol), (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 (248 mg, 1.37 mmol), Cs_2CO_3 (749 mg, 2.23 mmol) 용액에 질소하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 70°C 에서 가열하였다. 반응물을 진공 농축하였다. 생성물 3-1-3을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (98:2)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 410 mg (58%).

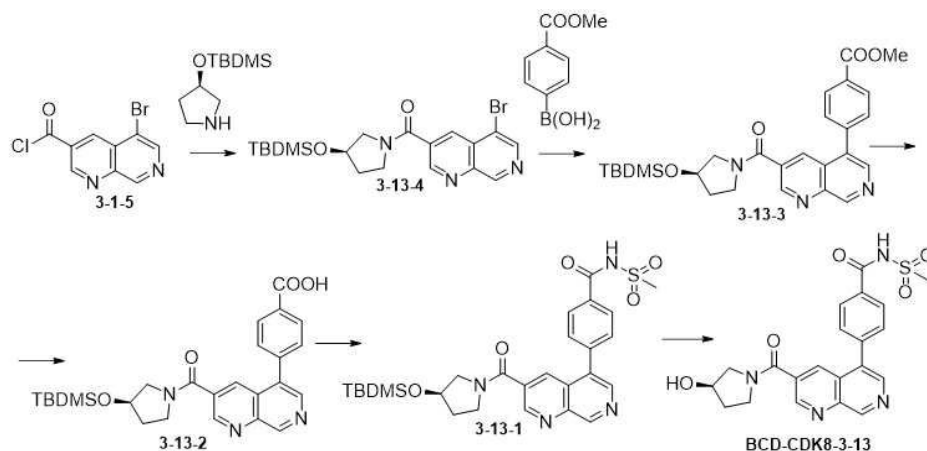
[0613] 단계 4. 물 5 mL 중의 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42 mg, 1.00 mmol) 용액을, 메탄올 10 mL 중의 3-1-3 (410 mg, 0.67 mmol) 용액에 점적 첨가하였다. 제조된 혼합물을 8시간 교반하였다. 그런 후, 1M HCl 용액을 첨가하여 pH 4로 만들었다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 물로 행군 후 (3×20 mL), 중량이 일정해질 때까지 건조시켜 생성물 3-1-2를 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 360 mg (87%).

[0614] 단계 5: EDC·HCl (91 mg, 0.473 mmol)을, 다이클로로메탄 15 mL 중의 3-1-2 (219 mg, 0.364 mmol), 메탄설포아미드 (42 mg, 0.437 mmol) 및 DMAP (7 mg, 0.05 mmol) 용액에, 질소 분위기하 실온에서 첨가하였다. 제조된 혼합물을 24시간 교반하였다. 생성물 3-1-1을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (9:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 101 mg (41%).

[0615] 단계 6. 다이에틸 에테르 중의 4M HCl 용액 4 mL을, 다이클로로메탄 10 mL 중의 3-1-1 (94 mg, 0.138 mmol) 용액에 점적 첨가하였다. 2일 후, 반응 혼합물을 여과하고, 다이에틸 에테르로 세척하였다 (2×20 mL). 생성물

BCD-CDK8-3-1을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (9:1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 59 mg (96%).

실시예 59. 화합물 BCD-CDK8-3-13의 제조 방법.



단계 1. 화합물 3-13-4는, (R)-3-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)피롤리딘을 (S)-3-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 3-1-4 (실시예 58, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

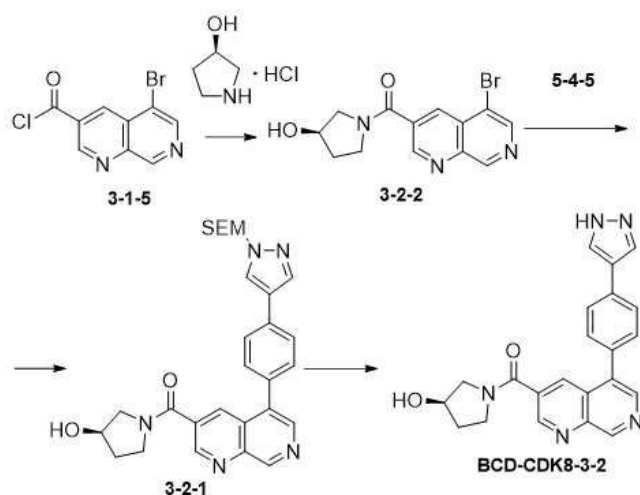
단계 2. 화합물 3-13-3은, 3-13-4를 3-1-4 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 3. 화합물 3-13-2는, 3-13-3을 3-1-3 대신 사용해, 화합물 3-1-2 (실시예 58, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 4. 화합물 3-13-1은, 3-13-2를 3-1-2 대신 사용해, 화합물 3-1-1 (실시예 58, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 5: 화합물 BCD-CDK8-3-13은, 3-13-1을 3-1-1 대신 사용해, BCD-CDK8-3-1 (실시예 58, 단계 6)과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 60. 화합물 BCD-CDK8-3-2의 제조 방법.



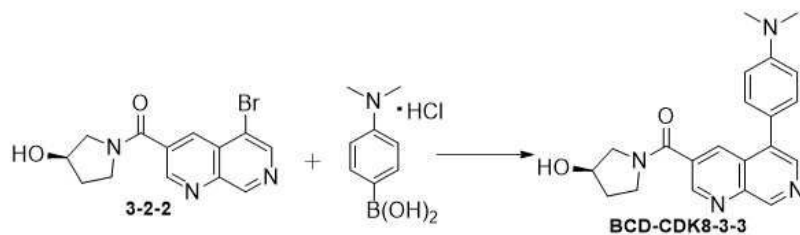
단계 1. 화합물 3-2-2는, (R)-3-하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드를 (S)-3-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 3-1-4 (실시예 58, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 2. 화합물 3-2-1은, 화합물 3-2-2를 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 3. 화합물 BCD-CDK8-3-2는, 3-2-1을 5-4-1 대신 사용해, BCD-CDK8-5-4 (실시예 33, 단계 6)와 유사한 방

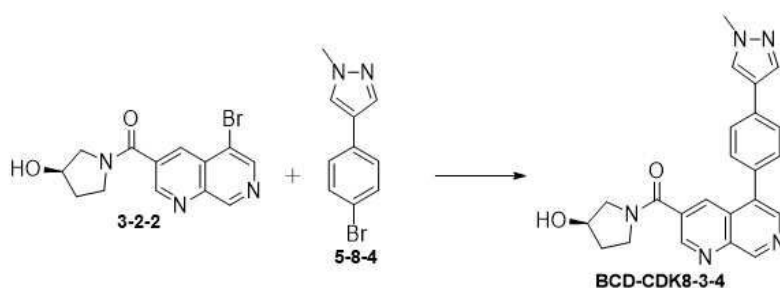
식으로 제조하였다.

실시예 61. 화합물 BCD-CDK8-3-3의 제조 방법.



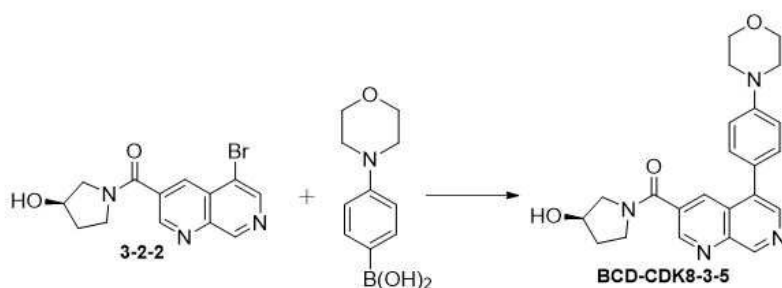
화합물 BCD-CDK8-3-3은, [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드를 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 62. 화합물 BCD-CDK8-3-4의 제조 방법.



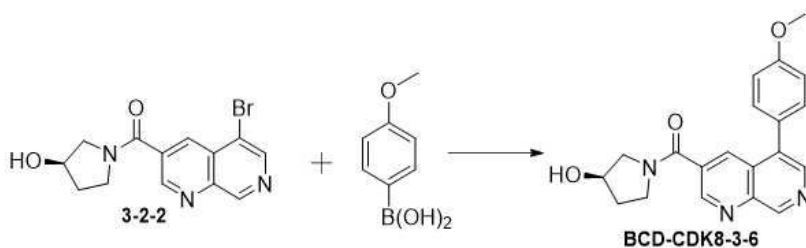
화합물 BCD-CDK8-3-4는, 화합물 5-8-4를 화합물 5-4-5 대신, 화합물 3-2-2를 화합물 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 63. 화합물 BCD-CDK8-3-5의 제조 방법.



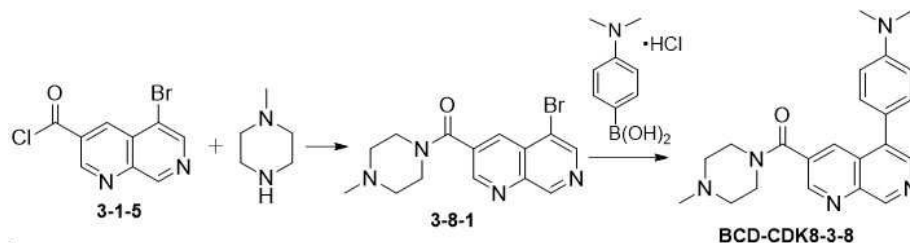
화합물 BCD-CDK8-3-5는, 4-모르폴리노페닐보론산을 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 64. 화합물 BCD-CDK8-3-6의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-3-6은, (4-메톡시페닐)보론산을 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0640] 실시예 65. 화합물 BCD-CDK8-3-8의 제조 방법.

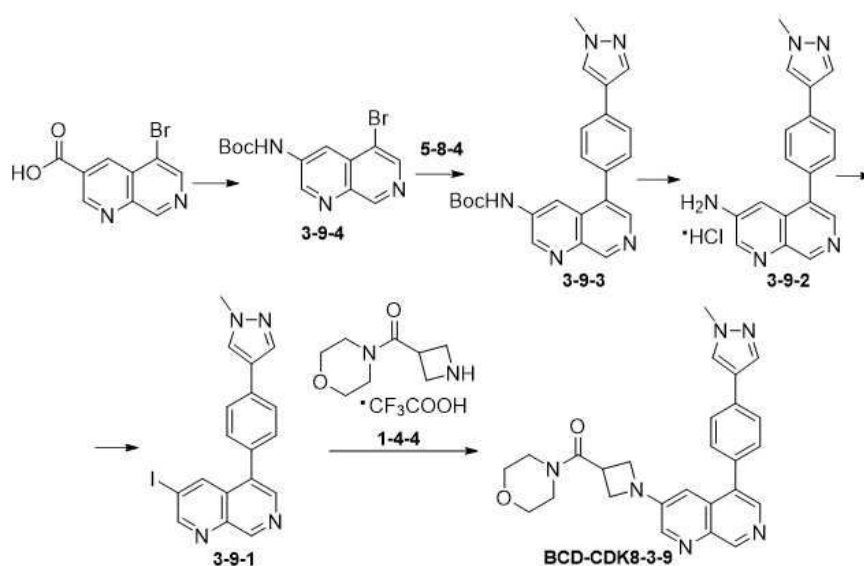


[0641]

[0642] 단계 1. 화합물 3-8-1은, *N*-메틸피페라진을 (S)-3-(*tert*-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 3-1-4 (실시예 58, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0643] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-8은, 화합물 3-8-1을 화합물 3-1-4 대신, [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산을 (4-메톡시카르보닐페닐)보론산 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0644] 실시예 66. 화합물 BCD-CDK8-3-9의 제조 방법.



[0645]

[0646] 단계 1. 5-브로모-1,7-나프티리딘-3-카르복시산 (2.22 g, 8.78 mmol) (WO 2015/014768에 기술된 바와 같이 제조), DPPA (2.27 mL, 10.5 mmol), 트리에틸아민 (1.47 mL, 10.5 mmol)을 무수 *tert*-부탄올 (50 mL)에 현탁하였다. 혼합물을 8시간 환류하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 50 mL에 용해한 다음 물 (2x40 mL), NaHCO₃ 포화 용액 (50 mL) 및 NaCl 포화 용액 (50 mL)으로 행구었다. 유기층을 Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 3-9-4를 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (96:4)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 1.64 g (58%).

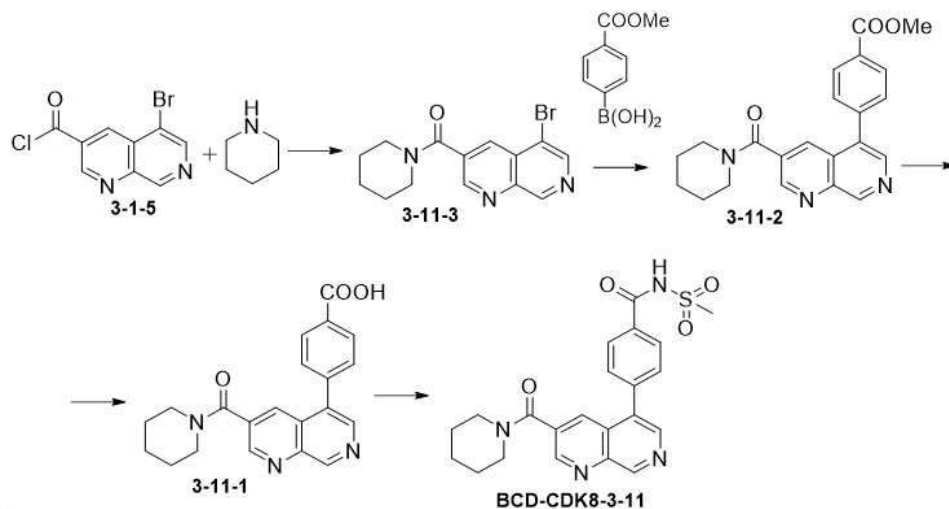
[0647] 단계 2. 화합물 3-9-3은, 화합물 3-9-4를 화합물 5-2-4 대신, 화합물 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0648] 단계 3. 다이에틸 에테르 중의 4M HCl 용액 5 mL을, 다이클로로메탄 10 mL 중의 화합물 3-9-3 (205 mg, 0.51 mmol) 용액에 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 교반하고, 여과한 다음 다이에틸 에테르로 행구하고 중량이 일정해질 때까지 진공 건조하였다. 3-9-2를 수득하였다. 수율: 169 mg (98%).

[0649] 단계 4. H₂O 0.5 mL 중의 NaNO₂ (52 mg, 0.75 mmol) 용액을, 6M HCl 용액 1 mL 중의 화합물 3-9-2 (169 mg, 0.50 mmol) 용액에 -5°C에서 첨가하였다. 1시간 후, H₂O 0.5 mL 중의 KI (415 mg, 2.50 mmol) 용액을 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 80°C로 가열하여, 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 Na₂SO₃ 포화 용액에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x20 mL). 유기층을 조합하여 NaCl 용액으로 행군 후, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 생성물 3-9-1을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (98:2)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 132 mg (64%).

[0650] 단계 5: 화합물 BCD-CDK8-3-9는, 화합물 3-9-1을 화합물 1-1-3 대신, 화합물 1-4-4를 화합물 1-1-2 대신 사용해, 화합물 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0651] 실시예 67. 화합물 BCD-CDK8-3-11의 제조 방법.



[0652]

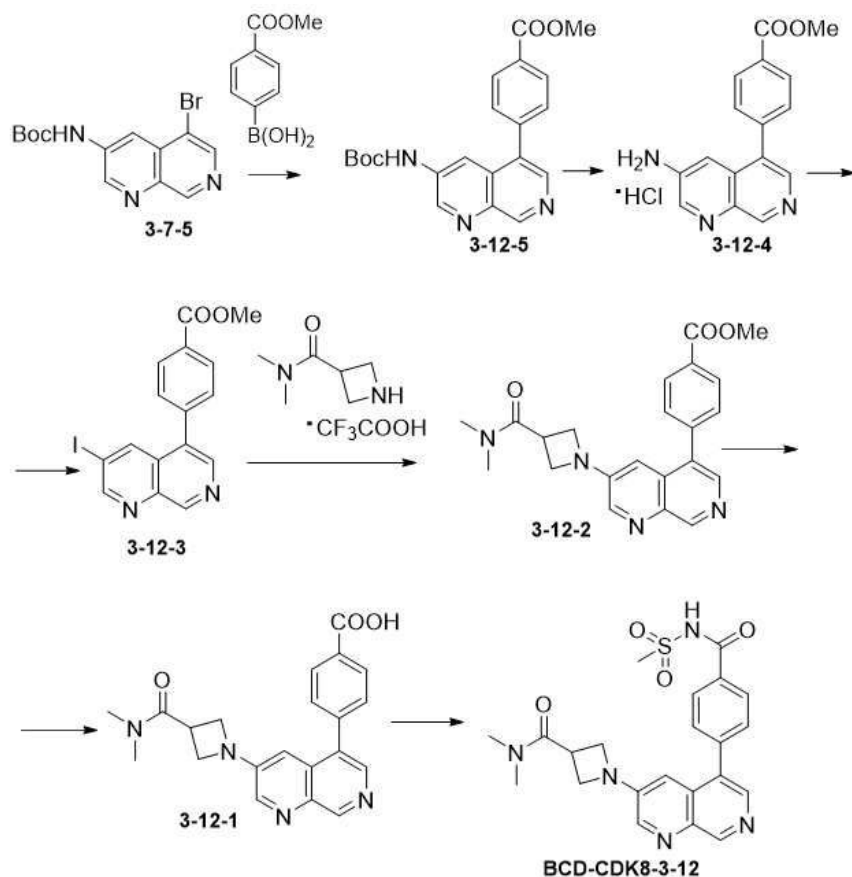
[0653] 단계 1. 화합물 3-11-3은, 피페리딘을 (S)-3-(*tert*-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 3-1-4 (실시예 58, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0654] 단계 2. 화합물 3-11-2는, 화합물 3-11-3을 3-1-4 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0655] 단계 3. 화합물 3-11-1은, 화합물 3-11-2를 3-1-3 대신 사용해, 화합물 3-1-2 (실시예 58, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0656] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-3-11은, 화합물 3-11-1을 3-1-2 대신 사용해, 화합물 3-1-1 (실시예 58, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0657] 실시예 68. 화합물 BCD-CDK8-3-12의 제조 방법.



[0658]

[0659] 단계 1. 화합물 3-12-5는, 화합물 3-7-5를 화합물 3-1-4 대신 사용해, 화합물 3-1-3 (실시예 58, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0660] 단계 2. 화합물 3-12-4는, 화합물 3-12-5를 3-9-3 대신 사용해, 화합물 3-9-2 (실시예 66, 단계 3)와 유사한 방식으로 제조하였다.

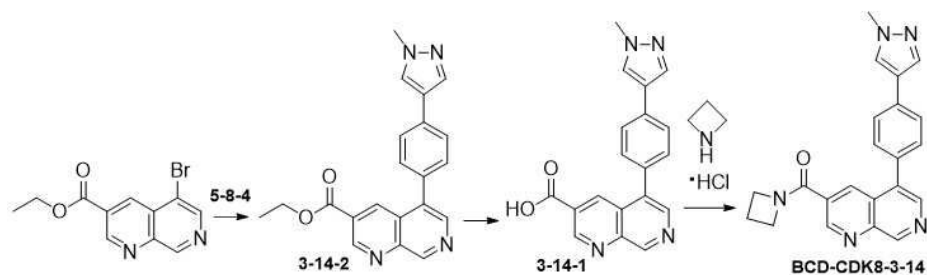
[0661] 단계 3. 화합물 3-12-3은, 화합물 3-12-4를 화합물 3-9-2 대신 사용해, 화합물 3-9-1 (실시예 66, 단계 4)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0662] 단계 4. 화합물 3-12-2는, 화합물 3-12-3을 1-1-3 대신, *N,N*-다이메틸아제티딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산 (*Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (9), 3645-3674, 2010에 기술된 바와 같이 제조)을 화합물 1-1-2 대신 사용해, 화합물 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0663] 단계 5. 화합물 3-12-1은, 화합물 3-12-2를 화합물 3-1-3 대신 사용해, 화합물 3-1-2 (실시예 58, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0664] 단계 6. 화합물 BCD-CDK8-3-12는, 화합물 3-12-1을 화합물 3-1-2 대신 사용해, 화합물 3-1-1 (실시예 58, 단계 5)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0665] 실시예 69. 화합물 BCD-CDK8-3-14의 제조 방법.



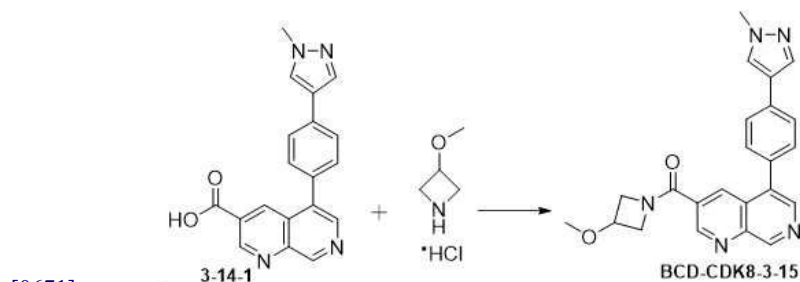
[0666]

[0667] 단계 1. 화합물 3-14-2는, 에틸 5-브로모-1,7-나프티리딘-3-카르복실레이트 (WO 2015/014768에 기술된 바와 같이 제조)를 5-2-4 대신, 화합물 5-8-4를 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0668] 단계 2. 화합물 3-14-1은, 화합물 3-14-2를 3-1-3 대신 사용해, 화합물 3-1-2 (실시예 58, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

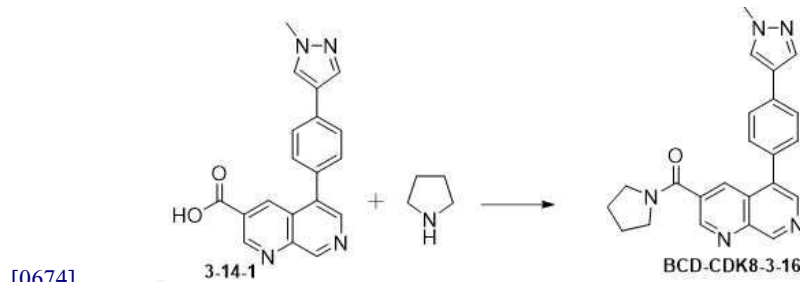
[0669] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-3-14는, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0670] 실시예 70. 화합물 BCD-CDK8-3-15의 제조 방법.



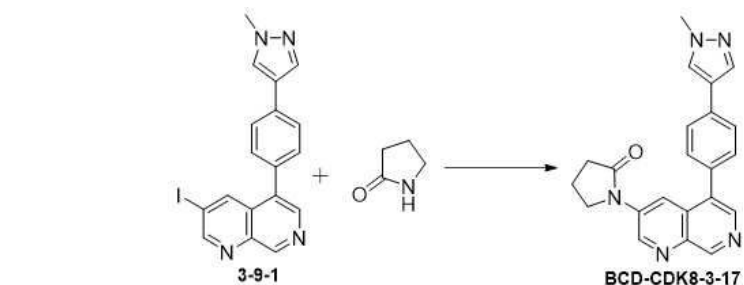
[0672] 화합물 BCD-CDK8-3-15는, 3-메톡시아제티딘 하이드로클로라이드를 아제티딘 하이드로클로라이드 대신, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0673] 실시예 71. 화합물 BCD-CDK8-3-16의 제조 방법.



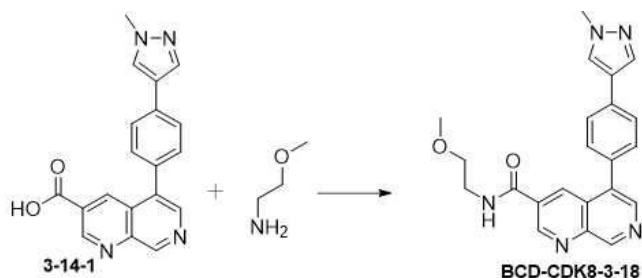
[0675] 화합물 BCD-CDK8-3-16은, 피롤리딘을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0676] 실시예 72. 화합물 BCD-CDK8-3-17의 제조 방법.



[0678] 화합물 BCD-CDK8-3-17은, 3-9-1을 1-1-3 대신, 2-피롤리돈을 1-1-2 대신 사용해, 화합물 1-1-1 (실시예 1, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

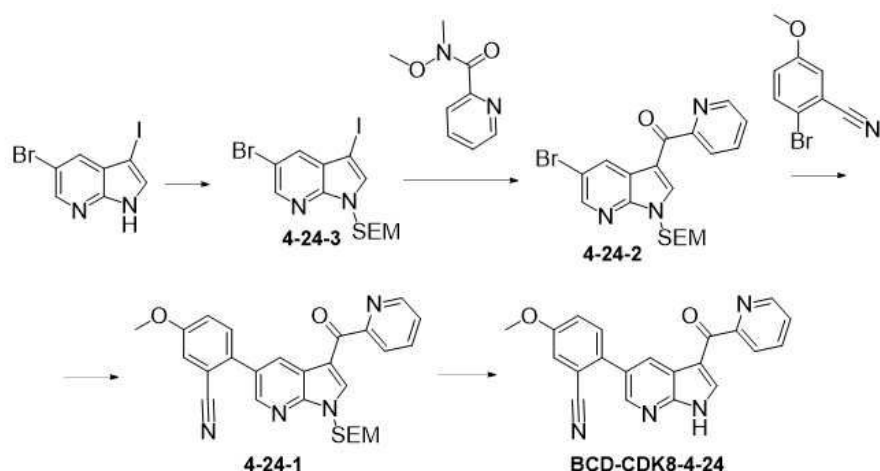
[0679] 실시예 73. 화합물 BCD-CDK8-3-18의 제조 방법.



[0680]

[0681] 화합물 BCD-CDK8-3-18은, 2-메톡시에틸아민을 아세트딘 하이드로클로라이드 대신, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0682] 실시예 74. 화합물 BCD-CDK8-4-24의 제조 방법.



[0683]

[0684] 단계 1. NaH (1.51 g, 63 mmol)를, THF 70 mL 중의 5-브로모-3-요오도-1H-피롤로[2,3]피리딘 (6.78 g, 21 mmol) 용액에 얼음조에서 냉각하면서 첨가하였다. 현탁액을 15분간 교반한 다음, SEMCl (4.1 mL, 23.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 물 250 mL을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 NaCl 포화 용액으로 행구고, MgSO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 4-24-3을 실리카 겔에서 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산 (2:8)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 점성의 연노란색 액체로서 분리하였다. 수율: 9.01 g (95%).

[0685]

단계 2. 드라이 THF 중의 화합물 4-24-3 (3.00 g, 6.50 mmol) 용액을 아르곤으로 탈기한 다음 -77°C로 냉각시켰다. 헥산 (3.1 mL, 7.54 mol) 중의 2.5 M 부틸 리튬 용액을 첨가하여, 동일 온도에서 15분간 혼합하였다. N-메톡시-N-메틸피리딘-2-카르복사미드 (990 mg, 5.90 mmol) (*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 19(16), 4639-4642; 2009에 기술된 바와 같이 제조)를 제조된 용액에 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 NH₄Cl 포화 용액 200 mL로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 4-24-2를 실리카 겔에서 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산 (1:9)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 1.90 g (64%).

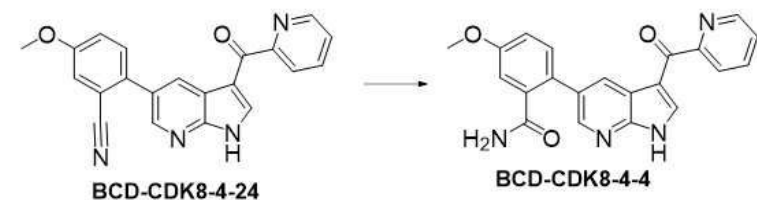
[0686]

단계 3. 비스(피나콜라토)다이보란 (449 mg, 1.77 mmol), 포타슘 아세테이트 (139 mg, 1.41 mmol), X-Phos (112 mg, 0.236 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (26 mg, 0.118 mmol)을, 1,4-다이옥산 1.5 mL에 용해된 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 (250 mg, 1.18 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기하 85°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 화합물 4-24-2 (510 mg, 1.18 mmol), Cs₂CO₃ (1.15 g, 3.54 mmol), Pd (PPh₃)₄ (115 mg, 0.117 mol) 및 물 0.5 mL을 제조된 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 불활성 분위기하 6시간 동안 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물 4-24-1을 실리카 겔에서 용리제로서 아세톤-헥산 (2:8)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로서 분리하

였다. 수율: 414 mg (91%).

[0687] **단계 4.** 트리플루오로아세트산을 다이클로로메탄 1.5 mL 중의 화합물 **4-24-1** (414 mg, 0.85 mmol) 현탁액에 얼음조에서 냉각하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 인큐베이션하였다. 이후, 반응물을 NaHCO_3 포화 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물 **BCD-CDK8-4-24**를 용리제로서 아세톤-헥산 (5:5)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 157 mg (52%).

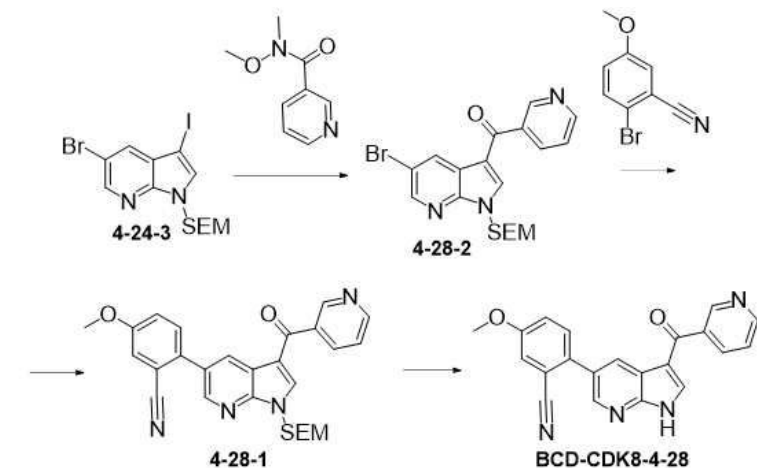
[0688] **실시예 75.** 화합물 **BCD-CDK8-4-4**의 제조 방법.



[0689]

[0690] K_2CO_3 (38 mg, 0.275 mmol) 및 30% H_2O_2 0.25 mL을, DMSO 1 mL 중의 화합물 **BCD-CDK8-4-24** (90 mg, 0.25 mol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 아세톤-헥산 (5:5)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 35 mg (37%).

[0691] **실시예 76.** 화합물 **BCD-CDK8-4-28**의 제조 방법.



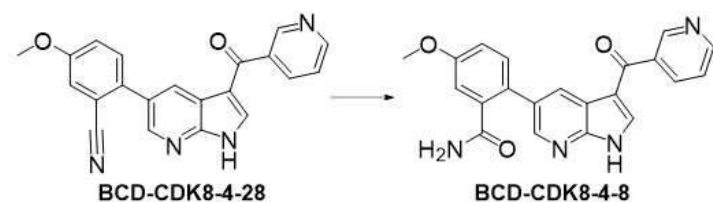
[0692]

[0693] **단계 1.** 화합물 **4-28-2**는, *N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-3-카르복사미드 (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4639-4642, 2009에 기술된 바와 같이 제조)를 *N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-2-카르복사미드 대신 사용해, 화합물 **4-24-2** (실시예 74, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0694] **단계 2.** 화합물 **4-28-1**은, 화합물 **4-28-2**를 화합물 **4-24-2** 대신 사용해, 화합물 **4-24-1** (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0695] **단계 3.** 화합물 **BCD-CDK8-4-28**은, 화합물 **4-28-1**을 화합물 **4-24-1** 대신 사용해, 화합물 **BCD-CDK8-4-24** (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

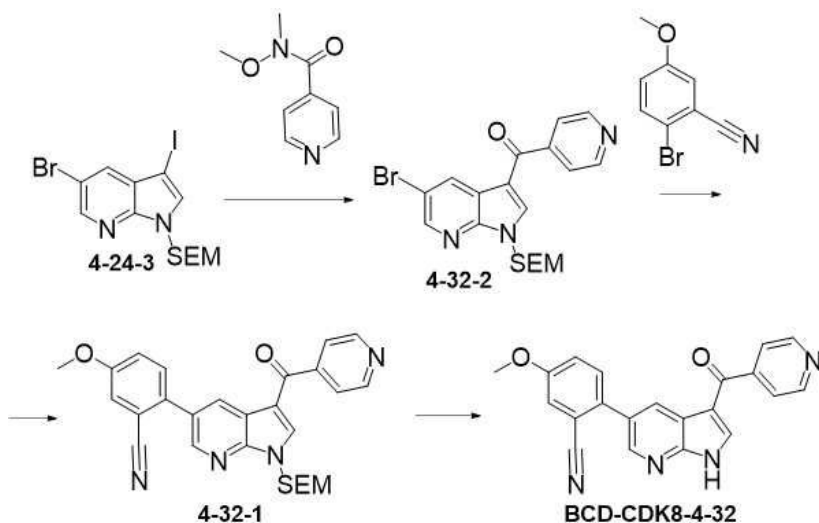
[0696] **실시예 77.** 화합물 **BCD-CDK8-4-8**의 제조 방법.



[0697]

[0698] 화합물 BCD-CDK8-4-8은, 화합물 BCD-CDK8-4-28을 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실시예 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0699] 실시예 78. 화합물 BCD-CDK8-4-32의 제조 방법.



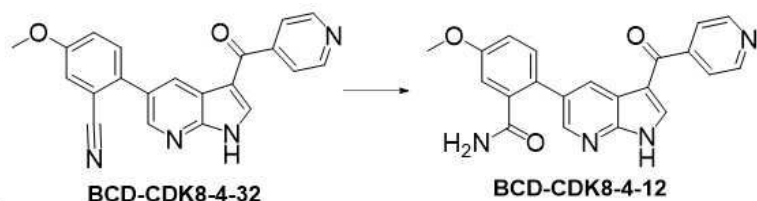
[0700]

[0701] 단계 1. 화합물 4-32-2는, *N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-4-카르복사미드 (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(3), 790-793, 2014에 기술된 바와 같이 제조)를 *N*-메톡시-*N*-메틸피리딘-2-카르복사미드 대신 사용해, 화합물 4-24-2 (실시예 74, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0702] 단계 2. 화합물 4-32-1은, 화합물 4-32-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0703] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-4-32는, 화합물 4-32-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0704] 실시예 79. 화합물 BCD-CDK8-4-12의 제조 방법.



[0705]

[0706] 화합물 BCD-CDK8-4-12는, 화합물 BCD-CDK8-4-32를 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실시예 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0707] 실시예 80. 화합물 BCD-CDK8-4-21의 제조 방법.



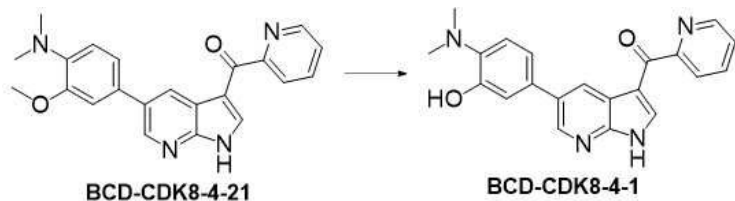
[0708]

[0709] 단계 1. *N*-브로모숙신이미드 (3.71 g, 20.8 mmol)를, 아세트니트릴 50 mL 중의 2-메톡시-*N,N*-다이메틸아닐린 (3.00 g, 19.8 mmol) (*Angewandte Chemie International Edition*, 55(23), 6776-6779, 2016에 기술된 바와 같이 제조) 용액에, 얼음조에서 냉각하면서 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 물 250 mL로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 물, NaCl 용액으로 행구고, MgSO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물은 추가적인 정제없이 사용하였다. 수율: 3.5 g (77%).

[0710] 단계 2. 화합물 4-21-1은, 화합물 4-21-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0711] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-4-21은, 화합물 4-21-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

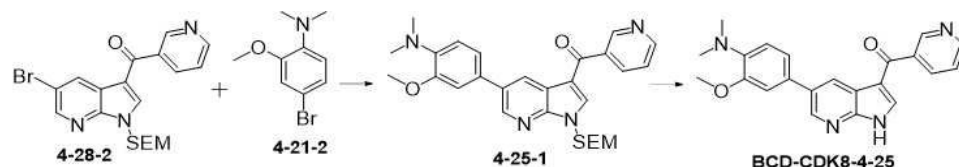
[0712] 실시예 81. 화합물 BCD-CDK8-4-1의 제조 방법.



[0713]

[0714] AlCl_3 (296 mg 2.22 mmol)를, 다이클로로에탄 20 mL 중의 화합물 BCD-CDK8-4-21 (92 mg, 0.222 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 8시간 교반하였다. 진공 증류에 의해 용매를 증발시켰다. NaHCO_3 포화 용액을 잔사에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층 MgSO_4 를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (95:5)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 46 mg (52%).

[0715] 실시예 82. 화합물 BCD-CDK8-4-25의 제조 방법.

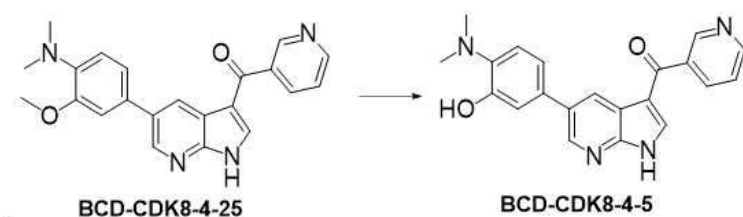


[0716]

[0717] 단계 1. 화합물 4-25-1은, 4-28-2를 4-24-2 대신, 4-21-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0718] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-25는, 화합물 4-25-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

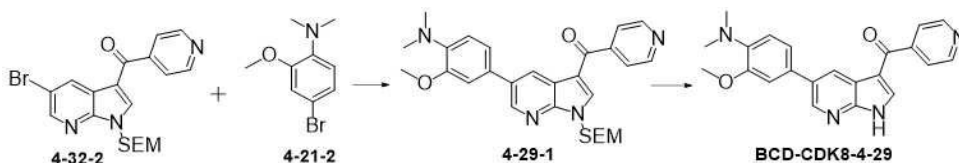
[0719] 실시예 83. 화합물 BCD-CDK8-4-5의 제조 방법.



[0720]

[0721] 화합물 BCD-CDK8-4-5는, 화합물 BCD-CDK8-4-25를 화합물 BCD-CDK8-4-21 대신 사용해, BCD-CDK8-4-1 (실시예 81)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0722] 실시예 84. 화합물 BCD-CDK8-4-29의 제조 방법.



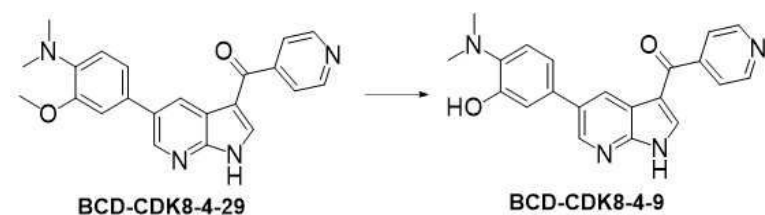
[0723]

[0724] 단계 1. 화합물 4-29-1은, 4-32-2를 4-24-2 대신, 4-21-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0725] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-29는, 화합물 4-29-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

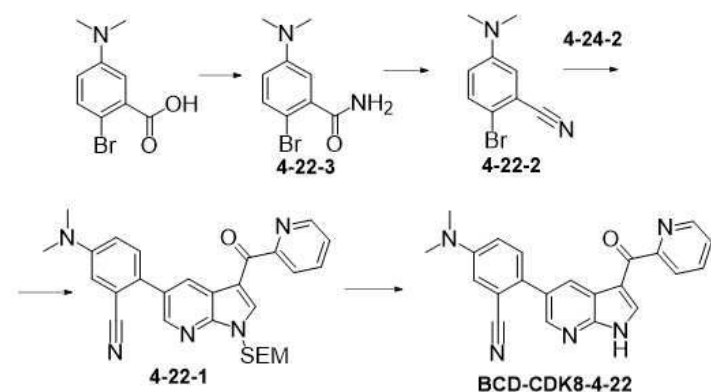
74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 85. 화합물 BCD-CDK8-4-9의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-4-9는, 화합물 BCD-CDK8-4-29를 화합물 BCD-CDK8-4-21 대신 사용해, BCD-CDK8-4-1 (실시예 81)과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 86. 화합물 BCD-CDK8-4-22의 제조 방법.



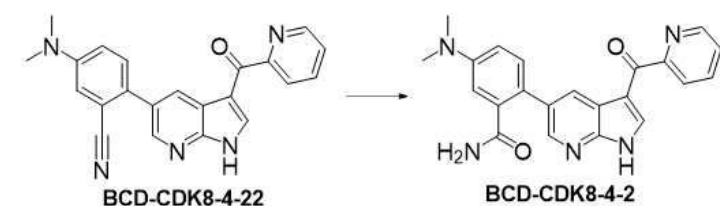
단계 1. NH_4Cl (4.92 g, 91.8 mmol), EDC' HCl (7.34 g, 38.3 mmol), HOBt (5.18 g, 38.3 mmol) 및 트리에틸아민 (6.4 mL, 45.9 mmol)을, DMF 50 mL 중의 2-브로모-5-(다이메틸아미노)벤조산 (7.48 g, 30.6 mmol) (WO 2008/079277에 기술된 바와 같이 제조) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 교반한 다음 이를 물 150 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기층을 MgSO_4 를 사용해 건조시켰다. 용매를 감압 증발시켰다. 백색 분말로서 분리된 반응 생성물은 추가적인 정제없이 사용하였다. 수율: 6.85 g (92%).

단계 2. POCl_3 (1.71 mL, 18 mmol)를, 클로로포름 35 mL 중의 화합물 4-22-3 (2.97 g, 12 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 비등하에 교반하였다. 2.5시간 후, 용매를 감압 증발시키고, 잔사를 빙수에 부은 다음 NaHCO_3 를 첨가하였다. 반응 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 에틸 아세테이트-헥산 (1:9)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 백색 분말로서 분리하였다. 수율: 1.732 g (63%).

단계 3. 화합물 4-22-1은, 화합물 4-22-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 4. 화합물 BCD-CDK8-4-22는, 화합물 4-22-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

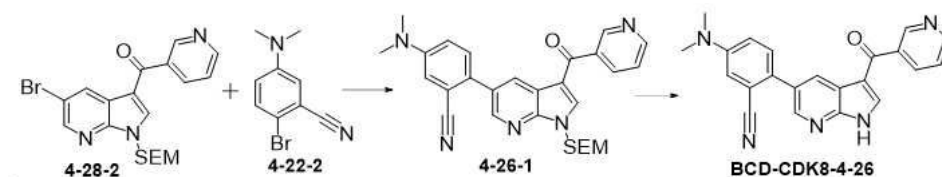
실시예 87. 화합물 BCD-CDK8-4-2의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-4-2는, 화합물 BCD-CDK8-4-22를 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실

시에 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

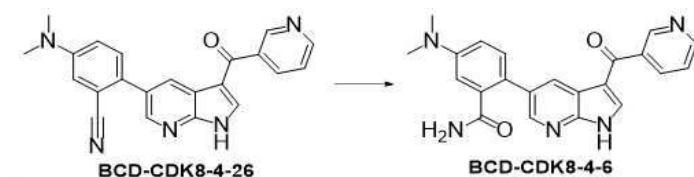
실시예 88. 화합물 BCD-CDK8-4-26의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-26-1은, 화합물 4-22-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신, 화합물 4-28-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

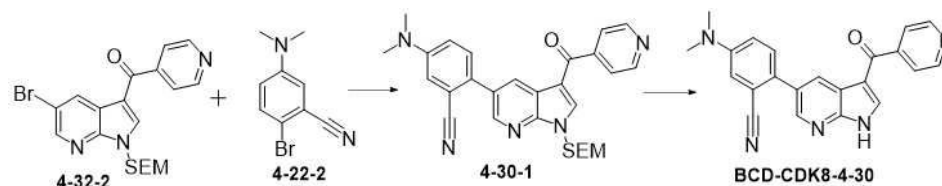
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-26은, 화합물 4-26-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 89. 화합물 BCD-CDK8-4-6의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-4-6은, 화합물 BCD-CDK8-4-26을 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실시예 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

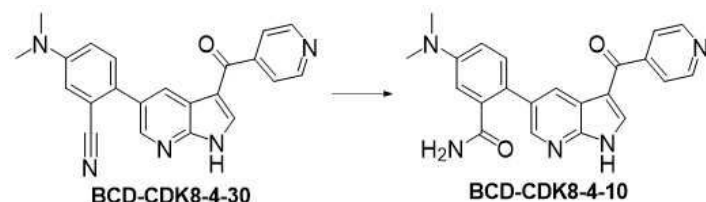
실시예 90. 화합물 BCD-CDK8-4-30의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-30-1은, 화합물 4-22-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신, 화합물 4-32-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

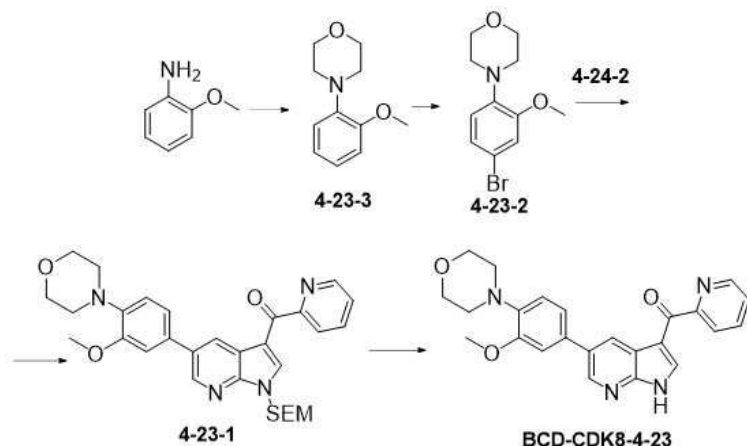
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-30은, 화합물 4-30-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 91. 화합물 BCD-CDK8-4-10의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-4-10은, 화합물 BCD-CDK8-4-30을 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실시예 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0752] 실시예 92. 화합물 BCD-CDK8-4-23의 제조 방법.



[0753]

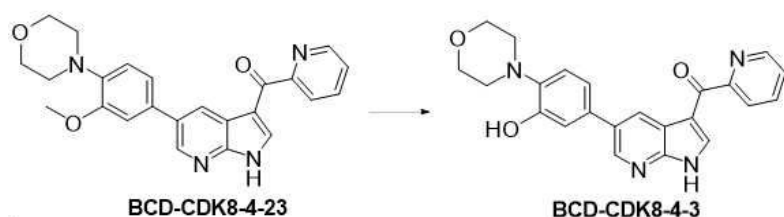
[0754] 단계 1. 2,2'-다이클로로다이에틸 에테르 (3.00 g, 21 mmol), K_2CO_3 (4.30 g, 40 mmol) 및 KI (3.10 g, 20 mmol)를, DMF 20 mL 중의 *o*-메톡시아닐린 (2.50 g, 20mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 5시간 교반하였다. 물 100 mL을 첨가한 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 행구고, Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (95:5)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 회색 분말로 분리하였다. 수율: 3.35 g (87%).

[0755] 단계 2. *N*-브로모모숙신이미드 (3.15 g, 18 mmol)를, 아세토니트릴 40 mL 중의 화합물 4-23-3 (3.35 g, 17 mmol) 용액에 -10℃에서 첨가하였다. 1시간 후, 용매를 진공 증발시키고, 잔사를 다이클로로메탄에 용해한 다음 물로 행군 다음 Na_2SO_4 를 사용해 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (95:5)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 암회색 분말로 분리하였다. 수율: 4.28 g (92%).

[0756] 단계 3. 화합물 4-23-1은, 화합물 4-23-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0757] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-4-23은, 화합물 4-23-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

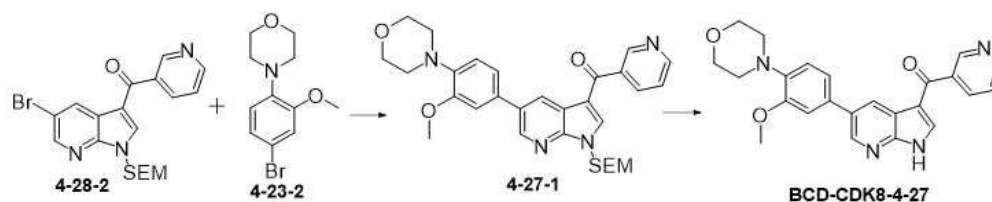
[0758] 실시예 93. 화합물 BCD-CDK8-4-3의 제조 방법.



[0759]

[0760] 화합물 BCD-CDK8-4-3은, 화합물 BCD-CDK8-4-23을 화합물 BCD-CDK8-4-21 대신 사용해, BCD-CDK8-4-1 화합물 (실시예 81)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0761] 실시예 94. 화합물 BCD-CDK8-4-27의 제조 방법.

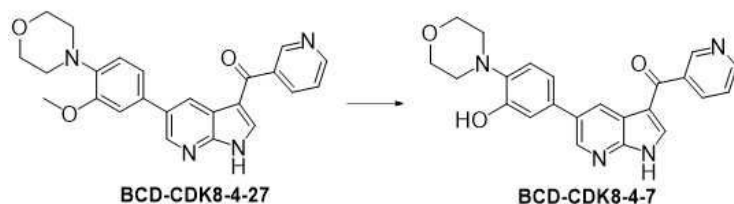


[0762]

[0763] 단계 1. 화합물 4-27-1은, 화합물 4-23-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신, 화합물 4-28-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0764] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-27은, 화합물 4-27-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

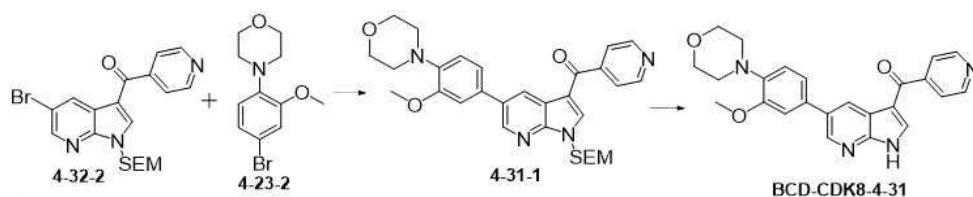
[0765] 실시예 95. 화합물 BCD-CDK8-4-7의 제조 방법.



[0766]

[0767] 화합물 BCD-CDK8-4-7은, 화합물 BCD-CDK8-4-27을 화합물 BCD-CDK8-4-21 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-1 (실시예 81)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0768] 실시예 96. 화합물 BCD-CDK8-4-31의 제조 방법.

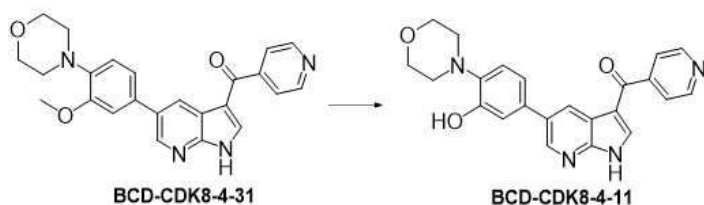


[0769]

[0770] 단계 1. 화합물 4-31-1은, 화합물 4-23-2를 2-브로모-5-메톡시벤조니트릴 대신, 화합물 4-32-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0771] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-31은, 화합물 4-31-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

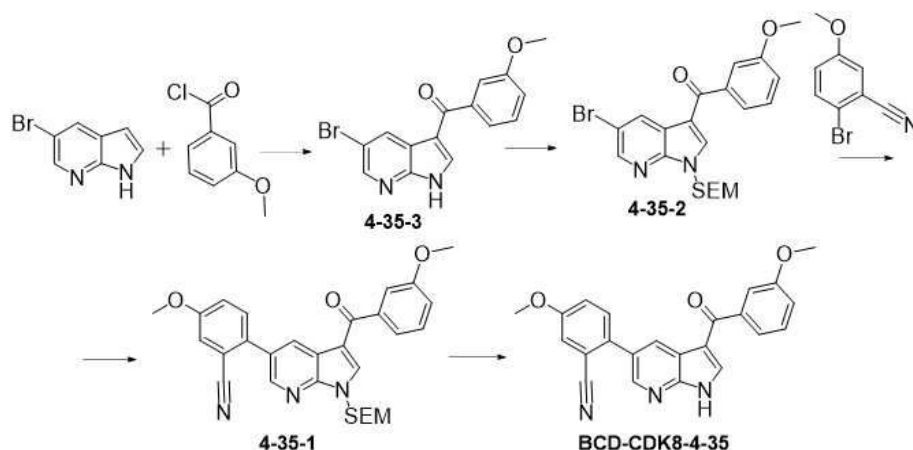
[0772] 실시예 97. 화합물 BCD-CDK8-4-11의 제조 방법.



[0773]

[0774] 화합물 BCD-CDK8-4-11은, 화합물 BCD-CDK8-4-31을 화합물 BCD-CDK8-4-21 대신 사용해, BCD-CDK8-4-1 화합물 (실시예 81)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0775] 실시예 98. 화합물 BCD-CDK8-4-35의 제조 방법.



[0776]

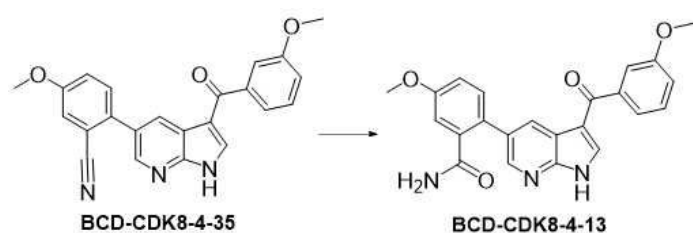
[0777] 단계 1. AlCl_3 (2.71 g, 20.3 mmol)를, 다이클로로에탄 30 mL 중의 5-브로모-1*H*-피롤로[2,3]피리딘 (1.00 g, 5.07 mmol) 용액에 첨가하고, 제조된 현탁액을 15분간 교반한 다음 다이클로로에탄 10 mL 중의 *m*-메톡시벤조일 클로라이드 (862 mg, 5.07 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용매의 비등점 온도에서 1.5시간 교반하였다. 진공 증류에 의해 용매를 증발시켰다. 빙수 및 NaHCO_3 포화 용액을 잔사에 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 진공 오븐에서 건조하여, 생성물을 백색 분말로 수득하였다. 수율: 928 mg (56%).

[0778] 단계 2. 화합물 4-35-2는, 화합물 4-35-3을 5-브로모-3-요오도-1*H*-피롤로[2,3]피리딘 대신 사용해, 화합물 4-24-3 (실시예 74, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0779] 단계 3. 화합물 4-35-1은, 화합물 4-35-2를 화합물 4-24-2 대신 사용해, 화합물 4-24-1 (실시예 74, 단계 3)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0780] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-4-35는, 화합물 4-35-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

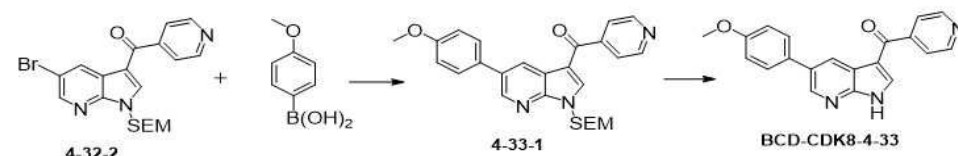
[0781] 실시예 99. 화합물 BCD-CDK8-4-13의 제조 방법.



[0782]

[0783] 화합물 BCD-CDK8-4-13은, 화합물 BCD-CDK8-4-35를 화합물 BCD-CDK8-4-24 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-4 (실시예 75)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0784] 실시예 100. 화합물 BCD-CDK8-4-33의 제조 방법.

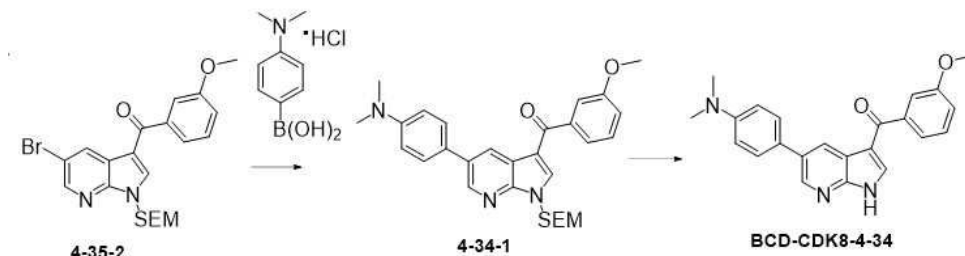


[0785]

[0786] 단계 1. 화합물 4-33-1은, 화합물 4-32-2를 화합물 5-2-4 대신, (4-메톡시카르보닐페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0787] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-33은, 화합물 4-33-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0788] 실시예 101. 화합물 BCD-CDK8-4-34의 제조 방법.

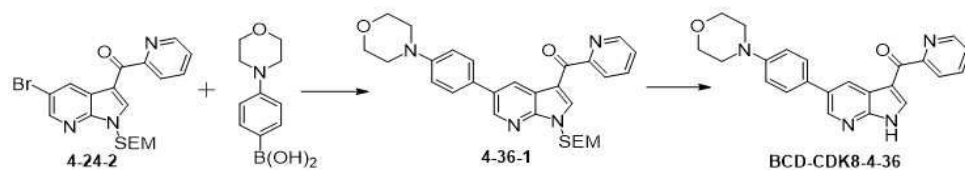


[0789]

[0790] 단계 1. 화합물 4-34-1은, 화합물 4-35-2를 화합물 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0791] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-34는, 화합물 4-34-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

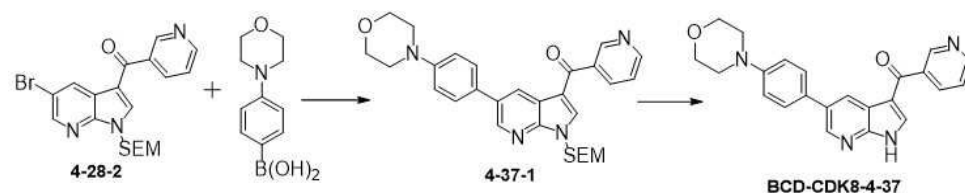
실시예 102. 화합물 BCD-CDK8-4-36의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-36-1은, 화합물 4-24-2를 화합물 5-2-4 대신, (4-모르폴린-4-일페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-36은, 화합물 4-36-1을 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

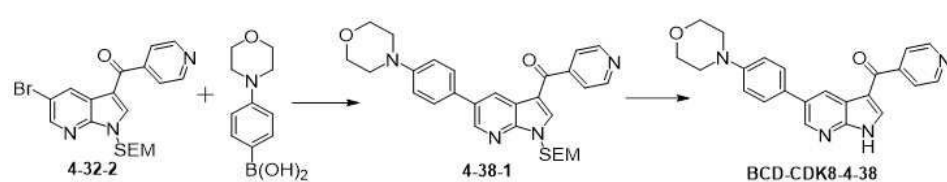
실시예 103. 화합물 BCD-CDK8-4-37의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-37-1은, 4-28-2를 5-2-4 대신, (4-모르폴린-4-일페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-37은, 화합물 4-37-1을 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

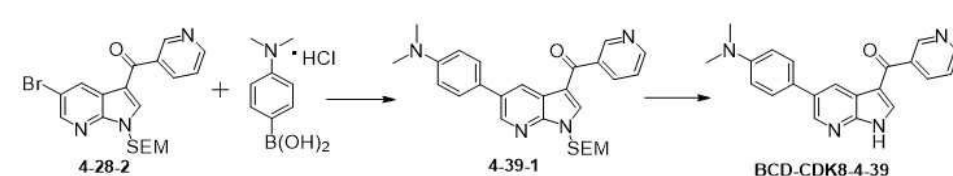
실시예 104. 화합물 BCD-CDK8-4-38의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-38-1은, 4-32-2를 5-2-4 대신, (4-모르폴린-4-일페닐)보론산을 [4-(다이메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

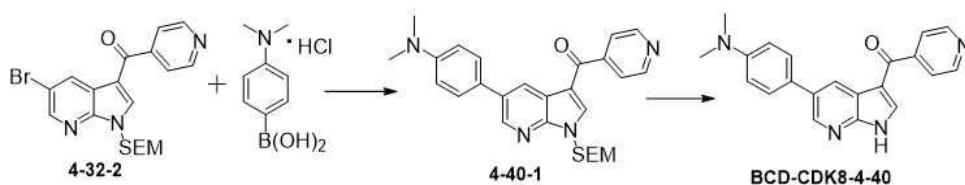
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-38은, 화합물 4-38-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 105. 화합물 BCD-CDK8-4-39의 제조 방법.



단계 1. 화합물 4-39-1은, 화합물 4-28-2를 화합물 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

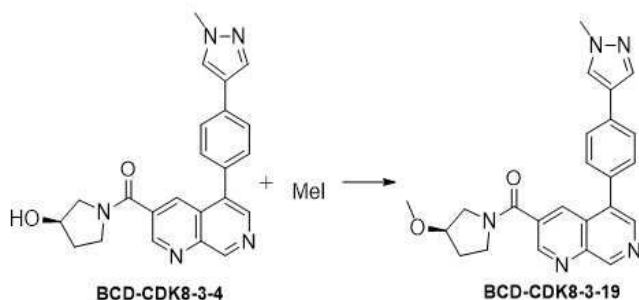
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-39는, 화합물 4-39-1을 화합물 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.



단계 1. 화합물 4-40-1은, 4-32-2를 5-2-4 대신 사용해, 화합물 5-2-3 (실시예 29, 단계 2)과 유사한 방식으로 제조하였다.

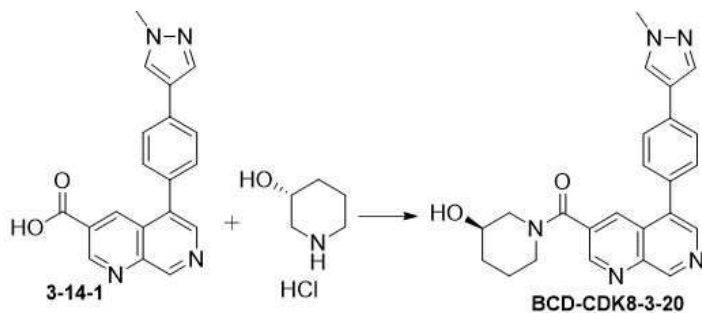
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-4-40은, 화합물 4-40-1을 4-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-4-24 (실시예 74, 단계 4)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 107. 화합물 BCD-CDK8-3-19의 제조 방법.



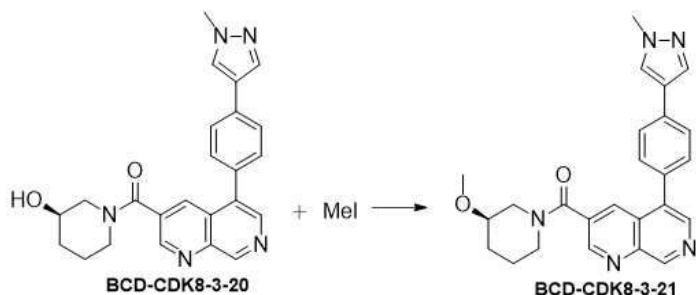
BCD-CDK8-3-4 (35 mg, 0.088 mmol, 1.00 eq)를 THF 2 mL에 용해하고, NaH (5 mg, 0.114 mmol, 1.30 eq, 60% 현탁액/미네랄 오일)를 얼음조에서 냉각하면서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 냉각하면서 15분간 교반한 다음 실온에서 30분간 교반하였다. 그런 후, 요오드화메틸 (9 μ l, 0.150 mmol, 1.7 eq)을 얼음조에서 냉각하 교반하면서 점적 첨가하고; 5분 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 1시간 후, 물 10 mL를 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x15 mL). 유기 층을 NaCl 포화 용액으로 행군 후 Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (96:4)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 연노란색 분말로 분리하였다. 수율: 18 mg (50%).

실시예 108. 화합물 BCD-CDK8-3-20의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-3-20은, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, (S)-3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드를 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

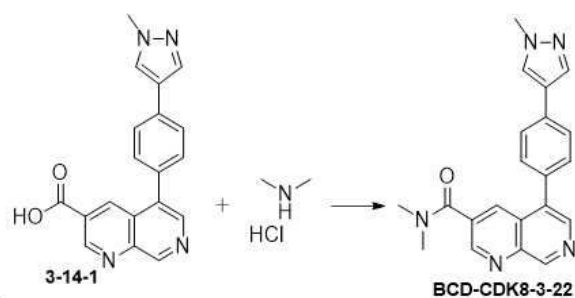
[0817] 실시예 109. 화합물 BCD-CDK8-3-21의 제조 방법.



[0818]

[0819] 화합물 BCD-CDK8-3-21은, 화합물 BCD-CDK8-3-20을 BCD-CDK8-3-4 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-19 (실시예 107)와 유사한 방식으로 제조하였다.

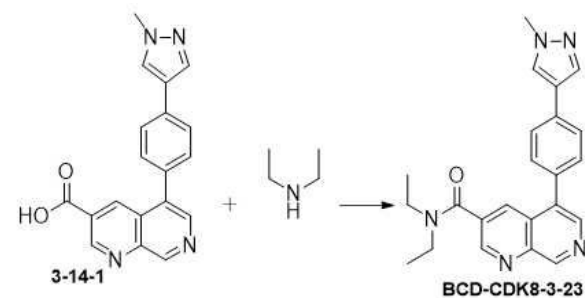
[0820] 실시예 110. 화합물 BCD-CDK8-3-22의 제조 방법.



[0821]

[0822] 화합물 BCD-CDK8-3-22는, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 다이메틸아민 하이드로클로라이드를 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

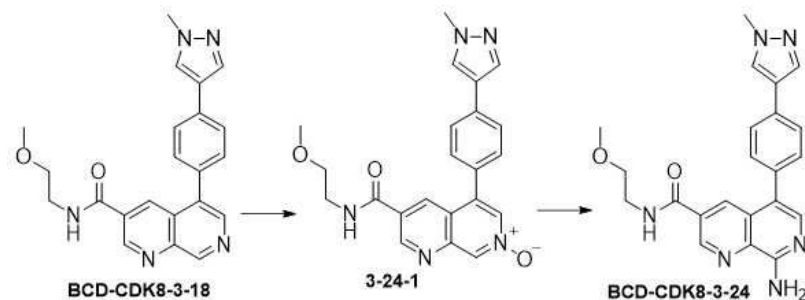
[0823] 실시예 111. 화합물 BCD-CDK8-3-23의 제조 방법.



[0824]

[0825] 화합물 BCD-CDK8-3-23은, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 다이메틸아민을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0826] 실시예 112. 화합물 BCD-CDK8-3-24의 제조 방법.



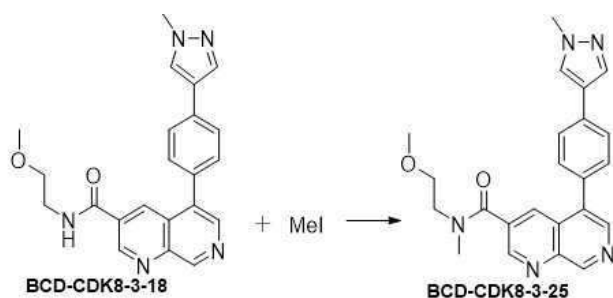
[0827]

[0828] 단계 1. 화합물 BCD-CDK8-3-18 (110 mg, 0.283 mmol, 1.00 eq)을 다이클로로메탄 5 mL에 용해하고, *m*-클로로퍼

벤조산 (66 mg, 0.326 mmol, 1.15 eq)을 나누어 첨가하였다. 1시간 후, 물 15 mL 및 다이클로로메탄 5 mL을 첨가하고, 1M 수산화나트륨 용액을 첨가하여 pH 8로 만들었다. 유기 층을 분리하고, 수 층을 다이클로로메탄으로 추가적으로 추출하였다. 유기층을 조합하여 NaCl 포화 용액으로 행구고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 에틸 아세테이트-다이클로로메탄-메탄올 (5:4.7:0.3)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 노란색 분말로서 분리하였다. 수율: 65 mg (57%).

[0829] **단계 2.** 화합물 **CDK8-3-24-1** (30 mg, 0.074 mmol, 1.00 eq)을 피리딘 2 mL에 용해하고, *n*-토실 클로라이드 (17 mg, 0.089 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에탄올아민 3 mL을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 35°C (수조내)에서 3시간 교반하고, 반응 혼합물에 물 50 mL을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 석출물을 물로 행균 다음 진공 건조하여 생성물을 노란색 분말로서 제조하였다. 수율: 25 mg (83%).

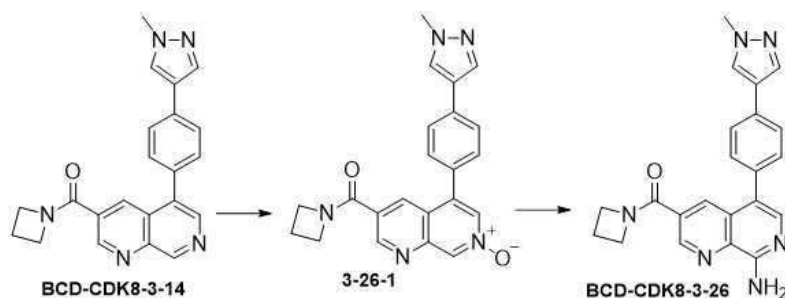
[0830] **실시예 113.** 화합물 **BCD-CDK8-3-25**의 제조 방법.



[0831]

[0832] 화합물 **BCD-CDK8-3-25**는, 화합물 **BCD-CDK8-3-18**을 **BCD-CDK8-3-4** 대신, DMF를 THF 대신 용매로 사용해, 화합물 **BCD-CDK8-3-19** (실시예 107)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0833] **실시예 114.** 화합물 **BCD-CDK8-3-26**의 제조 방법.

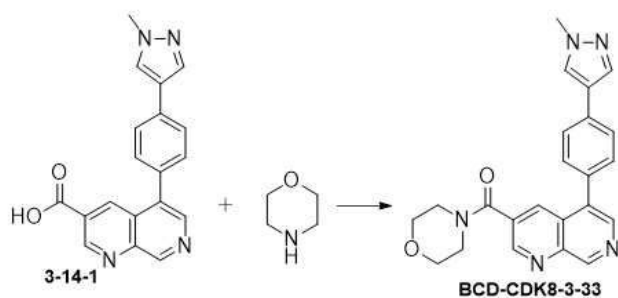


[0834]

[0835] **단계 1.** 화합물 **3-26-1**은, 화합물 **BCD-CDK8-3-14**를 화합물 **BCD-CDK8-3-18** 대신 사용해, 화합물 **3-24-1** (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0836] **단계 2.** 화합물 **BCD-CDK8-3-26**은, 화합물 **3-26-1**을 화합물 **3-24-1** 대신 사용해, 화합물 **BCD-CDK8-3-24** (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0837] **실시예 115.** 화합물 **BCD-CDK8-3-33**의 제조 방법.

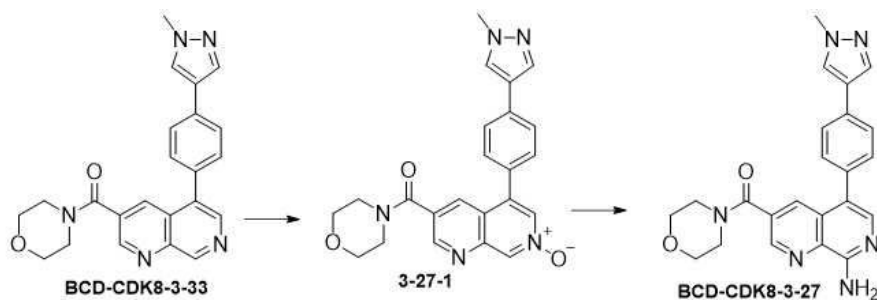


[0838]

[0839] 화합물 **BCD-CDK8-3-33**은, 화합물 **3-14-1**을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 모르폴린을 아제티딘 하이드로클로

라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

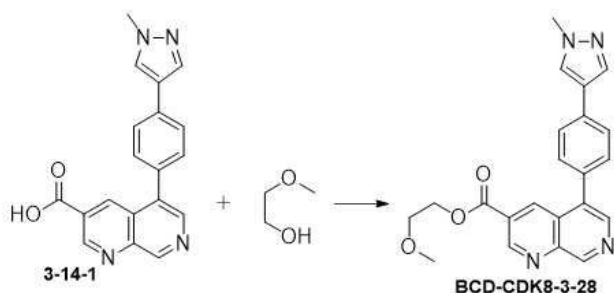
실시예 116. 화합물 BCD-CDK8-3-27의 제조 방법.



단계 1. 화합물 3-27-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-33을 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

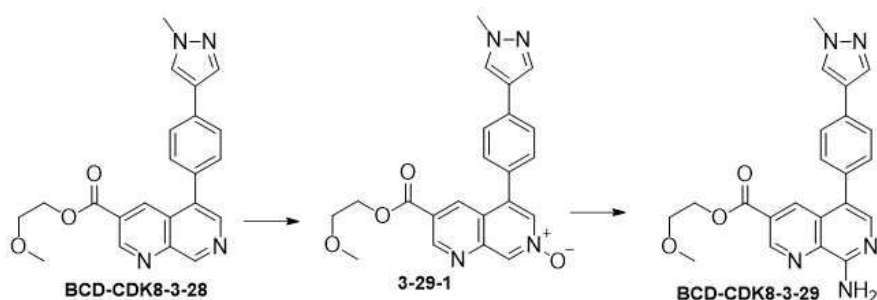
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-27은, 화합물 3-27-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 117. 화합물 BCD-CDK8-3-28의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-3-28은, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 2-메톡시에탄올을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

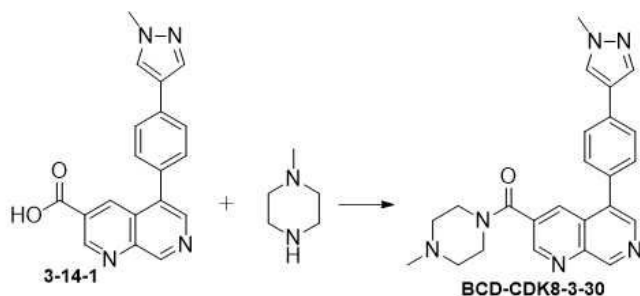
실시예 118. 화합물 BCD-CDK8-3-29의 제조 방법.



단계 1. 화합물 3-29-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-28을 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 2. *n*-토실 클로라이드 (80 mg, 0.42 mmol)를, 피리딘 5 mL 중의 화합물 3-29-1 (132 mg, 0.323 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 교반하였다. 에탄올아민 (20 mg 0.323 mmol)을 제조된 용액에 첨가하였다. 1시간 교반한 후 에탄올아민 (30 mg, 0.484 mmol)을 추가적으로 첨가하였다. 1.5시간 교반한 후, 반응물을 물에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음 Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 반응 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 다이클로로메탄-메탄올 (95:5)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 수율: 48 mg (37%).

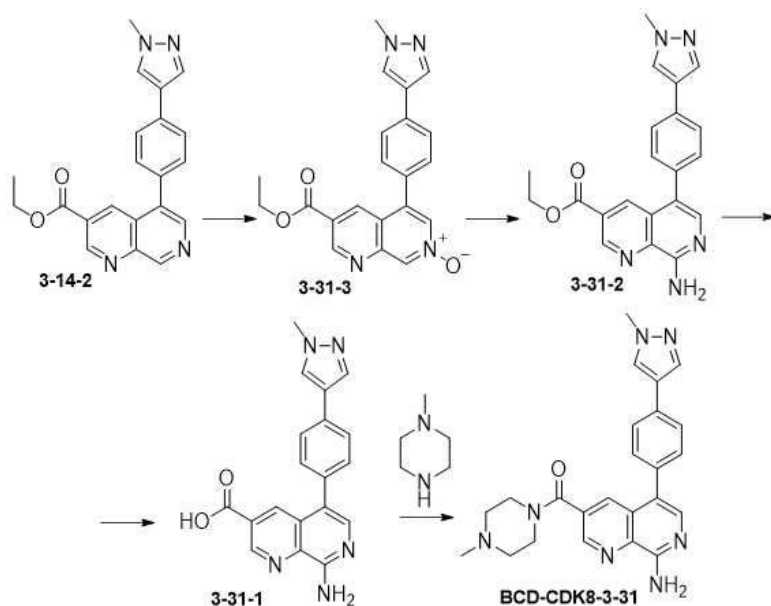
[0851] 실시예 119. 화합물 BCD-CDK8-3-30의 제조 방법.



[0852]

[0853] 화합물 BCD-CDK8-3-30은, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, *N*-메틸피페라진을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0854] 실시예 120. 화합물 BCD-CDK8-3-31의 제조 방법.



[0855]

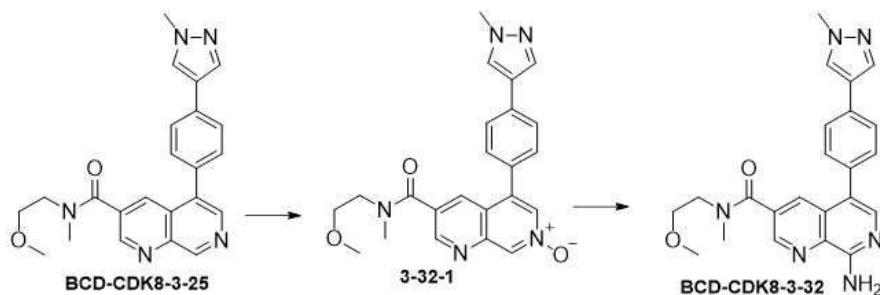
[0856] 단계 1. 화합물 3-31-3은, 화합물 3-14-2를 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0857] 단계 2. 화합물 3-31-2는, 화합물 3-31-3을 화합물 3-29-1 대신 사용해, BCD-CDK8-3-29 (실시예 118, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0858] 단계 3. 화합물 3-31-1은, 화합물 3-31-2를 화합물 BCD-CDK8-1-6e 대신 사용해, BCD-CDK8-1-6a (실시예 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0859] 단계 4. 화합물 BCD-CDK8-3-31은, 화합물 3-31-1을 화합물 5-2-1 대신, *N*-메틸피페라진을 (*R*)-3 하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-5-2 (실시예 29, 단계 5)와 유사한 방식으로 제조하였다.

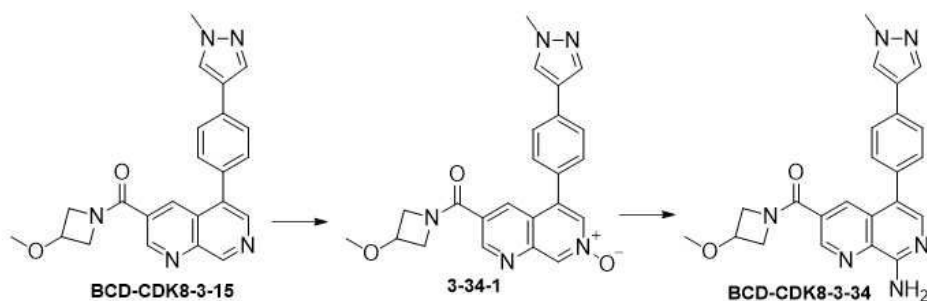
실시예 121. 화합물 BCD-CDK8-3-32의 제조 방법.



단계 1. 화합물 3-32-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-25를 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-32는, 화합물 3-32-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

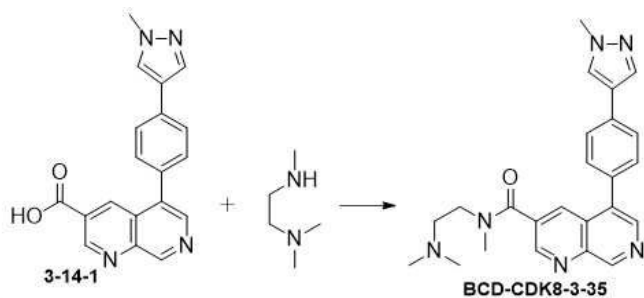
실시예 122. 화합물 BCD-CDK8-3-34의 제조 방법.



단계 1. 화합물 3-34-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-15를 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

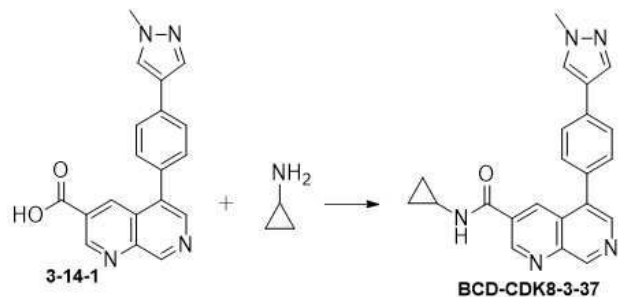
단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-34는, 화합물 3-34-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 123. 화합물 BCD-CDK8-3-35의 제조 방법.



화합물 BCD-CDK8-3-35는, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, N,N'-3-메틸에틸렌디아민을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

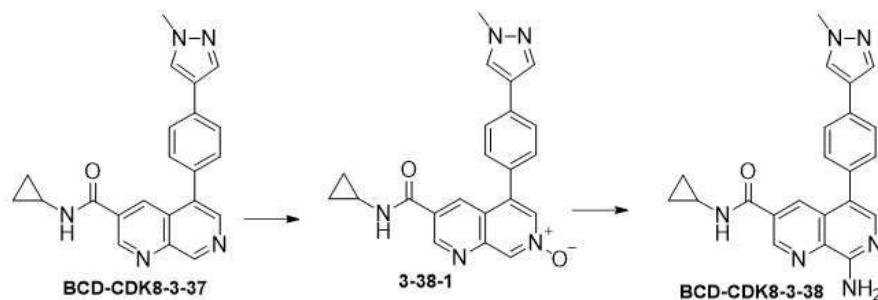
[0871] 실시예 124. 화합물 BCD-CDK8-3-37의 제조 방법.



[0872]

[0873] 화합물 BCD-CDK8-3-37은, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 사이클로프로필아민을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0874] 실시예 125. 화합물 BCD-CDK8-3-38의 제조 방법.

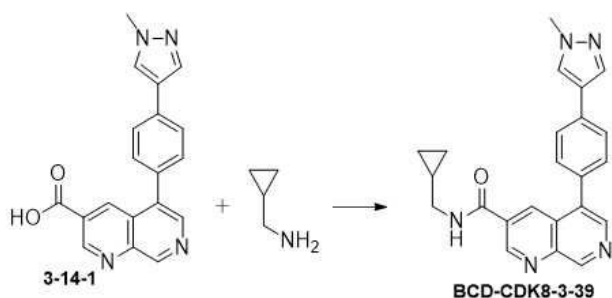


[0875]

[0876] 단계 1. 화합물 3-38-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-37을 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0877] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-38은, 화합물 3-38-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

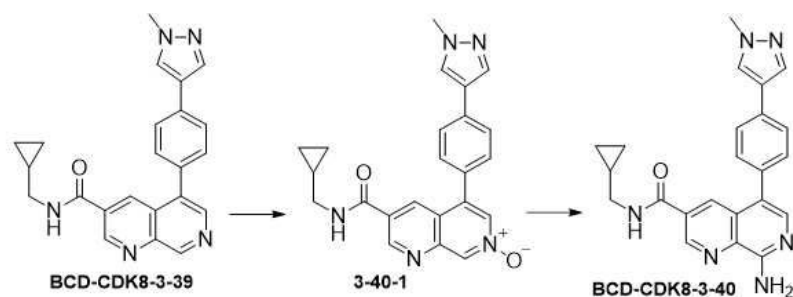
[0878] 실시예 126. 화합물 BCD-CDK8-3-39의 제조 방법.



[0879]

[0880] 화합물 BCD-CDK8-3-39는, 화합물 3-14-1을 3-플루오로-4-니트로벤조산 대신, 사이클로프로필메탄아민을 아제티딘 하이드로클로라이드 대신 사용해, 화합물 1-2-4 (실시예 5, 단계 1)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0881] 실시예 127. 화합물 BCD-CDK8-3-40의 제조 방법.

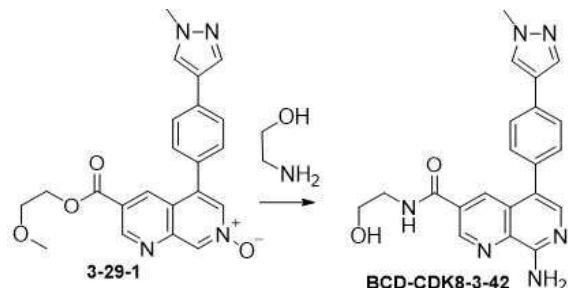


[0882]

[0883] 단계 1. 화합물 3-40-1은, 화합물 BCD-CDK8-3-39를 화합물 BCD-CDK8-3-18 대신 사용해, 화합물 3-24-1 (실시예 112, 단계 1)과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0884] 단계 2. 화합물 BCD-CDK8-3-40은, 화합물 3-40-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

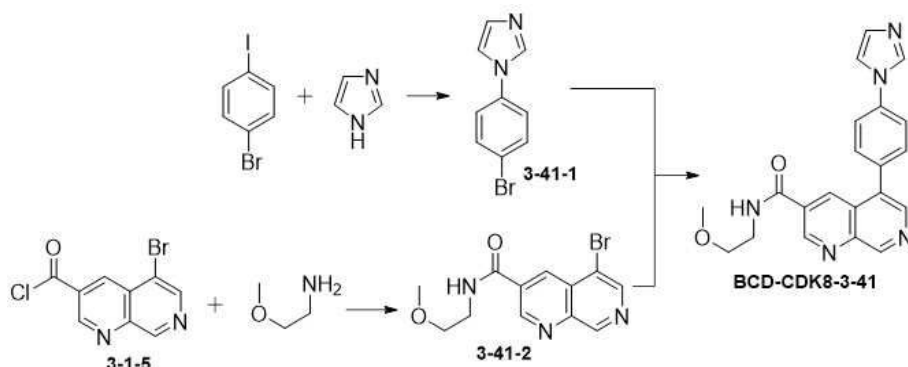
[0885] 실시예 128. 화합물 BCD-CDK8-3-42의 제조 방법.



[0886]

[0887] 화합물 BCD-CDK8-3-42는, 화합물 3-29-1을 화합물 3-24-1 대신 사용해, 화합물 BCD-CDK8-3-24 (실시예 112, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0888] 실시예 129. 화합물 BCD-CDK8-3-41의 제조 방법.



[0889]

[0890] 단계 1. DMSO 20 mL 중의 벤조트리아졸 (84 mg, 0.7 mmol, 0.2 eq) 및 구리(I) 아이오다이드 (135 mg, 0.7 mmol, 0.2 eq) 현탁액에 질소를 30분간 통과시켰다. 그런 후, 1-브로모-4-요오도벤젠 (1.00 g, 3.5 mmol, 1 eq), 이미다졸 (265 mg, 3.8 mmol, 1.1 eq) 및 포타슘 *tert*-부틸레이트 (595 mg, 5.3 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 플라스크에서 3시간 동안 140℃에서 교반한 다음 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 석출물을 에틸 아세테이트로 3회 행군 다음 모액을 물 및 NaCl 용액 (2x50 mL)으로 행구었다. 유기층을 물로 행구고, Na₂SO₄를 사용해 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔에서 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트 (7:3)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 회색 분말로서 분리하였다. 수율: 430 g (55%).

[0891] 단계 2. 화합물 3-41-2는, 2-메톡시에틸아민을 (S)-3-(*tert*-부틸다이페닐실릴옥시)피롤리딘 대신 사용해, 화합물 3-1-4 (실시예 58, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0892] 단계 3. 화합물 BCD-CDK8-3-41은, 화합물 3-41-2를 화합물 5-2-4 대신, 화합물 3-41-1을 화합물 5-4-5 대신 사용해, 화합물 5-4-4 (실시예 33, 단계 2)와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0893] 실시예 130. 제조된 화합물에 대한 분석

[0894] 제조된 화합물의 순도 및 구조를 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LC-MS) 및 ¹H NMR 스펙트로스코피에 의해 검증하였다 (표 1).

[0895] 실험 데이터:

[0896] 액체 크로마토그래피-질량 분석법

표 9

명칭	제조사-국가
Agilent Triple Quad liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS) system	Agilent, 미국
Agilent 1200 Autosampler	
Agilent 1200 Thermostatted Column	
Agilent 1200 Degasser	
Agilent 1200 Autosampler Thermostat	
Agilent 6410 QQQ MS Detector	
Agilent 1200 UV Detector	
Agilent 1200 Pump	

NMR 분광기

표 10

명칭	제조사, 국가	모델, 주요 특징
NMR 분광기	독일	AVANCE III, 400 MHz

표 1. 화합물 예들의 분석 데이터

표 1

코드	ESI-MS. [M+H] ⁺	¹ H NMR, δ, MD
BCD-CDK8-1-1	490.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95-11.55 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H).
BCD-CDK8-1-2	399.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-3	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.71-3.25 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-4	429.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.52-6.50 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-5	344.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28-8.06 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-6E	427.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 3H), 7.31 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-6A	413.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.62 (s, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 1H).

BCD-CDK8-1-6	412.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.79-3.67 (s, 1H).
BCD-CDK8-1-7E	445.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.49-6.33 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7A	431.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.48-6.36 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7	430.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-8	447.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.36-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-9	406.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-10	321.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.34-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-11	338.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.24 (s, 3H).
BCD-CDK8-1-12	393.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.34 (t, 2H).
BCD-CDK8-1-13	424.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-14	447.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H).
BCD-CDK8-1-15E	354.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15A	340.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15	339.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 3H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 4H), 2.36-2.21 (m, 2H).

BCD-CDK8-1-16	386.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.34 (m, 4H), 1.66-1.41 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-17	443.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 5H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-18	358.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-19	461.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-20	461.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-21A	467.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-21	466.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.6 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H).
BCD-CDK8-3-1	441.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.09, 5.02 (2d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, 로타머), 4.33, 4.25 (2s, 1H, 로타머), 3.23-3.59 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.83-1.99 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-2	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 28.6, 3.6 Hz, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 3.68-3.14 (m, 4H), 2.06-1.66 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-3	363.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 32.7, 3.7 Hz, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 36.4 Hz, 1H), 3.67-3.20 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.01-1.76 (d, 2H).
BCD-CDK8-3-4	400.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.17 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 25.8, 3.7 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.40 (m, 4H), 2.04-1.73 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-5	405.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.13-4.88 (br d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.68-3.38 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 2.04-1.79 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-6	350.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.05, 4.97 (2d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, 로타머), 4.35, 4.25 (2s, 1H, 로타머), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.19 (m, 4H), 2.03-1.75 (m, 2H).

BCD-CDK8-3-8	376.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-9	455.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-11	439.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.12-8.20 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (2H in H ₂ O signal), 1.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H).
BCD-CDK8-3-12	454.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12-11.51 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-13	441.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.25 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 - 9.14 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 4.40-4.32, 4.30-4.23 (2m, 1H, 로타머), 3.63-3.16 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.05-1.77 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-14	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-15	400.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.22 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-16	384.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-17	370.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.35 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-18	388.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.84-4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-19	414.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66-3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.05-1.89 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-20	414.2	-
BCD-CDK8-3-21	428.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.10-9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34-8.20 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.15 (m, 4H), 3.31 (in H ₂ O signal, 3H), 1.89-1.30 (s, 4H).
BCD-CDK8-3-22	358.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-23	386.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.26-3.25 (m, 2H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 3H).

BCD-CDK8-3-24	403.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 9.2 - 9.12 (m, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50 -3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-25	402.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.13-9.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-26	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-27	415.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-28	389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 9.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.85-8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.51-4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-29	404.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.48-4.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-30	207.2 [M+2H] ⁺ /2, 413.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-31	214.6 [M+2H] ⁺ /2, 428.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.43-2.25 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-32	417.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 80 각도C) δ 8.81 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.39 (m, 4H), 3.18 (br s, 3H), 3.01 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-33	400.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74-3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-34	415.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-35	415.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 80℃) δ 9.46 (s, 1H), 9.12-9.02 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47-3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.05 (br s, 6H).
BCD-CDK8-3-37	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91-2.86 (m, 1H), 0.75-0.72 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-38	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-39	384.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 1H), 0.47-0.43 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H).

BCD-CDK8-3-40	399.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.04-1.02 (m, 1H), 0.46-0.43 (m, 2H), 0.25-0.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-41	374.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.12-9.03 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03-7.86 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-42	389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 8.90 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H).
BCD-CDK8-4-1	359.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80- 8.76 (m, 2H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-2	193.6 386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 - 12.59 (m, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.80 (dt, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-3	401.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-4	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.78-7.62 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-5	180.1 359.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.27-8.16 (m, 2H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-6	193.6 386.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-7	201.1 401.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.23-3.05 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-8	373.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-9	180.2 359.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.51-11.76 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-10	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).

BCD-CDK8-4-11	201.0 401.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83-8.77 (m, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-12	373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-13	402.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (2s, 6H).
BCD-CDK8-4-21	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-22	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.82-8.74 (m, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.06 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-23	415.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-24	355.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.85-8.78 (m, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-25	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.04-8.94 (m, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.27-8.19 (m, 2H), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-26	368.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.61 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-27	415.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 8.29-8.17 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-28	355.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-29	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 8.74-8.64 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-30	368.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.00 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).

BCD-CDK8-4-31	415.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82-3.74 (s, 4H), 3.11-3.03 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H).
BCD-CDK8-4-32	355.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₅) δ 13.02 (s, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-33	330.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₅) δ 12.87 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 2H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-34	372.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₅) δ 12.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-35	384.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), δ 7.61 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-36	385.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83-8.77 (m, 2H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-37	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-38	385.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.84-8.76 (m, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-39	343.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-40	343.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-5-1	438.2	¹ H NMR (400 MHz, OSMO- <i>d</i> ₅) δ 12.24 (br s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.3.05 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.54-1.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-1C1	472.1	¹ H NMR (400 MHz, OSMO- <i>d</i> ₅) δ 12.25 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, in H ₂ O signal), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.56-1.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2i	361.3	¹ H NMR (400 MHz, OSMO- <i>d</i> ₅) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.11-4.82 (m, 1H), 4.51-4.03 (m, 1H), 3.80-3.36 (m, 2H), 3.25-2.56 (m, 8H), 2.14-1.58 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2	362.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₅) δ 8.91 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.41-4.55 (m, 1H), 4.45-4.36, 4.26-4.16 (2m, 로타머, 1H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.19-3.09, 2.99-2.90 (2m, 로타머, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.11-1.71(m, 2H).
BCD-CDK8-5-3i	403.1	¹ H NMR (400 MHz, OSMO- <i>d</i> ₅) δ δ 9.69-8.74 (br s 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.06-3.84 (m, 4H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 4H).

BCD-CDK8-5-3	404.2	^1H NMR (400 MHz, OSMO- d_6) δ 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.98-3.67 (m, 8H), 3.65-3.34 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4i	382.2	^1H NMR (400 MHz, OSMO- d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.34-7.97 (m, 5H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.28, 6.67 (2 brs, 1H), 3.65-3.09 (m, 4H), 1.67-1.36 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4	383.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.02 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.37-7.87 (m, 5H), 7.86-7.69 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.96-3.63 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.52-1.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-5	410.1	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-5C1	444.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-6	319.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-7i	361.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17-6.47 (s, 1H), 6.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.21-4.79 (m, 1H), 4.52-4.04 (m, 1H), 3.81-4.45 (m, 2H), 3.17-2.65 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.05-1.61 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-7	362.2	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 8.90 (dd, J = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 5.11, 4.98 (2d, J = 3.1, 3.4 Hz, 로타머, 1H), 4.45-4.37, 4.25-4.17 (2m, 로타머, 1H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.18-3.09, 2.99-2.89 (2m, 로타머, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.08-1.71 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8i	396.2	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 8.91 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.41 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.09 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8	397.1	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 8.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.53-1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-1	417.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85-3.74 (m, 4H), 3.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-2	440.1	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.24-8.07 (m, 3H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.11-4.87 (m, 1H), 4.40-4.17 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 1H), 3.69-3.42 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.04-1.68 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-3	229.8 [M+2H] ²⁺ /2458.4 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, OMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.35 (m, 2H, in H ₂ O signal), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.51-2.25 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).

BCD-CDK8-6-4	385.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.00 (br s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.28-7.90 (m, 2H), 8.21-8.09 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.23 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-5	410.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.23-8.11 (m, 3H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-6	440.4	¹ H NMR (400 MHz, MQOO- <i>d</i> ₄) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.86-3.45 (m, 8H), 3.42 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-7	222.8 444.4	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 8H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-8	431.3	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-9	440.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 3H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 5.03, 4.97 (2d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 로타머, 1H), 4.36-4.28, 4.27-4.20 (2m, 로타머, 1H), 3.66-3.40 (m, 3H), 3.49-3.32, 3.26-3.19 (2m, 로타머, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.04-1.73 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-10	399.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.39 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-11	369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-12	383.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 4H), 1.96-1.78 (m, 4H).
BCD-CDK8-6-13	369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 3.95-3.88 (m, 5H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.08 (qv, 2H).
BCD-CDK8-6-14	387.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).

[0902] 실시예 131. 화학적 안정성 측정

[0903] 본원에 기술된 화합물의 화학적 안정성을 인공 위액 (simulated gastric fluid) 및 인간 혈장에서 확인하였다.

[0904] 효소 비-함유 SGF 농축물, pH=1.4 (Sigma Ireland, cat#01651)을 인공 위액으로 사용하였다. 출발 후보 용액 (10 mM/DMSO)을 SGF 위액 용액으로 10 μM (시험 용액) 농도로 희석하였다. 시험 용액을 드라이 블럭 서모스탯 (dry block thermostat)에서 2시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. Agilent 1200 액체 크로마토그래피 시스템 (Agilent, USA)을 이용한 HPLC를 사용해, 검사 샘플내 화합물의, 초기 검사 시간 (인큐베이션 전)에 해당되

는 피크 면적 및 마지막 검사 시간 (드라이 블럭 서모스탤에서 2시간 동안 37℃에서 인큐베이션한 후)에 해당되는 피크 면적을 구하였다. 크로마토그래피 분석은 유속 1 mL/min의 농도 구배 방식으로 수행하였다. 서모스탤팅 후 샘플내 물질의 함량%를 확인하였다.

[0905] 인간 혈장에서의 안정성 확인은 건강한 공여자 10명으로부터 채혈한 인간 혈장 풀을 사용해 수행하였다. 초기 후보 용액 (10 mM/DMSO)을 인간 혈장 풀로 10 μ M (시험 용액) 농도로 희석하였다. 시험 용액을 드라이 블럭 서모스탤에서 4시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. Agilent 1200 액체 크로마토그래피 시스템 (Agilent, USA)을 이용한 HPLC를 사용해, 검사 샘플내 화합물의, 초기 검사 시간 (인큐베이션 전)에 해당되는 피크 면적 및 마지막 검사 시간 (드라이 블럭 서모스탤에서 24간 동안 37℃에서 인큐베이션한 후)에 해당되는 피크 면적을 구하였다. 크로마토그래피 분석은 유속 1 mL/min의 농도 구배 방식으로 수행하였다. 서모스탤팅 후 샘플내 물질의 함량%를 확인하였다.

[0906] 화합물의 안정성을 추정하였다. 본원에 기술된 화합물은 75% 이상의 화학적 안정성을 나타내었으며, 즉 인간 혈장 및 인공 위액의 산성 매질에서 화학적으로 안정적이었다 (표 2).

[0907] 표 2. 화합물의 화학적 안정성 확인 결과.

표 2

[0908]

화합물 번호	SGF에서의 안정성, %	혈장에서의 안정성, %
CDK8-1-3	100	97.7
CDK8-1-4	98.2	100
CDK8-1-5	99.5	98.1
CDK8-1-6	98.9	100
CDK8-1-8	100	97.8
CDK8-1-12	98.1	98
CDK8-1-14	92.5	100
CDK8-1-14	100	100
CDK8-1-17a	99.6	93.2
CDK8-1-18	100	100
CDK8-1-20	99.4	100
CDK8-3-4	100	100
CDK8-3-8	95.4	98
CDK8-3-9	100	100
CDK8-3-14	100	100
CDK8-3-15	99.3	75.1
CDK8-3-16	100	100
CDK8-3-17	100	100
CDK8-3-18	100	100
CDK8-4-3	100	100
CDK8-4-5	99.2	100
CDK8-4-7	99.1	93.8
CDK8-4-9	99.5	100
CDK8-4-11	98.1	88.5
CDK8-4-21	100	100
CDK8-4-23	100	87.4
CDK8-4-25	100	100
CDK8-4-26	100	100
CDK8-4-27	100	100
CDK8-4-28	100	100
CDK8-4-31	99.9	-
CDK8-4-33	100	100
CDK8-4-34	99.5	100

CDK8-4-36	100	100
CDK8-4-37	100	100
CDK8-4-38	100	100
CDK8-4-39	100	100
CDK8-4-40	100	100
CDK8-5-4	99.9	100
CDK8-5-4i	98.8	100
CDK8-5-8	100	98.2
CDK8-6-3	100	-
CDK8-6-4	100	100
CDK8-6-13	99.7	98.9
CDK8-6-14	100	100
화합물 번호	혈장에서의 안정성, %	
CDK8-3-24	89.7	
CDK8-3-26	95.8	
CDK8-3-27	94.2	
CDK8-3-32	100	
CDK8-3-37	100	
CDK8-3-42	100	

[0909] 실시예 132. 인간 간 미소좀에서의 효소 안정성 측정.

[0910] 후보 화합물의 효소 안정성 측정으로 간 미소좀의 효소 작용에 대한 본 발명의 화합물의 안정성을 추정할 수 있었다.

[0911] 0.5 mg/mL 인간 간 미소좀 풀 (XenoTech, USA, cat#H2620), 10 μ M 화합물, 2 mM β -니코틴아미드 아데닌 다이 뉴클레오티드 (Carbosynth, UK, cat#NN10871) 및 4 mM 마그네슘 클로라이드/0.1 M 소듐-포스페이트 완충제, pH=7.4를 포함하는 반응 혼합물을 드라이 블럭 서모스탯에서 37°C에서 인큐베이션하여 효소 분해율을 측정하였다. 아세트니트릴 (아세트니트릴 100 μ l/반응 혼합물 100 μ l)을 첨가하여 반응물을 퀀칭하였다. 퀀칭 후, 샘플을 10분간 10000 rpm으로 원심분리하였다. 상층액을 Agilent1200 (Agilent, USA)을 이용한 크로마토그래피 기법에 의해 검사하였다. 크로마토그래피 분석은 유속 1 mL/min의 농도 구배 방식으로 수행하였다. 시간에 따른 물질의 피크 면적 로그 그래프를 작성하였다. 라인의 종속 인자는 약물의 반감기 $t_{1/2}$ 및 분해율 CL_{int} 계산에 토대가 되는 소거율 상수 K이다:

[0912] 소거율 상수 (k) = (-경사도 (gradient))

[0913] 반감기 ($t_{1/2}$)(분) = 0.693/k

[0914] $V (\mu$ l/mg) = 인큐베이션 부피 (μ l) / 인큐베이션 단백질 (mg)

[0915] 고유 소거율(intrinsic clearance)(CL_{int})(μ l/min/mg 단백질) = $V \times 0.693 / t_{1/2}$.

[0916] 수득한 데이터를 토대로, 후보 화합물의 인간 간 미소좀에서의 효소 안정성을 확인하였다. 본 발명에 따른 화합물은 인간 간 미소좀의 작용에 대해 충분한 안정성을 나타내었으며, 효소 분해율 CL_{int} 은 47 μ l/min/mg 미만이었다. 그 결과는 표 3에 나타난다.

[0917] 표 3. 화합물의 효소 안정성 측정 결과

표 3

[0918]

화합물 번호	미소좀에서의 안정성, CL_{int} , μ l/min/mg	화합물 번호	미소좀에서의 안정성, CL_{int} , μ l/min/mg
CDK8-1-3	24.8	CDK8-4-9	21.6
CDK8-1-4	18.8	CDK8-4-11	15.0
CDK8-1-6	23.4	CDK8-4-23	12.8

CDK8-1-8	23.4	CDK8-4-25	22.2
CDK8-1-12	3.0	CDK8-4-26	17.6
CDK8-1-14	12.4	CDK8-4-27	7.2
CDK8-1-17a	14.4	CDK8-4-28	6.8
CDK8-1-18	14.6	CDK8-4-33	21.2
CDK8-1-20	12.4	CDK8-4-34	24.2
CDK8-3-8	18.0	CDK8-4-38	20.0
CDK8-3-9	8.8	CDK8-4-39	23.6
CDK8-3-14	13.6	CDK8-4-40	35.0
CDK8-3-15	15.2	CDK8-5-4	37.0
CDK8-3-16	27.8	CDK8-5-4i	19.0
CDK8-3-17	10.7	CDK8-6-3	18.6
CDK8-3-18	10.4	CDK8-6-4	16.2
CDK8-4-3	22.0	CDK8-6-13	22.6
CDK8-4-5	26.6	CDK8-6-14	11.8
CDK8-4-7	23.2	-	-

실시예 133. 인간 간 S9 분획에서의 효소 안정성 측정.

후보 화합물의 효소 안정성 측정으로 인간 간 S9 분획의 효소 작용에 대한 본 발명의 화합물의 안정성을 추정할 수 있었다.

0.5 mg/mL 인간 간 S9 분획 (XenoTech, USA, cat#H0610), 10 μ M 화합물, 2 mM β -니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오티드 (Carbosynth, UK, cat#NN10871) 및 4 mM 마그네슘 클로라이드/0.1 M 소듐-포스페이트 완충제, pH=7.4를 포함하는 반응 혼합물을 드라이 블럭 서모스탯에서 37°C에서 인큐베이션하여 효소 분해율을 측정하였다. 아세토니트릴 (아세토니트릴 100 μ l/반응 혼합물 100 μ l)을 첨가하여 반응물을 킨칭하였다. 킨칭 후, 샘플을 10분간 10000 rpm으로 원심분리하였다. 상층액을 Agilent1200 (Agilent, USA)을 이용한 크로마토그래피 기법에 의해 검사하였다. 크로마토그래피 분석은 유속 1 mL/min의 농도 구배 방식으로 수행하였다. 시간에 따른 물질의 피크 면적 로그 그래프를 작성하였다. 라인의 종속 인자는 약물의 반감기 $t_{1/2}$ 및 분해율 CL_{int} 계산에 토대가 되는 소거율 상수 K이다:

소거율 상수 (k) = (-경사도)

반감기 ($t_{1/2}$)(분) = 0.693/k

V (μ l/mg) = 인큐베이션 부피 (μ l) / 인큐베이션 단백질 (mg)

고유 소거율(CL_{int})(μ l/min/mg 단백질) = $V \times 0.693 / t_{1/2}$.

수득한 데이터를 토대로, 후보 화합물의 인간 간 S9 분획에서의 효소 안정성을 확인하였다. 본 발명에 따른 화합물은 간 S9 분획의 작용에 대해 충분한 안정성을 나타내었으며, 효소 분해율 CL_{int} 은 13 μ l/min/mg 미만이었다. 그 결과는 표 4에 나타낸다.

표 4. 화합물의 효소 안정성 측정 결과

표 4

화합물 번호	S9에서의 안정성, CL_{int} , μ l/min/mg
CDK8-3-19	2.9
CDK8-3-20	6.5
CDK8-3-21	12.9
CDK8-3-22	3.0
CDK8-3-23	9.2
CDK8-3-24	4.6

CDK8-3-25	3.3
CDK8_3_26	3.25
CDK8_3_27	1.55
CDK8_3_32	3.8
CDK8_3_37	10.05
CDK8_3_39	10.3
CDK8_3_40	2.95
CDK8_3_42	0.5

실시예 134. Caco-2 세포 단일층에 대한 투과성 추정.

Caco-2 세포 단일층의 투과성 추정으로, 물질의 능동 및 수동 수송에 의한 생물막 침투력을 평가할 수 있었다.

장 상피 세포 Caco-2를 필터 인서트 (포어 크기 0.4 μm , BD Falcon with High Density) 상에서 21일간 배양하였으며; 그런 후, 표준 프로토콜에 따라 루시퍼 엘로우 (Sigma-Aldrich, USA)를 사용해 단일층 완전성 (monolayer integrity)을 확인하였다. A→B 이동시 ("장 내강" - "혈류" 이동), 완충제, pH 6.5 (HBSS, 10 mM HEPES, 15 mM 글루코스) 중의 10 μM 농도의 검사 물질 용액을 상단 챔버에 넣고; 하단 챔버에는 완충제, pH 7.4 (HBSS, 10 mM HEPES, 15 mM 글루코스, 1% BSA)를 넣었다. B→A 이동시 ("혈류" - "장 내강" 이동), 상단 챔버에는 완충제, pH 6.5를, 하단 챔버에는 완충제, pH 7.4 내 10 μM 농도의 검사 물질 용액을 첨가하였다. 고 투과성 물질인 프로프라놀롤 (propranolol)을 대조군으로 사용하였다.

5% CO₂ 함유 분위기하 37℃에서 2시간 인큐베이션한 후, 상단 챔버 및 하단 챔버에서 검사 물질의 양을 Agilent1200 HPLC system (Agilent, USA)을 이용한 HPLC에 의해 측정하였으며, 단백질을 아세트니트릴을 사용해 예비적으로 석출시켰다. 크로마토그래피 분석을 유속 1 mL/min의 농도 구배 방식으로 수행하였다. 화합물에 해당되는 피크 면적을 크로마토그램에서 구하였다. 교정 표준물질 (calibration standard)에서의 화합물의 피크 면적을 토대로, 초기 용액내 및 상단 챔버 웰과 하단 챔버 웰의 샘플내 화합물의 농도를 측정하였다.

세포 투과성 계수 P_{app} 를 하기 식에 의해 계산하였다:

$$P_{app} = (C_{(t)} \times V) / (C_{(0)} \times t \times \text{면적}),$$

P_{app} - 유효 투과성 상수 (effective permeability constant), m/s

V - 용액의 부피 (A→ B 실험 - 0.8 ml, B→ A 실험 - 0.2 ml), ml

면적 - 막 표면적 (0.33 cm^2), cm^2

t - 체류 시간 (7200 sec), sec

$C_{(0)}$ - 초기 용액 농도, μM

$C_{(t)}$ - 2시간 후 용액 농도 (A→B 실험 - 하단 챔버 웰의 샘플내 농도, B→A 실험 - 상단 챔버 웰의 샘플내 농도), μM

유출 계수 (efflux coefficient)는 혈류에서 물질을 제거하는 세포의 능력을 나타낸다. 그 값은 하기 식으로 계산하였다:

$$\text{유출} = P_{app \text{ B-A}} / P_{app \text{ A-B}}$$

$P_{app \text{ A-B}}$ - 투과성 직접 분석 결과 (value of permeability direct analysis) A → B

$P_{app \text{ B-A}}$ - 투과성 역 분석 결과 (value of the permeability of the reverse analysis) B → A.

본 발명의 화합물은 높은 속도의 직접 "장 내강" - "혈류" 수송을 나타내었으며, 유출 계수는 2를 넘지 않았으며, 이는 Pgp 트랜스포터가 기질 생체이용성을 제한하지 않는다는 것을 의미한다. 그 결과는 표 5에 나타낸다.

표 5. Caco-2 세포 단일층을 통한 투과성 측정 결과.

표 5

화합물 번호	A - B, Papp cm/s	유출
CDK8-1-3	64.1	0.44
CDK8-1-8	19.7	2.9
CDK8-1-14	39.9	0.79
CDK8-3-14	39.8	1.35
CDK8-3-18	46.9	0.9
CDK8-3-24	17.0	1.1
CDK8-3-25	29.3	0.6
CDK8_3_26	53.7	0.3
CDK8_3_27	22.6	0.9
CDK8_3_32	24.9	0.7
CDK8_3_37	18.9	1.0
CDK8_3_39	22.3	0.8
CDK8_3_42	11.8	1.6
CDK8-4-5	87.6	0.12
CDK8-4-7	64.5	0.34
CDK8-4-11	13.9	1.54
CDK8-4-21	106.1	0.09
CDK8-4-23	36.9	0.14
CDK8-4-27	84.6	0.25
CDK8-4-28	68.9	0.03
CDK8-4-31	36.1	0.35
CDK8-4-33	13.4	1.5
CDK8-4-37	8.63	1.08
CDK8-4-38	13.9	0.28
CDK8-6-14	64.1	0.44

[0948] 실시예 135. CDK8-민감성 세포주에 대한 시험관내 항증식 활성.

[0949] 본 발명에 따른 CDK8 저해제의 항증식 활성을 연속적인 세포 배양물 MV4-11 (2중 표현형 골수단핵구성 백혈병, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (급성 골수성 백혈병, ATCC® CCL-246™), HL-60 (급성 전골수성 백혈병, ATCC® CCL-240™)에 대한 세포성 검사로 생체 염료 (vital stain) AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100)를 사용해 측정하였다. 세포는 10% FBS (Gibco, #16140-071)가 첨가된 RPMI-1640 (PanEco, #C330p) 배지에서 배양하였으며; 96웰 배양 플레이트 (Corning, #3599)에서 10% FBS (Gibco, #16140-071)가 첨가된 배양 배지로 세척 및 재현탁하였으며, 이때 웰 당 배지 100 μ m에 세포 $\approx 10 \times 10^3$ 개였다. 대상 화합물을 DMSO에 용해하고, 10% FBS (Gibco, #16140-071)가 첨가된 배지에 최종 농도 0 내지 100 μ M 범위로 희석하였다. 50 μ M 화합물 희석액을 각 웰에 (최종 DMSO 농도는 1% 미만) 첨가하고, 120시간 동안 37°C에서 5% CO₂ 분위기하에 인큐베이션하였다. 인큐베이션이 끝나면, AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100) 시약 15 μ l를 각 웰에 첨가하였으며, 플레이트의 내용물을 오르비탈 셰이커 (Biosan, Latvia)에서 잘 혼합한 다음 3-5시간 동안 37°C에서 5% CO₂ 분위기하에 인큐베이션하였다. 여기 파장 (λ Ex) 540 nm 및 방출 파장 (λ Em) 590 nm에서 형광 신호를 측정하는 마이크로플레이트 분광광도계 (Tecan Infinite M200Pro, Switzerland)를 사용해 살아있는 세포의 수를 추산하였다.

[0950] 4-파라미터 로지스틱 모델에 의해 실험 포인트의 근사값을 구하는 Magellan 7.2 소프트웨어 (Tecan, Switzerland)를 사용하고, Levenberg-Marquardt (표 7, 표 7)에 의해 최적화하여, IC₅₀을 계산하였다.

[0951] CC₅₀ 값은 HepG2 세포 (간세포암, ATCC® HB-8065™)에 대한 일반적인 세포독성 검사로 결정하였다. 96웰 플레이트 (Corning, #3599)에 배지 100 μ l 당 세포 $\approx 20 \times 10^3$ 개의 농도로 세포를 웰에 접종하고, 화합물을 200 - 0.78 μ M 농도 범위로 첨가하여 72시간 동안 인큐베이션하였다. 상기한 방법으로 세포 생존성을 분석하였다. 결

과는 표 6에 나타낸다.

[0952] 표 6. 세포주 패널 (MV-4-11)을 이용한 세포성 항증식 검사에서 화합물의 비활성 분석 결과 및 HepG2 세포주를 이용한 일반적인 독성 평가 결과. 결과는 여러 검사에서 수득한 활성의 평균 값으로 나타낸다.

표 6

[0953]

화합물 번호	MV-4-11	Hep-G2	화합물 번호	MV-4-11	Hep-G2
	IC ₅₀ , mkM	CC ₅₀ , mkM		IC ₅₀ , mkM	CC ₅₀ , mkM
CDK8-1-3	2.08	59.1	CDK8-4-9	2.10	>200
CDK8-1-4	0.70	>100	CDK8-4-11	1.33	>200
CDK8-1-5	1.24	81.1	CDK8-4-21	0.74	4.7
CDK8-1-6	1.64	>100	CDK8-4-23	0.10	>100
CDK8-1-7E	>2.5	>100	CDK8-4-25	0.05	4.7
CDK8-1-8	3.92	>200	CDK8-4-26	1.28	>100
CDK8-1-12	3.38	>100	CDK8-4-27	0.05	>100
CDK8-1-14	0.24	>100	CDK8-4-28	>1	>200
CDK8-1-14	>2.5	>50	CDK8-4-31	0.61	>100
CDK8-1-17a	12.44	>100	CDK8-4-33	19.68	>100
CDK8-1-18	4.80	>100	CDK8-4-34	0.14	2.6
CDK8-1-20	>1	>200	CDK8-4-36	0.46	17.0
CDK8-3-4	7.51	76.4	CDK8-4-37	0.13	117.5
CDK8-3-8	7.52	>200	CDK8-4-38	0.39	>100
CDK8-3-9	10.04	>20	CDK8-4-39	0.19	>100
CDK8-3-14	0.20	>100	CDK8-4-40	5.56	>100
CDK8-3-15	2.45	>100	CDK8-5-4	9.56	66.1
CDK8-3-16	2.87	>100	CDK8-5-4i	4.32	>100
CDK8-3-17	8.85	>20	CDK8-5-8	3.73	>50
CDK8-3-18	0.19	>200	CDK8-6-3	3.18	>60
CDK8-4-3	1.49	>200	CDK8-6-4	7.79	66.6
CDK8-4-5	0.62	7.7	CDK8-6-13	19.74	>200
CDK8-4-7	0.39	>200	CDK8-6-14	11.72	>50
CDK8-3-19	0.912	>100	CDK8_3_28	0.871	48.4
CDK8-3-20	5.044	>100	CDK8-3-30	0.412	100.0
CDK8-3-21	0.764	>100	CDK8-3-32	0.010	20.7
CDK8-3-22	0.432	>100	CDK8-3-33	2.059	100.0
CDK8-3-23	0.413	>100	CDK8-3-35	1.844	77.4
CDK8-3-24	0.099	>200	CDK8-3-37	0.022	98.2
CDK8-3-25	0.134	>100	CDK8-3-39	0.055	50.2
CDK8-3-26	0.011	4.9	CDK8-3-40	0.009	200.0
CDK8-3-27	0.066	19.4	CDK8-3-41	0.572	200.0
-	-	-	CDK8-3-42	0.028	15.9

[0954] 표 7. 세포주 패널 (KG-1, HL-60)을 이용한 세포성 항증식 검사에서 화합물의 비활성 분석 결과. 결과는 여러 검사에서 수득한 활성의 평균 값으로 나타낸다.

표 7

[0955]

화합물 번호	KG-1	HL-60	화합물 번호	KG-1	HL-60
	IC ₅₀ , mkM	IC ₅₀ , mkM		IC ₅₀ , mkM	IC ₅₀ , mkM
CDK8-1-3	27.60	81.44	CDK8-4-27	5.21	>100
CDK8-1-5	4.71	>60	CDK8-4-31	21.66	-

CDK8-1-6	>10	8.18	CDK8-4-34	0.20	0.081
CDK8-1-14	23.25	33.94	CDK8-4-36	1.59	-
CDK8-1-14	-	60.68	CDK8-4-37	5.00	-
CDK8-1-18	2.13	>100	CDK8-4-38	60.00	-
CDK8-3-14	0.05	69.76	CDK8-4-39	27.72	-
CDK8-3-15	1.13	>60	CDK8-4-40	25.00	-
CDK8-3-16	0.94	>60	CDK8-5-8	17.52	24.79
CDK8-3-17	3.93	46.48	CDK8-6-13	12.32	>60
CDK8-3-18	0.08	34.98	CDK8-6-14	9.60	66.45
화합물 번호	KG-1				
	IC ₅₀ , mM				
CDK8-3-26	0.003				
CDK8-3-31	0.002				
CDK8-3-32	<0.01				
CDK8-3-34	0.005				
CDK8-3-37	0.004				
CDK8-3-38	<0.01				
CDK8-3-39	0.005				
CDK8-3-42	0.009				