



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0040763
 (43) 공개일자 2019년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0131023
 (22) 출원일자 2017년10월11일
 심사청구일자 없음

(71) 출원인
한미약품 주식회사
 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

(72) 발명자
배인환
 경기도 화성시 동탄기흥로 550(영천동)
박창희
 경기도 화성시 동탄기흥로 550(영천동)
안영길
 경기도 화성시 동탄기흥로 550(영천동)

(74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **피라졸로피리딘 유도체 화합물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명의 일 양상은 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 저해 활성을 갖는 화학식 1의 화합물, 이의 호변이성 질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물을 제공하며, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하는데 효과가 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 9/00 (2013.01)

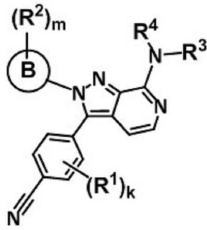
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1 중,

B 고리는 C₃-C₂₀카보사이클릭기 또는 C₁-C₂₀헤테로사이클릭기이고,

R¹ 내지 R⁴은 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록실기, 티올기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알킨일기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀카보사이클릭기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로사이클릭기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴기, -N(Q₁)(Q₂), -C(=O)(Q₁), -N-C(=O)(Q₁), -N-C(=O)-N(Q₁)(Q₂), -O-C(=O)(Q₁), -S(=O)(Q₁), -S(=O)₂(Q₁), -P(=O)(Q₁)(Q₂) 및 -N-C(=NH)-N(Q₁)(Q₂) 중에서 선택되는 1가의 라디칼이되,

다만 이 때 선택적으로 상기 R¹ 또는 R²가 두 개 이상일 때에는 그 중 두 개의 R¹ 또는 R²가 해당 고리 내에서 연속하여 이어지는 고리 원자 2개에 인접 치환될 수 있고, 상기 인접 치환된 두 개의 R¹ 또는 R²가 서로 연결되어 치환 또는 비치환된 C₃-C₂₀카보사이클릭기 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀헤테로사이클릭기를 이루면서 상기 해당 고리와 더불어 융합 고리를 형성할 수 있고,

선택적으로, 상기 화학식 1에서 피라졸로피리딘환의 치환기 -N(R³)(R⁴)에서 R³과 R⁴가 서로 연결되어 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀헤테로사이클릭기를 형성할 수 있고,

k는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k가 2이상인 경우 2이상의 R¹은 서로 동일하거나 상이하고,

m은 0 내지 7의 정수 중에서 선택되고, m이 2이상인 경우 2이상의 R²은 서로 동일하거나 상이하고,

상기 Q₁ 및 Q₂은 각각 독립적으로

수소, 할로젠, 히드록실기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알킨일기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴티오기, 치환 또는 비치환된

C₂-C₁₀헤테로아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴기, 및 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 B 고리를 나타내는 치환된 C₃-C₂₀카보사이클릭기 또는 C₁-C₂₀헤테로사이클릭기의 치환기 중 적어도 하나는, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알킨일기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₉사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₉사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시기, -N(Q₃)(Q₄), -N-C(=O)(Q₃), -N-C(=O)-N(Q₃)(Q₄), 및 -N-C(=NH)-N(Q₃)(Q₄), 또는

-N(Q₃)(Q₄), -N-C(=O)(Q₃), -N-C(=O)-N(Q₃)(Q₄), 및 -N-C(=NH)-N(Q₃)(Q₄) 중 어느 하나로 치환된 C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 C₁-C₆알킬카보닐기

중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환된 C₃-C₁₀사이클로알킬기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로사이클로알킬기, 치환된 C₂-C₁₀알켄일기, 치환된 C₃-C₉사이클로알켄일기, 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 치환된 C₂-C₁₀알킨일기, 치환된 C₃-C₁₀카보사이클릭기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로사이클릭기, 치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환된 C₃-C₁₀사이클로알콕시기, 치환된 C₁-C₁₀알킬티오기, 치환된 C₆-C₁₀아릴옥시기, 치환된 C₆-C₁₀아릴티오기, 치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴옥시기, 치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴티오기, 치환된 C₆-C₁₀아릴기, 및 치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴기의 치환기 중 적어도 하나는,

할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, -N(Q₅)(Q₆), -N-C(=O)(Q₅), -N-C(=O)-N(Q₅)(Q₆), 및 -N-C(=NH)-N(Q₅)(Q₆), 또는

-N(Q₅)(Q₆), -N-C(=O)(Q₅), -N-C(=O)-N(Q₅)(Q₆), 및 -N-C(=NH)-N(Q₅)(Q₆) 중 어느 하나로 치환된 C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 C₁-C₆알킬카보닐기

중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 Q₁ 내지 Q₆은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실기, 티올기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₃-C₆사이클로알킬기, 할로C₃-C₆사이클로알킬기, C₁-C₆헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₆헤테로사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 헤테로사이클릭기, 헤테로사이클로알킬기, 할로헤테로사이클로알킬기, 헤테로사이클로알켄일기, 할로헤테로사이클로알켄일기, 헤테로아릴기, 헤테로아릴옥시기, 및 헤테로아릴티오기는 고리를 구성하는 탄소가 O, N, P 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자로 치환된 기를 나타낸다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 B 고리는 페닐기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 피롤일기, 피라졸일기, 인돌일기, 피라졸로피리딘일기, 피롤피리딘일기, 벤조이미다졸일기, 벤조피라졸일기, 벤조티오펜일기, 퀴놀린일기, 벤조티아졸일기, 인다졸일기, 벤조퓨란일기, 벤조디옥신일기, 벤조피란일기, 인단일기, 및 나

프틸기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 R^1 은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 R^2 는 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알켄일기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 R^3 및 R^4 은 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고, 여기서, R^3 및 R^4 는 서로 연결되어 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 헤테로사이클기를 형성할 수 있는 화합물.

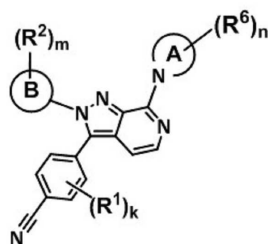
청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 R^3 및 R^4 가 서로 연결되어 형성하는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 헤테로사이클릭기는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 아제핀일(azepiny1)기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2 중,

B 고리는 C₃-C₁₂카보사이클기 또는 C₁-C₁₂헤테로사이클기이고,

R¹은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알킨일기, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R²은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알킨일기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₉사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₉사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알켄일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

여기서 치환된 C₁-C₆알킬기, 치환된 C₂-C₆알켄일기, 치환된 C₂-C₆알킨일기, 치환된 C₁-C₆알콕시기, 치환된 C₃-C₉사이클로알킬기, 치환된 C₃-C₉사이클로알켄일기, 치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 및 치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알켄일기의 치환기 중 적어도 하나는,

할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, C₁-C₆알킬아미노기, C₁-C₆디알킬아미노기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 아제핀일(azepiny1)기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R⁶은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, -N(Q₇)(Q₈), -N-C(=O)(Q₇), -N-C(=O)-N(Q₇)(Q₈), 및 -N-C(=NH)-N(Q₇)(Q₈), 또는

-N(Q₇)(Q₈), -N-C(=O)(Q₇), -N-C(=O)-N(Q₇)(Q₈), 및 -N-C(=NH)-N(Q₇)(Q₈) 중 어느 하나로 치환된 C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 C₁-C₆알킬카보닐기

중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 Q₇ 및 Q₈은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

k는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k가 2이상인 경우 2이상의 R¹은 서로 동일하거나 상이하고,

m은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, m이 2이상인 경우 2이상의 R²은 서로 동일하거나 상이하고,

n은 0 내지 6의 정수 중에서 선택되고, n이 2이상인 경우 2이상의 R⁶은 서로 동일하거나 상이하다.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

B 고리는 페닐기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 피롤일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R¹은 수소, 할로젠, 히드록시기, 티올기, C₁-C₃알킬기, 할로C₁-C₃알킬기, C₁-C₃알콕시기, 및 할로C₁-C₃알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R²는 수소, 할로젠, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 및 아제핀일(azepiny1)기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R⁶은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₁-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, -N(Q₉)(Q₁₀), -N-C(=O)(Q₉), -N-C(=O)-N(Q₉)(Q₁₀), 및 -N-C(=NH)-N(Q₉)(Q₁₀), 또는

-N(Q₉)(Q₁₀), -N-C(=O)(Q₉), -N-C(=O)-N(Q₉)(Q₁₀), 및 -N-C(=NH)-N(Q₉)(Q₁₀) 중 어느 하나로 치환된 C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 및 C₂-C₆알킨일기

중에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 Q₉ 및 Q₁₀은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시기, C₁-C₃알킬기, 및 할로C₁-C₃알킬기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

k는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k가 2이상인 경우 2이상의 R¹은 서로 동일하거나 상이하고,

m은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, m이 2이상인 경우 2이상의 R²은 서로 동일하거나 상이하고,

n은 0 내지 6의 정수 중에서 선택되고, n이 2이상인 경우 2이상의 R⁶은 서로 동일하거나 상이하다.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 하기 화합물 1 내지 6으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물:

- 1) (R)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- 2) 4-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- 3) (S)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- 4) (R)-4-(7-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- 5) (R)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- 6) (S)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴

청구항 10

유효 성분으로서 청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화로부터 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화로부터 기인된 질환은 암 또는 신생물성 질환인 약학적 조성물.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 약학적으로 허용되는 추가적인 약제와 병용되는 약학적 조성물.

청구항 13

청구항 10에 있어서, 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전 또는 마이크로에멀전으로 제제화되는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피라졸로피리딘 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 히스톤 데메틸라제인 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)에 저해활성을 갖는 피라졸로피리딘 유도체 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암 줄기세포 또는 암 개시 세포는 암세포의 이질성에 기여하는 일부 다능성 줄기세포 특성을 가진다. 이러한 특징은 암세포를 전통적인 요법, 예컨대 화학요법 또는 방사선요법에 대해 더 저항성으로 만들고, 이어서 치료 후 재발을 발생시킬 수 있다. 따라서, 기존의 화학요법 또는 방사선요법보다 진화한 항암제를 개발하려는 노력이 계속되고 있다.

[0003] 후성 유전학은 DNA 염기서열의 변화 없이도 유전자 발현 패턴 및 활성이 변화되고 이것이 다음 세대로 유전되는 현상을 연구하는 학문이다. 이러한 후성유전학 연구는 DNA 메틸화, 히스톤 변형, 크로마틴 리모델링과 같은 기전들을 중심으로 진행되고 있다. 후성적 변형은 다양한 질병의 발생에서 주요 원인인 것으로 밝혀져 왔다. 후성적 변화의 개시 및 유지에는 DNA 메틸화, 히스톤 변형 및 비코딩 RNA (ncRNA)와 관련된 유전자 변형이 포함되며, 다수의 후성적 조절 유전자가 종종 돌연변이되거나 또는 그들 자신의 발현이 다수의 암에서 비정상적이라는 것이 발견되었다.

[0004] 한편, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)(KDM1A라고도 함)은 메틸기를 제거하여 암의 진행과 세포 증식에 중요한 여러 유전자의 발현을 조절한다(Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. Cell, 2004. 119(7): p. 941-53).

[0005] 현재까지 연구된 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)저해제는 라이신 특이적 데메틸라제-1 (LSD1)에 대해 충분히 선택적인 저해 활성을 보이지 못하거나, 약제에 대해 내성을 보이거나 또는 정상세포에 대해 독성을 나타내는 등의 부작용이 존재하여, 암 및 신생물성 질환의 치료에 효과적으로 사용될 수 없는 문제가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) WO2016007722
- (특허문헌 0002) WO2012135113

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) Cell, 2004. 119(7): p. 941-53

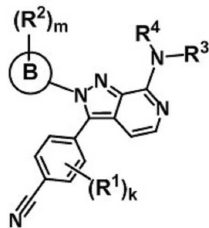
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 일 양상은 히스톤 데메틸라제인 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)에 대해 충분히 저해 활성이 있는 신규한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 신규 화합물의, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 일 양상은
- [0011] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물을 제공한다.
- [0012] [화학식 1]



- [0013]
- [0014] 상기 화학식 1 중,
- [0015] B 고리는 C₃-C₂₀카보사이클릭기 또는 C₁-C₂₀헤테로사이클릭기이고,
- [0016] R¹ 내지 R⁴은 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록실기, 티올기, 니트로기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알켄일기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알킨일기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀카보사이클릭기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로사이클릭기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₀아릴기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀헤테로아릴기, -N(Q₁)(Q₂), -C(=O)(Q₁), -N-C(=O)(Q₁), -N-C(=O)-N(Q₁)(Q₂), -O-C(=O)(Q₁), -S(=O)(Q₁), -S(=O)₂(Q₁), -P(=O)(Q₁)(Q₂) 및 -N-C(=NH)-N(Q₁)(Q₂) 중에서 선택되는 1가의 라디칼이되,

- [0017] 다만 이 때 선택적으로 상기 R^1 또는 R^2 가 두 개 이상일 때에는 그 중 두 개의 R^1 또는 R^2 가 해당 고리 내에서 연속하여 이어지는 고리 원자 2개에 인접 치환될 수 있고, 상기 인접 치환된 두 개의 R^1 또는 R^2 가 서로 연결되어 치환 또는 비치환된 C_3-C_{20} 카보사이클릭기 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로사이클릭기를 이루면서 상기 해당 고리와 더불어 융합 고리를 형성할 수 있고,
- [0018] 선택적으로, 상기 화학식 1에서 피라졸로피리딘환의 치환기 $-N(R^3)(R^4)$ 에서 R^3 과 R^4 가 서로 연결되어 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤테로사이클릭기를 형성할 수 있고,
- [0019] k 는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k 가 2이상인 경우 2이상의 R^1 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0020] m 은 0 내지 7의 정수 중에서 선택되고, m 이 2이상인 경우 2이상의 R^2 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0021] 상기 Q_1 및 Q_2 은 각각 독립적으로
- [0022] 수소, 할로젠, 히드록실기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 헤테로사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬티오기, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴티오기, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{10} 아릴기, 및 치환 또는 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0023] 상기 B 고리를 나타내는 치환된 C_3-C_{20} 카보사이클릭기 또는 C_1-C_{20} 헤테로사이클릭기의 치환기 중 적어도 하나는,
- [0024] 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, $-N(Q_3)(Q_4)$, $-N-C(=O)(Q_3)$, $-N-C(=O)-N(Q_3)(Q_4)$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_3)(Q_4)$, 또는
- [0025] $-N(Q_3)(Q_4)$, $-N-C(=O)(Q_3)$, $-N-C(=O)-N(Q_3)(Q_4)$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_3)(Q_4)$ 중 어느 하나로 치환된 C_1-C_6 알킬기, C_2-C_6 알켄일기, C_2-C_6 알킨일기, C_3-C_9 사이클로알킬기, C_3-C_9 사이클로알켄일기, C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, C_2-C_9 헤테로사이클로알켄일기, C_1-C_6 알콕시기, 및 C_1-C_6 알킬카보닐기
- [0026] 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0027] 상기 치환된 C_1-C_{10} 알킬기, 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬기, 치환된 C_1-C_{10} 헤테로사이클로알킬기, 치환된 C_2-C_{10} 알켄일기, 치환된 C_3-C_9 사이클로알켄일기, 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알켄일기, 치환된 C_2-C_{10} 알킨일기, 치환된 C_3-C_{10} 카보사이클릭기, 치환된 C_1-C_{10} 헤테로사이클릭기, 치환된 C_1-C_{10} 알콕시기, 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알콕시기, 치환된 C_1-C_{10} 알킬티오기, 치환된 C_6-C_{10} 아릴옥시기, 치환된 C_6-C_{10} 아릴티오기, 치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴옥시기, 치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴티오기, 치환된 C_6-C_{10} 아릴기, 및 치환된 C_2-C_{10} 헤테로아릴기의 치환기 중 적어도 하나는,
- [0028] 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C_1-C_6 알킬기, 할로 C_1-C_6 알킬기, C_2-C_6 알켄일기, 할로 C_2-C_6 알켄일기, C_2-C_6 알킨일기, 할로 C_2-C_6 알킨일기, C_3-C_9 사이클로알킬기, 할로 C_3-C_9 사이클로알킬기, C_3-C_9 사이클로알켄일기, 할로 C_3-C_9 사이클로알켄일기, C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, 할로 C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, C_2-C_9 헤테로사이클로알켄일기, 할로 C_2-C_9 헤테로사이클로알켄일기, C_1-C_6 알콕시기, 할로 C_1-C_6 알콕시기, $-N(Q_5)(Q_6)$, $-N-C(=O)(Q_5)$, $-N-C(=O)-N(Q_5)(Q_6)$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_5)(Q_6)$, 또는
- [0029] $-N(Q_5)(Q_6)$, $-N-C(=O)(Q_5)$, $-N-C(=O)-N(Q_5)(Q_6)$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_5)(Q_6)$ 중 어느 하나로 치환된 C_1-C_6 알킬기,

C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 C₁-C₆알킬카보닐기

- [0030] 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0031] 상기 Q₁ 내지 Q₆은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실기, 티올기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₃-C₆사이클로알킬기, 할로C₃-C₆사이클로알킬기, C₁-C₆헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₆헤테로사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0032] 상기 헤테로사이클릭기, 헤테로사이클로알킬기, 할로헤테로사이클로알킬기, 헤테로사이클로알켄일기, 할로헤테로사이클로알켄일기, 헤테로아릴기, 헤테로아릴옥시기, 및 헤테로아릴티오기는 고리를 구성하는 탄소가 O, N, P 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자로 치환된 기를 나타낸다.
- [0033] 본 발명의 다른 일 양상은 유효 성분으로서 상기 화학식 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화로부터 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 다른 일 양상은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0035] 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물은 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)를 억제할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 “약”의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [0037] 상기 화학식 1에서, R¹ 내지 R⁴로서 열거된 잔기는 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.
- [0038] 용어 "알킬(alkyl)"은 포화된 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C₁-C₂₀알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자(C₁-C₂₀)의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소를 말한다. 알킬기의 예는 메틸(methyl), 에틸(ethyl), n-프로필(n-propyl), i-프로필(i-propyl), n-부틸(n-butyl), i-부틸(i-butyl), t-부틸(t-butyl)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 용어 "알콕시(alkoxy)"는 -O-알킬을 말한다. 용어 "알킬티오(alkylthio)"는 -S-알킬을 말한다. 용어 "알킬카보닐" 또는 "알킬카르보닐"은 카보닐기(-C(=O)-)를 통해 부착된 상기 정의한 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0039] 용어 "알켄일(alkenyl)"은 하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 이중결합(C=C)을 포함하는 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C₂-C₂₀알켄일은 2 내지 20개 탄소 원자(C₂-C₂₀)의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소를 말한다. 각각의 이중결합은 E- 또는 Z-입체배치형태를 가질 수 있다. 알켄일기의 예는 비닐(vinyl), 2-프로펜일(2-propenyl) 및 2-부테닐(2-butenyl)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 용어 "알킨일(alkynyl)"은 하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 삼중결합(C≡C)을 포함하는 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예를 들어, C₂-C₂₀알킨일은 2 내지 10개 탄소 원자(C₂-C₂₀)의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소를 말한다. 알킨일기의 예는 에틴일(ethynyl), 2-프로핀일(2-propynyl) 및 2-부틴일(2-butynyl)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0041] 알켄일기와 알킨일기의 이중결합 및 삼중결합 각각은 임의의 위치에 존재할 수 있으며, 각각의 화합물이 충분히 안정적이고, 의약 물질로서의 용도와 같이 원하는 목적에 적합하기만 하다면, 치환된 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기는 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "할로C₁-C₆알킬"은 상기 정의된 할로겐 원자로 치환되는 C₁-C₆알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸을 지칭한다.
- [0042] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 비치환 또는 치환 -NH₂를 말한다. 용어 "알킬아미노기"는 -NH₂의 적어도 하나의 수소가 알킬기로 치환되어, 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 아미노기를 말한다. 상기 알킬아미노기는 -NH₂의 질소가 적어도 1개의 알킬기 예를 들어 1개 내지 15개의 탄소 원자(C₁-C₁₅)로 이루어진 알킬기에 결합하고 있는 화합물들의 기들을 포함한다. 예시적인 알킬아미노기는 벤질아미노, 메틸아미노, 에틸아미노 페네틸아미노 등을 들 수 있다. 용어 "디알킬아미노"는 -NH₂의 두개의 수소가 서로 같거나 다른 알킬기로 치환되어, -NH₂의 질소가 적어도 2개의 추가 알킬기에 결합하고 있는 기들을 포함한다. 예시적인 디알킬아미노기는 디메틸아미노 및 디에틸아미노를 들 수 있다.
- [0043] 용어 "카복실" 또는 "카르복실"은 비치환 또는 치환된 -CO₂H를 말한다. 예를 들어 C₁-C₂₀알킬로 치환된 카르복실기는 카르복실에스테르기(-C(=O)OR¹)(여기서, R¹은 C₁-C₂₀알킬을 나타낸다)를 지칭한다.
- [0044] 용어 "카복사미드" 또는 "카르복사미드"는 치환 또는 비치환된 -C(O)NR¹R²를 말한다. 상기 식에서 R¹ 또는 R²는 예를 들어 C₁-C₁₀알킬 또는 C₆-C₁₀아릴을 나타낼 수 있다.
- [0045] 용어 "카보사이클릭(carbocyclic)기", "카보사이클(carbocycle)", "카보사이클릴(carbocyclyl)", 및 "카보사이클릭 환"은 호환되어 사용될 수 있다. 본 명세서에서 C₃-C₃₀카보사이클릭기란, 고리 형성 원자로서 탄소만을 포함한 탄소수 3 내지 30의 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭기를 의미한다. 상기 C₃-C₃₀카보사이클릭기는 방향족 카보사이클릭기 또는 비방향족 카보사이클릭기일 수 있다. 예를 들어, 상기 C₃-C₃₀카보사이클릭기는 벤젠과 같은 고리, 페닐기와 같은 1가 그룹 또는 페닐렌기와 같은 2가 그룹일 수 있다. 또는, 상기 C₅-C₆₀카보사이클릭 그룹에 연결된 치환기에 개수에 따라, 상기 C₅-C₆₀카보사이클릭 그룹은 3가 그룹 또는 4가 그룹일 수 있는 등 다양한 변형이 가능하다. 예를 들어, C₃-C₂₀카보사이클릭기는 탄소수 2 내지 20의 방향족 또는 비방향족의, 포화 또는 불포화 탄화수소를 말한다. 상기 카보사이클릭기는 예를 들어, C₃-C₂₀사이클로알킬기, C₃-C₂₀사이클로알켄일기, C₃-C₂₀사이클로알킨일기, 또는 C₆-C₂₀아릴기를 포함한다. 예시적인 카보사이클릭기로는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵텐, 바이사이클로[3.1.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아다만탄, 벤젠, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 피라졸, 인돌, 피라졸로피리딘, 피롤피리딘, 벤조이미다졸, 벤조피라졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 벤조티아졸, 인다졸, 벤조퓨란, 벤조디옥신, 벤조피란, 인단, 나프탈렌, 안트라센 등을 들 수 있으며, 이들 카보사이클릭기는 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다.
- [0046] 용어 "헤테로사이클릭(heterocyclic)기", "헤테로사이클(heterocycle)", "헤테로사이클릴(heterocyclyl)" 및 "헤테로사이클릭 환"은 호환되어 사용될 수 있다. 본 명세서 중 C₁-C₃₀헤테로사이클릭기란, 상기 C₃-C₃₀카보사이클릭기와 동일한 구조를 갖되, 고리 형성 원자로서, 탄소(탄소수는 1 내지 30일 수 있음) 외에, N, O, P 및 S 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하는 기를 말한다. 상기 헤테로사이클릭기는 예를 들어, C₁-C₂₀헤테로사이클로알킬기, C₂-C₂₀헤테로사이클로알켄일기, C₃-C₂₀헤테로사이클로알킨일기, 또는 C₂-C₂₀헤테로아릴기를 포함하며, 환의 개수에 따라 예를 들어 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭으로 구분할 수 있다. 예시적인 모노사이클릭 모노헤테로사이클릭기로는 피페리딘일, 피롤리딘일, 피페라진일, 아제핀일, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세탄일, 피라졸린일, 이미다졸릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리딘일, 이속사졸린일, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리딘일, 이소티아졸릴, 이소티아졸리딘일, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티엔일, 옥사디아졸릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤로딘일, 2-옥소아제핀일, 4-피페리돈일, 피리딜, 피리딜 N-옥시드, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 테트라히드로피란일, 모르폴린일, 티아모르폴린일, 티아모르폴린일 술폰시드, 티아모르폴린일 술폰 등을 들

수 있다. 예시적인 바이사이클릭 헤테로사이클릭기로는 인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사진일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티엔일, 벤조티아진일, 퀴놀리딘일, 퀴놀린일, 테트라히드로퀴놀린일, 테트라히드로퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라히드로이소퀴놀린일, 데카히드로이소퀴놀린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조피란일, 인돌리진일, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마린일, 벤조피란일, 신놀린일, 퀴놀살린일, 인다졸릴, 피롤로피리딘, 푸로피리딘일, 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸린일, 프탈라진일 등을 들 수 있다. 예시적인 트리사이클릭 헤테로사이클릭기로는 카바졸릴, 디벤조아제핀일, 디티에노아제핀일, 벤즈인돌릴, 페난트롤린일, 아크리딘일, 페난트리딘일, 페녹사진일, 페노티아진일, 크산테닐, 카볼린일 등을 들 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 치환 또는 비치환될 수 있는 환상 알킬을 말하며, 예를 들어 C₃-C₂₀사이클로알킬은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 탄화수소 고리계를 나타낸다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 "사이클로알콕시(cycloalkoxy)"는 -O-사이클로알킬을 말한다.

[0048] 본 명세서에서 용어 "C₃-C₂₀사이클로알켄일(cycloalkenyl)"은 3 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합(C=C)을 갖는 1가 비-방향족 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어, 사이클로펜텐일, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헵텐일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본 명세서에서 용어 "C₃-C₂₀사이클로알킨일(cycloalkynyl)"은 3 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 1가 비-방향족 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어, 사이클로프로핀일, 사이클로부틴일, 사이클로펜틴일, 사이클로헥신일 및 사이클로헵틴일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0050] 본 명세서에서 용어 "헤테로사이클로알킬(heterocycloalkyl)"은 하나 이상의 헤테로원자, 구체적으로 1개 내지 4개의 헤테로원자(예를 들어, O, N, P 또는 S)를 함유하는, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의, 치환 또는 비치환될 수 있는 1가 불포화 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어, C₁-C₂₀헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 헤테로 원자와 2 내지 20개의 탄소원자를 포함하는 환상 알킬을 지칭한다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬은 5 내지 8원의 단일고리, 8 내지 12원의 이중고리, 또는 11 내지 14원의 삼중고리계를 포함한다. 모노 헤테로사이클로알킬의 예로는 피페라진일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 모르폴린일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 디아자바이사이클로옥탄일, 디아자스피로옥탄일, 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본 명세서에서 용어 "C₂-C₂₀헤테로사이클로알켄일(heterocycloalkenyl)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, P 또는 S) 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합(C=C)을 갖는 1가 불포화 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어 상기 헤테로사이클로알켄일은 비방향족 5 내지 8원 단일고리, 8 내지 12원 이중고리, 또는 11 내지 14원 삼중고리계를 나타낸다.

[0052] 본 명세서에서 용어 "C₂-C₂₀헤테로사이클로알킨일(heterocycloalkynyl)"은 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, O, N, P 또는 S) 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합(C≡C)을 갖는 1가 불포화 탄화수소 고리계를 나타낸다. 예를 들어 상기 헤테로사이클로알킨일은 사이클로프로핀일, 사이클로부틴일, 사이클로펜틴일, 사이클로헥신일 및 사이클로헵틴일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0053] 본 명세서에서 용어 "아릴(aryl)"은 모 방향족 환 시스템 내 하나의 탄소 원자에서 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 예를 들어 6 내지 20개의 탄소 원자(C₆-C₂₀)의 1가의 방향족 탄화수소를 말한다. 상기 아릴은 포화된, 부분적으로 불포화된 환과 융합된 방향족 환을 포함하는 이중고리 라디칼을 포함할 수 있다. 예시적인 아릴 그룹은, 벤젠(페닐)으로부터 유도된 라디칼, 치환된 페닐, 바이페닐, 나프틸, 톨루일, 나프탈렌일, 안트라센일, 인텐일, 인단일등을 들 수 있다. 용어 "아릴옥시(aryloxy)"는 -O-아릴을 말한다. 용어 "아릴티오(arylthio)"는 -S-아릴을 말한다.

[0054] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 지칭한다. 예시적인 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴기는, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 테트라졸, 이소티아졸릴, 푸릴, 티엔일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리딘 N-옥시드, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티엔일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴 등을 들 수 있다. 용어 "헤테로아릴옥시(heteroaryloxy)"는 -O-헤테로아릴을 말한다. 용어 "헤테로아릴티오(heteroarylthio)"는 -S-헤테로아릴을 말한다. 헤테로아릴은 예를 들

어 5, 6, 또는 7 원 환의 융합된 환 시스템(이 중 적어도 하나는 방향족인)을 포함할 수 있다.

- [0055] 상기 용어 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알콕시, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알켄일, 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 또는 아민은 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다.
- [0056] 용어 "헤테로"는 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한, 화학식 내에 N, O, S 및 P 중 적어도 하나의 헤테로 원자가 적어도 하나 포함된 것을 의미한다.
- [0057] 용어 "치환"은 본 명세서에서 특별한 언급이 없는 한, 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠 원자(예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I), 시아노기, 히드록실기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 이미노기, 아지도기, 아미디노기, 히드라지노기, 히드라조노기, 옥소기, 카보닐기, 카바밀기, 에스테르기, 에테르기, 카복실기 또는 그것의 염, 술폰산기 또는 그것의 염, 인산이나 그것의 염,
- [0058] C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, C₁-C₂₀알킬티오기, C₃-C₂₀카보사이클릭이기(예컨대 C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기), C₁-C₂₀헤테로사이클릭이기(예컨대 C₆-C₂₀아릴기, C₆-C₂₀아릴옥시, C₆-C₂₀아릴티오, C₂-C₂₀헤테로아릴기, C₂-C₂₀헤테로아릴옥시, C₂-C₂₀헤테로아릴티오), -N(Q_a)(Q_b), -C(=O)(Q_a), -N-C(=O)(Q_a), -N-C(=O)-N(Q_a)(Q_b), -O-C(=O)(Q_a), -S(=O)(Q_a), -S(=O)₂(Q_a), -P(=O)(Q_a)(Q_b), 및 -N-C(=NH)-N(Q_a)(Q_b)중에서 선택될 수 있고,
- [0059] 상기 Q_a 및 Q_b는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C₁₋₆알킬기, 할로C₁₋₆알킬기, C₂₋₆알켄일기, 할로C₂₋₆알켄일기, C₂₋₆알킨일기, 할로C₂₋₆알킨일기, C₃₋₉사이클로알킬기, 할로C₃₋₉사이클로알킬기, C₃₋₉사이클로알켄일기, 할로C₃₋₉사이클로알켄일기, C₁₋₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁₋₉헤테로사이클로알킬기, C₂₋₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂₋₉헤테로사이클로알켄일기, C₁₋₆알콕시기, 할로C₁₋₆알콕시기, -N(Q_c)(Q_d), -N-C(=O)(Q_c), -N-C(=O)-N(Q_c)(Q_d), 및 -N-C(=NH)-N(Q_c)(Q_d) 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0060] 상기 Q_c 및 Q_d은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실기, 티올기, 아미노기, 카복실산기, C₁₋₆알킬기, 할로C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알킬아미노기, C₁₋₆디알킬아미노기, C₃₋₆사이클로알킬기, 할로C₃₋₆사이클로알킬기, C₁₋₁₂헤테로사이클로알킬기, 할로C₁₋₁₂헤테로사이클로알킬기, C₁₋₆알콕시기, 및 할로C₁₋₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이다.
- [0061] 용어 헤테로사이클릭기, 헤테로사이클로알킬기, 헤테로아릴기, 헤테로아릴옥시기, 및 헤테로아릴티오기는 고리를 구성하는 탄소가 O, N, P 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자로 치환된 기를 나타낸다.
- [0062] 또한, C_A에서 A는 치환 또는 비치환된 탄화수소의 탄소수를 말하며, 치환된 탄화수소의 경우 치환기의 탄소수를 포함한다. 예를 들어, 치환된 C₃-C₂₀카보사이클릭, 치환된 C₁-C₂₀헤테로사이클릭, 치환된 C₁-C₂₀알킬, C₁-C₂₀알콕시, 치환된 C₂-C₂₀알켄일, 치환된 C₂-C₂₀알킨일, 치환된 C₃-C₂₀사이클로알킬, 치환된 C₃-C₂₀사이클로알콕시, 치환된 C₃-C₂₀사이클알켄일, 치환된 C₁-C₂₀헤테로사이클로알킬, 치환된 C₁-C₂₀헤테로사이클로알켄일, 치환된 C₆-C₂₀아릴, 치환된 C₆-C₂₀아릴옥시, C₆-C₂₀아릴티오, C₂-C₂₀헤테로아릴, C₂-C₂₀헤테로아릴옥시, 또는 C₂-C₂₀헤테로아릴티오는 치환된 치환기의 탄소수까지 포함된 탄소수가 20개 이내이다.
- [0063] 본 발명자들은 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)을 암 치료를 위한 중요한 표적으로 하여 새로운 항암제를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과 후성유전학적 관점에서 암의 진행과 세포 증식에 중요한 여러 유전자의 전사에 관여하는 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)를 충분히 억제할 수 있는 신규한 피라졸로피리딘 유도체 화합물을 개발하게 되었다.
- [0064] 일 구체예에서 상기 B 고리는 페닐기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 피롤일기, 피라졸일기, 인돌일기, 피라졸로피리딘일기, 피롤피리딘일기, 벤조이미다졸일기, 벤조피라졸일기, 벤조티오펜일기, 퀴

놀린일기, 벤조티아졸일기, 인다졸일기, 벤조퓨란일기, 벤조디옥신일기, 벤조피란일기, 인단일기, 및 나프틸기 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0065] 일 구체예에서 상기 R^1 은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

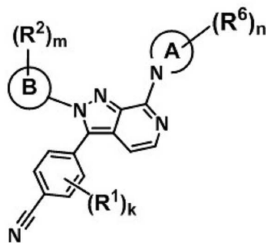
[0066] 일 구체예에서 상기 R^2 는 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알켄일기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

[0067] 일 구체예에서 상기 R^3 및 R^4 은 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고, 여기서, R^3 및 R^4 는 서로 연결되어 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 헤테로사이클기를 형성할 수 있는 화합물.

[0068] 일 구체예에서 상기 R^3 및 R^4 가 서로 연결되어 형성하는 치환 또는 비치환된 C_1-C_{12} 헤테로사이클릭기는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 아제핀일(azepinyl)기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나인 화합물.

[0069] 일 구체예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 R^3 및 R^4 은 서로 결합되어 하기 화학식 2의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물을 제공할 수 있다.

[0070] [화학식 2]



[0071]

[0072] 상기 화학식 2 중,

[0073] B 고리는 C_3-C_{12} 카보사이클기 또는 C_1-C_{12} 헤테로사이클기이고,

[0074] R^1 은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

[0075] R^2 는 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알킨일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_3-C_9 사이클로알켄일기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_9 헤테로사이클로알켄일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

- [0076] 여기서 치환된 C₁-C₆알킬기, 치환된 C₂-C₆알켄일기, 치환된 C₂-C₆알킨일기, 치환된 C₁-C₆알콕시기, 치환된 C₃-C₉사이클로알킬기, 치환된 C₃-C₉사이클로알켄일기, 치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 및 치환된 C₁-C₉헤테로사이클로알켄일기의 치환기 중 적어도 하나는,
- [0077] 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, C₁-C₆알킬아미노기, C₁-C₆디아킬아미노기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0078] A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 아제핀일(azepiny)기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0079] R⁶은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 할로C₁-C₆알콕시기, -N(Q₇)(Q₈), -N-C(=O)(Q₇), -N-C(=O)-N(Q₇)(Q₈), 및 -N-C(=NH)-N(Q₇)(Q₈), 또는
- [0080] -N(Q₇)(Q₈), -N-C(=O)(Q₇), -N-C(=O)-N(Q₇)(Q₈), 및 -N-C(=NH)-N(Q₇)(Q₈) 중 어느 하나로 치환된 C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 C₁-C₆알킬카보닐기
- [0081] 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0082] 상기 Q₇ 및 Q₈은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0083] k는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k가 2이상인 경우 2이상의 R¹은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0084] m은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, m이 2이상인 경우 2이상의 R²은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0085] n은 0 내지 6의 정수 중에서 선택되고, n이 2이상인 경우 2이상의 R⁶은 서로 동일하거나 상이하다.
- [0086] 일 구체예에서, 상기 화학식 2 중,
- [0087] B 고리는 페닐기, 피리딘일기, 피리다진일기, 피리미딘일기, 피라진일기, 피롤일기, 및 피라졸일기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0088] R¹은 수소, 할로젠, 히드록시기, 티올기, C₁-C₃알킬기, 할로C₁-C₃알킬기, C₁-C₃알콕시기, 및 할로C₁-C₃알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0089] R²은 수소, 할로젠, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 아미노기, 카복실산기, C₁-C₆알킬기, 할로C₁-C₆알킬기, C₂-C₆알켄일기, 할로C₂-C₆알켄일기, C₂-C₆알킨일기, 할로C₂-C₆알킨일기, C₃-C₉사이클로알킬기, 할로C₃-C₉사이클로알킬기, C₃-C₉사이클로알켄일기, 할로C₃-C₉사이클로알켄일기, C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, 할로C₁-C₉헤테로사이클로알킬기, C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, 할로C₂-C₉헤테로사이클로알켄일기, C₁-C₆알콕시기, 및 할로C₁-C₆알콕시기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0090] A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 및 아제핀일(azepiny)기 중에서 선택되는 어느 하나이고,

- [0091] R^6 은 수소, 할로젠, 시아노기, 히드록시기, 티올기, 니트로기, 카복실산기, C_1 - C_6 알킬기, 할로 C_1 - C_6 알킬기, C_2 - C_6 알켄일기, 할로 C_2 - C_6 알켄일기, C_2 - C_6 알킨일기, 할로 C_2 - C_6 알킨일기, C_1 - C_6 알콕시기, 할로 C_1 - C_6 알콕시기, C_3 - C_9 사이클로알킬기, 할로 C_3 - C_9 사이클로알킬기, C_3 - C_9 사이클로알켄일기, C_1 - C_9 헤테로사이클로알킬기, C_1 - C_9 헤테로사이클로알켄일기, C_1 - C_6 알콕시기, 할로 C_1 - C_6 알콕시기, $-N(Q_9)(Q_{10})$, $-N-C(=O)(Q_9)$, $-N-C(=O)-N(Q_9)(Q_{10})$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_9)(Q_{10})$, 또는
- [0092] $N(Q_9)(Q_{10})$, $-N-C(=O)(Q_9)$, $-N-C(=O)-N(Q_9)(Q_{10})$, 및 $-N-C(=NH)-N(Q_9)(Q_{10})$ 중 어느 하나로 치환된 C_1 - C_6 알킬기, C_2 - C_6 알켄일기, 및 C_2 - C_6 알킨일기
- [0093] 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0094] 상기 Q_9 및 Q_{10} 은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시기, C_1 - C_3 알킬기, 및 할로 C_1 - C_3 알킬기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0095] k 는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, k 가 2이상인 경우 2이상의 R^1 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0096] m 은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, m 이 2이상인 경우 2이상의 R^2 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0097] n 은 0 내지 6의 정수 중에서 선택되고, n 이 2이상인 경우 2이상의 R^6 은 서로 동일하거나 상이하다.
- [0098] 다른 구체예에서, 상기 화학식 2 중
- [0099] A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 피페라진일기, 및 아제핀일(azepinyl)기, 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0100] B 고리는 페닐기이고,
- [0101] R^1 은 수소 또는 할로젠 예들 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고,
- [0102] R^2 는 C_1 - C_6 알킬기, 할로 C_1 - C_6 알킬기, C_2 - C_6 알켄일기, 할로 C_2 - C_6 알켄일기, C_2 - C_6 알킨일기, 할로 C_2 - C_6 알킨일기, C_1 - C_6 알콕시기, 할로 C_1 - C_6 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_9 사이클로알킬기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0103] R^6 은 아미노기, C_1 - C_6 알킬아미노기, C_1 - C_6 디알킬아미노기, 할로 C_1 - C_6 알킬기, 할로 C_1 - C_6 알킬아미노기, 할로 C_1 - C_6 디알킬아미노기, 아미노 C_1 - C_6 알킬기, C_1 - C_6 우레이도, 및 C_1 - C_6 알킬카바모일 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0104] k 는 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고, k 가 2이상인 경우 2이상의 R^1 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0105] m 은 1 또는 2의 정수 중에서 선택되고, m 이 2이상인 경우 2이상의 R^2 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0106] n 은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, n 이 2이상인 경우 2이상의 R^6 은 서로 동일하거나 상이하다.
- [0107] 또 다른 구체예에서, 상기 화학식 2 중
- [0108] A 고리는 피페리딘일기, 피롤리딘일기, 및 아제핀일(azepinyl)기, 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0109] B 고리는 페닐기이고,
- [0110] R^1 은 수소이고,
- [0111] R^2 는 C_1 - C_6 알킬기, 할로 C_1 - C_6 알킬기, C_2 - C_6 알켄일기, 할로 C_2 - C_6 알켄일기, C_2 - C_6 알킨일기, 할로 C_2 - C_6 알킨일기, C_1 - C_6 알콕시기, 할로 C_1 - C_6 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환된 C_3 - C_9 사이클로알킬기 중에서 선택되는 어느 하나이고,
- [0112] R^6 은 아미노기, C_1 - C_6 알킬아미노기, C_1 - C_6 디알킬아미노기, 할로 C_1 - C_6 알킬기, 할로 C_1 - C_6 알킬아미노기, 할로 C_1 - C_6 디알

킬아미노기, 아미노 C_1-C_6 알킬기, C_1-C_6 우레이도, 및 C_1-C_6 알킬카바모일 중에서 선택되는 어느 하나이고,

- [0113] k는 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고, k가 2이상인 경우 2이상의 R^1 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0114] m은 1 또는 2의 정수 중에서 선택되고, m이 2이상인 경우 2이상의 R^2 은 서로 동일하거나 상이하고,
- [0115] n은 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고, n이 2이상인 경우 2이상의 R^6 은 서로 동일하거나 상이하다.
- [0116] 본 발명의 일 구체예에서 화학식 1로 표시되는 화합물의 구체적인 예는 다음과 같으며, 본 발명의 범위에는 이의 호변이성질체 및 입체이성질체를 포함하는 이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 화합물이 포함된다.
- [0117] 1) (R)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0118] 2) 4-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0119] 3) (S)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0120] 4) (R)-4-(7-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0121] 5) (R)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0122] 6) (S)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴
- [0123] 본 발명의 다른 일 양상은 유효 성분으로서 상기 화학식 1 또는 2의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 이의 기하이성질체와 광학이성질체를 포함하는 입체이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화로부터 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [0124] 용어 "유도체(derivative)"는 산화, 수소화, 알킬화, 에스테르화, 할로겐화 등에 의한 것과 같은 하나 이상의 화학 반응에 의하여 모화합물(parent compound)로부터 만들어진 화합물 또는 분자를 포함한다. 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 배열 및 배위가 상이한 화합물들을 말하며, 구조이성질체와 입체이성질체를 포함한다.
- [0125] 용어 "구조이성질체"는 같은 분자식을 가지며 단지 원자들의 배열순서가 다른 화합물을 말한다. 용어 "호변이성질체"는 구조이성질체 중 하나로서, "토토이성질체" 또는 "토토머(tautomer)"라고도 하며, 화합물의 하나의 원자에서 다른 원자로 양성자 이동이 진행되어, 양쪽 이성질체 사이를 왕복하며 그 구조가 변화는 화합물을 지칭한다.
- [0126] 용어 "입체이성질체"는 주어진 본 발명의 화합물에 대해 존재할 수 있는 각종 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 말하며, 기하이성질체와 광학이성질체를 포함한다.
- [0127] 용어 "부분입체이성질체(diastereomer)"는 2개 이상의 비대칭 원자를 갖되, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 말한다.
- [0128] 용어 "기하이성질체"는 탄소 사이에 이중결합을 가진 평면 구조에서 이중 결합의 탄소원자에 연결된 원자 또는 작용기의 공간적 위치가 다른 이성질체를 지칭한다. 용어 "광학이성질체(optical isomer)"는 주어진 본 발명의 화합물에 대해 존재할 수 있는 각종 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 말하고, 기하이성질체를 포함한다. 본 발명에 따른 화학식 1 또는 2의 화합물들은 비대칭 탄소중심(부재탄소)을 가질 수 있으므로 거울상이성질체(R 또는 S 이성질체), 라세미체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0129] 용어 "광학이성질체(enantiomer)" 또는 거울상이성질체란 서로 중첩되지 않는 거울 상인 한 쌍의 입체이성질체를 말한다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물로 지칭된다.
- [0130] 용어 "용매화물"은 본 발명에 따른 상기 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자를 말하며, 예를 들어 에탄올 또는 물을 포함하는 분자 복합체를 포함한다.
- [0131] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에 따른 상기 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하면서 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 염이 아닌 염을 말한다. 예를 들어, 상기 염은 무독성의 무기 및 유기

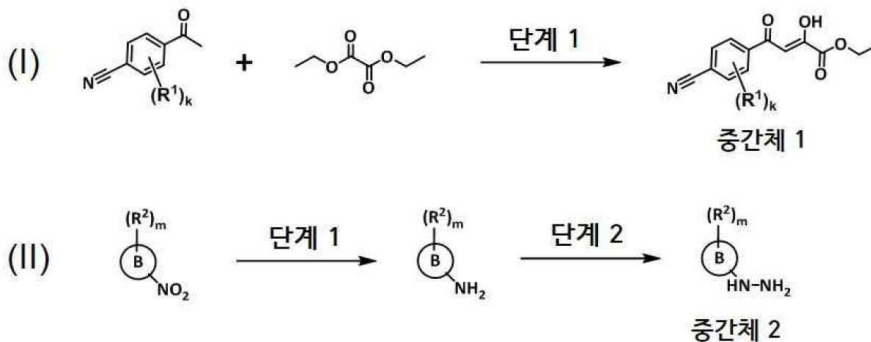
염기 또는 산 부가염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0132] 본 명세서에 개시된 화합물은 호변이성질체를 포함하는 구조이성질체, 또는 기하 이성질체 또는 광학 이성질체를 포함하는 입체이성질체, 또는 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재할 수 있다. 그러한 모든 혼합물이 개시된 발명의 범위 안에 있는 것으로 의도된다.
- [0133] 일 구체예에서 상기 LSD1의 비정상적 활성화로부터 기인된 질환은 암 또는 신생물성 질환일 수 있다. 일 구체예에서 상기 질환은 위암, 폐암, 소세포폐암, 비소세포폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 혈액암, 림프종, 섬유선종, 염증, 당뇨, 비만, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관종, 급성 또는 만성 신장병, 관상동맥 재협착증, 자가면역질환, 천식, 신경변성 질환, 급성감염, 또는 혈관 신생으로 인한 안구질환일 수 있다.
- [0134] 일 구체예에서 상기 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 약학적으로 허용된 추가적인 약제와 병용될 수 있다. 일 구체예에서 상기 약학적 조성물은 제제학적으로 허용된 형태 예컨대 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽, 에멀전 또는 마이크로에멀전으로 제제화될 수 있다.
- [0135] 본 명세서에서 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)는 중요한 히스톤 변형에 관여할 수 있으며, 후성유전학적 관점에서 전사 조절기전에 핵심적인 역할을 하는 효소이다. 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 N-말단 SWIRM 도메인 (Swi3p, Rsc8p 및 Moira)을 포함하고, 선택적 스플라이싱에 의해 만들어진 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)의 2종의 전사 변이체가 존재하며, 폴리아민 옥시다제(polyamine oxidases) 및 모노아민 옥시다제(monoamine oxidase: MAO)와 상당한 정도의 구조적 유사성 및 아미노산 동일성/상동성을 가진다. 또한, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 H3K4를 탈메틸화하고 전사를 억제하며 동시에 핵호르몬 수용체 복합체(예를 들어, 안드로겐 수용체)에서 유전자 발현을 활성화하기 위해 H3K9를 탈메틸화할 수 있다. 이는 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)의 기질 특이성이 관련된 인자에 의해 결정됨으로써 상황 의존적 방식으로 대안의 유전자 발현을 조절할 수 있다는 것을 시사한다.
- [0136] 또한, 암세포는 빠르게 분열, 성장하기 때문에 고형 종양 내부에서는 혈관이 부족해져 저산소 환경이 되는데, 이러한 저산소 상황에서 암 발생 및 전이를 촉진하는 것으로 알려진 히프윈(Hypoxia induced factor-1: HIF-1) 단백질의 발현이 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)에 의한 메틸화(methylation) 여부에 따라 조절될 수 있다. 또한 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 암에서 중요한 역할을 담당하는 p53 및 DNMT1과 같이 히스톤이 아닌 E2F, STAT3, Tat 및 미오신 포스파타제 표적 서브세트 1(MYPT1)와 같은 일부 단백질의 활성화에도 관여할 수 있다. 이는 염색질 리모델링을 조절함에 있어서의 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1) 이상으로 인한 종양 형성 메커니즘을 시사한다. 또한, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 다른 후성적 조절자, 예컨대 DNA 메틸트랜스퍼라제 1(DNMT1) 및 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 복합체와 관련하여 활성을 증가시킬 수 있다. 또한 세포 증식, 상피간엽이행(EMT), 및 줄기 세포 생물학(배아 줄기 세포와 암 줄기 세포) 또는 자기재생 및 체세포의 세포 형질전환을 포함하는 다양한 생물학적 과정에 기여할 수 있다.
- [0137] 또한, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상에서 후성적 마커를 변경시킴으로써 종양 발생에 기여하므로, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)의 비정상적 활성화는 다양한 암을 발생시킬 수 있다.
- [0138] 본 명세서에서 시험예 1의 실험 결과에 따르면 상기 화학식 1 또는 2의 화합물은 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)에 대한 효소 활성 억제 효과가 탁월한 것으로 나타났다.
- [0139] 또한, 상술한 바와 같이 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)은 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상에서 후성적 마커를 변경시킴으로써 종양 발생에 기여하고, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1) 억제 활성은 유전자 발현을 정상화함으로써 분화 프로그램을 성숙 세포 유형으로 유도하고, 세포 증식을 감소시키며, 암 세포에서 세포자멸사를 촉진한다는 것이 공지되어 있으므로, 상기 화학식 1 또는 2의 화합물은 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 다양한 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0140] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 특히 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 소세포폐암(small cell lung cancer: SCLC), 비소세포폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC), 신경아세포종, 소원형 청색 세포 종양, 교아세포종, 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 또는 흑색종 등과 같은 암의 치료 또는 예방에 유용한 화합물 및 조성물을 제공할 수 있다.

- [0141] 일 구체예에서 상기 약학적 조성물은 단독으로 사용되거나, 또는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 약학적으로 허용된 추가적인 다른 약제와 병용될 수 있고, 예를 들면 세포신호전달 억제제(cell signal transduction inhibitors), 유사분열 저해제(mitosis inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 항생제(antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 토포이소머라아제 저해제(topoisomerase inhibitors), 생물학적 반응조절제(biological reaction modifiers), 항호르몬제(antihormonal agents), 항안드로겐제(antiandrogen), 세포 분화/증식/생존 저해제(cell differentiation/proliferation/survival inhibitors), 세포자살 저해제(apoptosis inhibitors), 염증 저해제(inflammation inhibitors) 및 P-당단백 저해제(P-glycoprotein inhibitors)로 이루어진 군으로부터 선택된 약제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 본 발명의 약학적 조성물을 제제화 하는 경우에는 상기 추가적으로 포함되는 약제와 병용하거나 또는 복합 제제화할 수 있다.
- [0142] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물이 효능을 갖는 비정상적 세포 성장 질환으로는, 위암, 폐암(비소세포폐암, 소세포폐암), 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 백혈병, 다발성골수종, 혈액암, 림프종, 섬유선종, 염증, 당뇨, 비만, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관종, 급성 또는 만성 신장병, 관상동맥 재협착증, 자가면역질환, 천식, 신경변성 질환, 급성감염, 또는 혈관 분열로 인한 안구질환일 수 있다.
- [0143] 일 구체예에서 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.
- [0144] 본 발명의 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제 또는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제 또는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.
- [0145] 상기 약학 조성물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 다른 일 양상은 상기 화학식 1 또는 2의 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 용매화물, 또는 이의 토포이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0147] 상기 예방 또는 치료하는 방법의 상세는 본 발명의 일 양상에 따른 약학 조성물에 대한 상기 설명이 그대로 적용될 수 있다. 또한, 상기 예방 또는 치료하는 방법에 사용되는 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서 상기 약학 조성물의 투여량에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [0148] 본 명세서에서 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것 즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.
- [0149] 본 명세서에서 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장

애를 예방하는 것을 말한다.

- [0150] 본 명세서에서 용어 “개체” 또는 “환자”는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 말한다.
- [0151] 본 명세서에서 용어 “내지”를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 “내지” 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.
- [0152] 이하, 본 발명에 따르는 화합물의 제조방법에 대하여 상세하게 설명한다.
- [0153] 이하의 제조예, 제조방법 및 실시예에서 사용되는 약어는 각각 다음을 의미한다.
- [0154] Boc-: tert-부톡시카보닐기
- [0155] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0156] POCl₃: 염화포스포릴
- [0157] NaCO₃: 탄산나트륨
- [0158] DMF: 디메틸폼아마이드
- [0159] K₂CO₃: 탄산칼륨
- [0160] THF: 테트라히드로퓨란
- [0161] DCM: 디클로로메탄
- [0162] MgSO₄: 무수황산나트륨
- [0163] TLC: 박층 크로마토그래피 (thin layer chromatography)
- [0164] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민
- [0165] 본 발명의 피라졸로피리딘 유도체의 합성은, 하기 반응식 1에서 제조된 중간체 또는 상업적으로 구매가 가능한 중간체를 사용하여 수행될 수 있으며, 수득된 이미다조피리딘 유도체의 질량 분석은 워터스(Waters)사의 MicroMass ZQ™를 사용하여 진행할 수 있으며, 수소의 구조 분석은 브루커(Bruker)사의 300 MHz의 핵자기 공명 (nuclear magnetic resonance, NMR)을 사용하여 분석하였다.
- [0166] 이러한 제조 방법에 의해 합성된 화학식 1의 화합물, 이의 호변이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물은, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 조절에 의한 치료를 할 수 있는 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.
- [0167] 상기 일 구체예에 따른 화학식 1 내지 2로 표시되는 화합물 또는 이를 제조하기의 제위한 중간체의 제조방법은 하기 반응식 1 내지 3과 같이 나타낼 수 있다.
- [0168] [반응식 1]



- [0169]
- [0170] 상기 반응식 1에서 B, R¹, R², k, m 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0171] 상기 일 구체예의 제조방법을 단계별로 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0172] [반응식 1(I)의 단계 1]

[0173] 에톡시나트륨 (1.5 ± 0.5 당량)을 에탄올에 용해하고 (0 ± 5) $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 디에틸옥살레이트 (2.5 ± 0.5 당량)를 (30 ± 5)분간 적가하였다. 에탄올에 용해시킨 4-아세틸벤조니트릴 유도체 (1당량, 기준당량)을 (0 ± 5) $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가하였다. 내부온도를 상온으로 승온한 뒤 밤새 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인 한 뒤 감압 하에 용매를 제거하고, 물을 가했다. 염산 수용액을 사용하여 pH 2 내지 3으로 적정하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 연수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사에 메틸 tert-부틸 에테르를 가하고 형성된 고체를 감압여과하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0174] 반응식 1(II)의 중간체 2의 경우, 상업적으로 구매가 가능한 경우, 구매를 통해서 합성을 하였으며, 구매가 불가능한 경우는 하기 반응식 1-II에 따라 제조하여 사용 하였다.

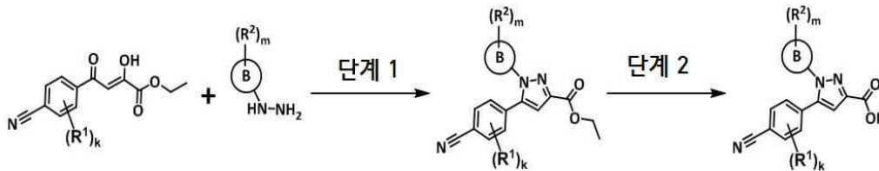
[0175] [반응식 1(II)의 단계 1]

[0176] 니트로기 치환된 화합물(1당량, 기준당량)을 (테트라히드로퓨란:에탄올) 혼합 용매 (1:1=v/v, 20 ± 2 vol)에 용해하였다. 백금촉매 혹은 팔라듐 촉매를 (0.1 ± 0.02 당량)을 가한 뒤 상온에서 수소 대기하에 밤새 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인한 뒤 감압 하에 셀라이트 여과하고 농축하여, 농축하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0177] [반응식 1(II)의 단계 2]

[0178] 반응식 1(II)의 단계 1에서 합성된 아미노기 치환된 화합물(1당량, 기준당량)을 염산 수용액(20 ± 2 vol)에 용해한 뒤 (0 ± 5) $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 아질산나트륨 (1.5 ± 0.5 당량) 수용액을 천천히 적가한 뒤 (0 ± 5) $^{\circ}\text{C}$ 에서 (2 ± 1) 시간동안 교반하여 디아조염을 형성 했다. 이에 염산 수용액에 용해된 염화주석(II)(2.5 ± 0.5 3당량)을 (0 ± 5) $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가했다. 반응온도를 상온으로 승온한 뒤 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인하고 형성된 고체를 여과한 뒤 물, 에테르로 세척한 뒤 진공 건조하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0179] [반응식 2]



[0180]

[0181] 상기 반응식 2에서 B, R^1 , R^2 , k, m 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0182] 상기 일 구체예의 제조방법을 단계별로 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

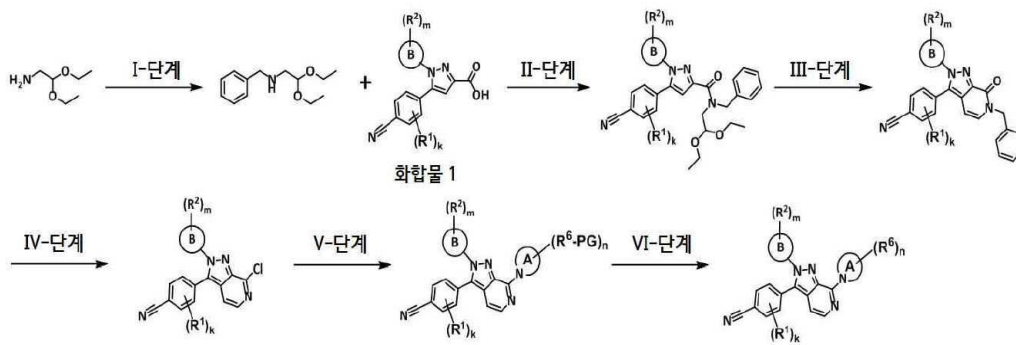
[0183] [반응식 2의 단계 1]

[0184] 에틸 (Z)-4-(4-시아노페닐)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐오에이트(1당량, 기준당량)와 p-톨일히드라진 염산염(1.0 ± 0.1 당량)을 에탄올 (20 ± 2 vol) mL에 용해하고 50°C 에서 1시간 교반한 뒤 TLC 모니터링을 통해 반응이 종료됨을 확인하고 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합용액에 에틸아세테이트와 물 (3:1 = v/v, 200 ± 20 vol) ml를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 (40 ± 4 vol) ml로 2회 세척하고, 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하였다. 유기층에서 무수황산나트륨을 여과한 뒤, 여과된 용액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 목적화합물을 수득하였다.

[0185] [반응식 2의 단계 2]

[0186] 에틸 5-(4-시아노페닐)-1-(p-톨일)-1H 피라졸-3-카복실레이트 (1당량, 기준당량)을 메탄올:테트라히드로퓨란:물 (1:1:1 = v/v/v, 20 ± 2 vol) mL에 용해하였다. 수산화리튬 ($\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 5.0 ± 0.5 당량)을 가한 뒤 상온에서 (30 ± 5)분간 교반하였다. TLC 모니터링을 통해 반응이 종료됨을 확인하고, 2N HCl 수용액을 사용하여 pH 2내지 3으로 적정하고 반응 혼합용액에 클로로포름와 물 (5:2 = v/v, 100 ± 5 vol) ml를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 (30 ± 3 vol) ml로 2회 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 유기층에서 무수 황산나트륨을 여과한 뒤, 여과된 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물을 수득하였다.

[0187] [반응식 3]



[0188]

[0189] 상기 반응식 3에서 A, B, R¹, R², R⁶, R⁴, k, m 및 n은 상기 화학식 2에서 정의한 바와 같다.

[0190] 상기 반응식 3에서 아민보호기(Protecting group: PG)는 부톡시카보닐기(Boc), 벤질옥시카보닐기(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카보닐기(Fmoc), 아세틸기, 벤조일기, 또는 토실기일 수 있으며, 이로 한정 되는 것은 아니다.

[0191] 상기 일 구체예에 따른 제조방법을 단계별로 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0192] [반응식 3의 단계 (I)]

[0193] 벤즈알데히드 (1당량, 기준당량)와 2,2-디에톡시에탄아민 (1.5±0.2당량)을 상온에서 (30±5)분간 교반하였다. 트리아세톡시보로히드라이드 (3.0±0.2당량)을 테트라히드로푸란 (10±1 vol)에 희석하여 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 (12±1)시간 교반하였다. 반응이 완료 된후 에틸아세테이트 (15±1 vol)에 희석하고 포화중탄산나트륨 (15±1 vol)와 물 (15±1 vol)로 1회 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0194] [반응식 3의 단계 (II)]

[0195] 5-(4-시아노페닐)-1-(p-톨일)-1H-피라졸-3-카복실산 (1당량, 기준당량)을 디클 로로메탄 (20±2 vol)에 녹이고 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (1.2±0.1 당량), N,N-디이소프로필에틸아민(1.0±0.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 (30±5)분간 교반하고 N-벤질-2,2-디에톡시에탄-1-아민 (1.0±0.1당량)을 첨가하였다. 실온에서 (12±1)시간 교반하였다. 반응이 종료 됨을 확인 한 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물 (2:1=v/v, 30±5 vol)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 (30±5 vol) 로 1회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0196] [반응식 3의 단계 (III)]

[0197] N-벤질-5-(4-시아노페닐)-N-(2,2-디에톡시에틸)-1-(p-톨일)-1H-피라졸-3-카복사미드 (1당량, 기준당량)을 톨루엔 (20±2 vol)에 용해하고 토실산 (1.0±0.1 당량)을 첨가하였다. Dean-Stark 조건하에서 (2±0.5)시간 환류 하였다. 반응이 완료 된 후 온도를 상온으로 내리고 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 포화중탄산 나트륨 (2:1=v/v, 30±5 vol)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 물 (20±2 vol)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0198] [반응식 3의 단계 (IV)]

[0199] 4-(6-벤질-7-옥소-2-(p-톨일)-6,7-디히드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니 트릴 (1당량, 기준당량)을 염화포스포릴 (25±2 vol)에 용해하고 5일동안 환류 하였다. 반응이 완료된 후 감압하에 용매를 제거하였다. 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 포화중탄산 나트륨(1:1=v/v, 30±5 vol)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 물 (20±2 vol)로 1회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:에틸아세테이트)로 정제하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0200] [반응식 3의 단계 (V)]

[0201] 4-(7-클로로-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴 (1당량, 기준 당량)을 다이메틸폼아마이드 (20±2 vol)에 용해하고 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바 메이트 (1.0±0.1 당량)과 탄산칼륨 (2.0±0.2 당량)을 첨가하고 (90±5)℃에서 (12±1)시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료 된 후 온도를 실온으로 냉각하고 물 (50±5 vol) 을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하여 목적 화합물 수득 하였다. (50±5)℃ 오븐에서 건조한 후 추가 정제 과정없이 다음반응을 진행하였다.

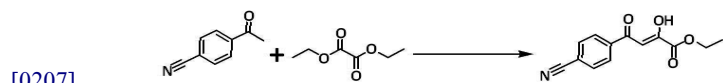
[0202] [반응식 3의 단계 (VI)]

[0203] tert-부틸 (R)-(1-(3-(4-시아노페닐)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)피 페리딘-3-일)카바메이트 (1당량, 기준당량)를 디클로로메탄 (30±5 vol)에 용해하고 트리플루오로아세트산 (TFA, 30±5 vol)을 첨가하고 상온에서 (3±0.5)시간 동안 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인한 뒤 반응 혼합물에 물(100±510 vol)을 가하고 디클로로메탄(100±10 vol)으로 추출한 뒤 유기층을 분리하였다. 유기층을 연수 (100±10 vol) 로 1회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 목적화합물을 수득 하였다.

[0204] 본 명세서에서 화학식 1 또는 2의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법에 한정되는 것은 아니며, 유기화학 분야의 통상의 기술자가 공지 기술을 이용하여 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 또한, 본 명세서에서는 구체적인 예를 들어 제조방법을 설명하였으나, 구체적인 반응조건 예를 들어, 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량 등은 본 명세서에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 어떤 식으로든 본 발명의 권리범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0205] 이하, 본 발명을 하기 제조예 및 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 제조예 및 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

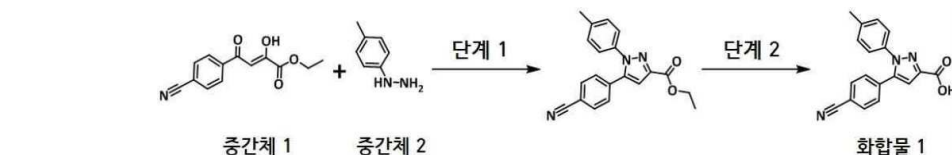
[0206] **제조예 1: 에틸 (Z)-4-(4-시아노페닐)-2-히드록시-4-옥소-2-부테노에이트의 제조**



[0208] 에톡시나트륨 (9.4 g, 137.7 mmol)을 에탄올 150 mL에 용해하고 0~5℃로 냉각하였다. 디에틸옥살레이트 (18.7 mL, 137.7 mmol)를 30분간 적가하였다. 에탄올 50 mL에 용해시킨 4-아세틸벤조니트릴 (10 g, 68.9 mmol)을 0~5℃에서 30분간 적가하였다. 내부온도를 상온으로 승온한 뒤 밤새 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인한 뒤 감압 하에 용매를 제거하고, 물 100 mL를 가했다. 1N HCl 수용액을 사용하여 pH ~ 3으로 적정하고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 연수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사에 메틸 tert-부틸 에테르 100 mL를 가하고 형성된 고체를 감압 여과하여 목적화합물 (9.0 g, 53 %)을 수득 하였다.

[0209] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)

[0210] **제조예 2: 5-(4-시아노페닐)-1-(p-톨일)-1H -피라졸-3-카복실산의 제조**



[0211] [제조예-2, 단계-1]

[0213] 에틸 (Z)-4-(4-시아노페닐)-2-히드록시-4-옥소-2-부테노에이트(6.8 g, 28.37 mmol)와 p-톨일히드라진 염산염 (4.5 g, 28.37 mmol)을 에탄올 140 mL에 용해하고 50℃에서 1시간 교반한 뒤 TLC 모니터링을 통해 반응이 종료 됨을 확인하고 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합용액에 에틸아세테이트 1.5 L 와 물 500 ml를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 500 ml로 2회 세척하고, 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하였다. 유기층에서 무수황산나트 륨을 여과한 뒤, 여과된 용액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:10(v/v))로 정제하여 목적화합물 (7.5 g, 80 %)을 수득하였다.

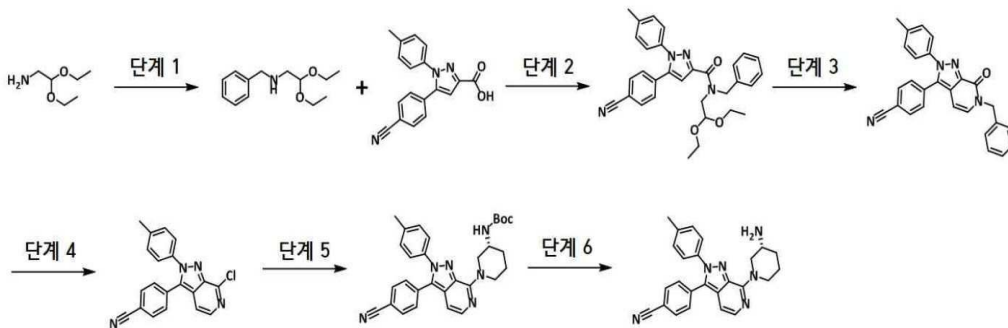
[0214] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 4.37 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (m, 3H).

[0215] [제조예-2, 단계-2]

[0216] 에틸 5-(4-시아노페닐)-1-(*p*-톨일)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트 (718 mg, 2.17 mmol)을 메탄올:테트라히드로푸란:물 = 1:1:1 (15 mL)에 용해하였다. 수산화리튬 ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 455 mg, 10.85 mmol)을 가한 뒤 상온에서 30분간 교반하였다. TLC 모니터링을 통해 반응이 종료됨을 확인하고, 2N HCl 수용액을 사용하여 pH ~ 3으로 적정하고 반응 혼합용액에 클로로포름 500 ml와 물 200 ml를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 200 ml로 2회 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 유기층에서 무수 황산나트륨을 여과한 뒤, 여과된 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 (580 mg, 88 %)을 수득하였다.

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 2.34 (s, 3H).

[0218] 실시예 1 : (R)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(*p*-톨일)-2*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조



[0219]

[0220] 단계 1) N-벤질-2,2-디에톡시에탄-1-아민의 제조

[0221] 벤즈알데히드 (1.58 mL, 15.72 mmol)와 2,2-디에톡시에탄아민 (3.15 g, 23.58 mmol, 1.5당량)을 상온에서 30분간 교반하였다. 트리아세톡시보로히드라이드 (10 g, 47.18 mmol, 3.0당량)을 테트라히드로푸란 (150 mL, 10 vol)에 희석하여 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 완료 된후 에틸아세테이트 (200 mL, 15 vol)에 희석하고 포화중탄산나트륨 (200 mL, 15 vol)와 물 (200 mL, 15 vol)로 1회 세척하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 후 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(*n*-헥산:에틸아세테이트)=1:1(v/v)로 정제하여 목적화합물 (3g, 87%)을 얻었다.

[0222] MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 224

[0223] 단계 2) N-벤질-5-(4-시아노페닐)-N-(2,2-디에톡시에틸)-1-(*p*-톨일)-1*H*-피라졸-3-카복사미드의 제조

[0224] 5-(4-시아노페닐)-1-(*p*-톨일)-1*H*-피라졸-3-카복실산 (110mg, 0.35 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL, 20 vol)에 녹이고 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (758 mg, 3.955 mmol, 1.2당량), N,N-디이소프로필에틸아민(0.6 mL, 3.625 mmol, 1.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 N-벤질-2,2-디에톡시에탄-1-아민 (1.0 g, 3.296 mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응이 종료 됨을 확인 한 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물(2:1=v/v)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수 (20 vol)로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (*n*-헥산:에틸아세테이트=1:10(v/v))로 정제하여 목적화합물 (1.0 g, 60%)을 얻었다.

[0225] MS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 509

[0226] 단계 3) 4-(6-벤질-7-옥소-2-(*p*-톨일)-6,7-디히드로-2*H*-피라졸로[3,4-*c*]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조

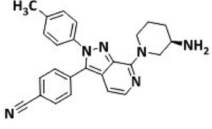
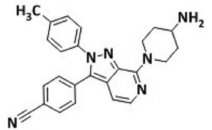
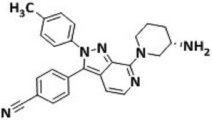
[0227] N-벤질-5-(4-시아노페닐)-N-(2,2-디에톡시에틸)-1-(*p*-톨일)-1*H*-피라졸-3-카복사미드 (1 g, 1.966 mmol)을 톨루엔 (20 mL, 20 vol)에 용해하고 토실산 (373 mg, 1.966 mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. Dean-Stark 조건하에서 2시간 환류하였다. 반응이 완료 된 후 온도를 상온으로 내리고 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 포화중탄산

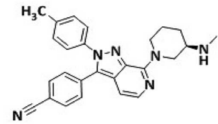
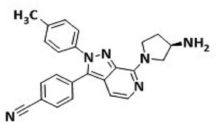
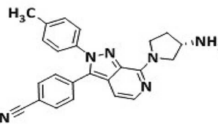
나트륨(2:1=v/v)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 물 (20 vol)로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:에틸아세테이트=1:10(v/v))로 정제하여 목적화합물 (263 mg, 32%)을 얻었다.

- [0228] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, 2H), 7.36-7.16 (m, 11H), 6.92 (d, 1H), 6.37 (d, 1H)
- [0229] 단계 4) 4-(7-클로로-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조
- [0230] 4-(6-벤질-7-옥소-2-(p-톨일)-6,7-디히드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴 (200 mg, 0.4802 mmol)을 염화포스포릴 (5 mL)에 용해하고 5일동안 환류 하였다. 반응이 완료된 후 감압하에 용매를 제거하였다. 반응 혼합물에 에틸아세테이트와 포화중탄산 나트륨(1:1 = v/v)을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 물 (20 vol)로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:에틸아세테이트 = 1:10(v/v))로 정제하여 목적화합물 (100 mg, 60 %)을 얻었다
- [0231] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 4H), 2.43 (s, 3H)
- [0232] 단계 5) tert-부틸 (R)-(1-(3-(4-시아노페닐)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)피페리딘-3-일)카바메이트의 제조
- [0233] 4-(7-클로로-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴 (50 mg, 0.1493 mmol)을 다이메틸폼아마이드 1 mL에 용해하고 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 (32.9 mg, 0.1493 mmol)과 탄산칼륨 (41.2 mg, 0.2986 mmol)을 첨가하고 90°C에서 12시간동안 교반 하였다. 반응이 완료 된 후 온도를 실온으로 낮추고 물 (50 vol) 을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하여 목적 화합물(30 mg, 40 %)을 얻었다. 50°C 오븐에서 건조한 후 추가 정제 과정없이 다음 반응을 진행하였다.
- [0234] 단계 6) (R)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조
- [0235] tert-부틸 (R)-(1-(3-(4-시아노페닐)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-일)피페리딘-3-일)카바메이트 (30mg, 0.059 mmol)를 디클로로메탄 (1mL, 30 vol)에 용하고 트리플루오로아세트산 (TFA, 1 mL, 30 vol)을 첨가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 종료됨을 확인한 뒤 반응 혼합물에 물(100 vol)을 가하고 디클로로메탄(100 vol)으로 추출한 뒤 유기층을 분리하였다. 유기층을 연수 (100 vol) 로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (12 mg, 50 %)을 얻었다
- [0236] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 4.76 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)
- [0237] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 409
- [0238] **실시예 2 : 4-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조**
- [0239] 실시예 1의 단계 5)에서 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.
- [0240] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.63 (m, 3H), 7.40-7.73 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 4H), 6.81-6.79 (m, 1H), 5.33 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)
- [0241] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 409
- [0242] **실시예 3 : (S)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조**
- [0243] 실시예 1의 단계 5)에서 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-피페리딘-3-일카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.
- [0244] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)

- [0245] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 409
- [0246] **실시예 4 : (R)-4-(7-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조**
- [0247] 실시예 1의 단계 5)에서 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (R)-메틸(피페리딘-3-일)카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.
- [0248] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 4H), 6.82 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)
- [0249] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 423
- [0250] **실시예 5 : (R)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조**
- [0251] 실시예 1의 단계 5)에서 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-butyl (R)-피롤리딘-3-일카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.
- [0252] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.60 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)
- [0253] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 395
- [0254] **실시예 6 : (S)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴의 제조**
- [0255] 실시예 1의 단계 5)에서 tert-부틸 (R)-피페리딘-3-일카바메이트 대신에 tert-부틸 (S)-피롤리딘-3-일카바메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻었다.
- [0256] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.64 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)
- [0257] MS (ESI⁺): [M+H]⁺ m/z 395
- [0258] 상기 실시예 1 내지 6에서 얻어진 화합물들의 구조식을 하기 표 1에 나타내었다

표 1

실시예	명 칭	구 조
1	(R)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	
2	4-(7-(4-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	
3	(S)-4-(7-(3-아미노피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	

4	(R)-4-(7-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	
5	(R)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	
6	(S)-4-(7-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-(p-톨일)-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-일)벤조니트릴	

[0260] 상기 실시예에서 제조된 화합물들에 대하여 다음과 같이 생물검정 시험을 실시하였다.

[0261] **시험예 1: LSD1 히스톤 데메틸라제 생화학적 분석**

[0262] 상기 합성 화합물에 대하여 생화학적 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 대한 저해 활성을 측정하였다. 활성 측정은 Reaction Biology (Malvern, U.S.A.)사에 의뢰하여 진행되었다. Reaction Biology (Malvern, U.S.A.)사는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 의한 히스톤 H3K4 잔기를 탈메틸화 과정에서 생성되는 H₂O₂를 검출하여 HRP/Amplex Red반응으로 형성된 형광성의 Resorufin을 측정함으로써 탈메틸화를 확인하는 어세이 시스템이다. 하기 표 2에 화합물의 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 대한 활성 억제를 나타내었으며, 이때 결과는 1 μM에서 % inhibition으로 나타내었다.

표 2

[0263] 실시예	LSD1 (% inhibition)
1	22
2	20
3	35
4	27
5	28
6	15