



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0116592
(43) 공개일자 2010년11월01일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7016906

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년01월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년07월28일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/000324

(87) 국제공개번호 WO 2009/095789

국제공개일자 2009년08월06일

(30) 우선권주장

08290074.7 2008년01월29일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

사노피-아벤티스

프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174

미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션

일본 오사카후 오사카시 주오구 기타하마 2쵸메 6방 18고

(72) 발명자

파울, 오드

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내

록헤드, 알리스테어

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 장수길

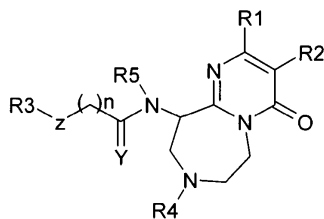
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) GSK3-베타의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 치환된 아릴아미드 디아제피노피리미돈 유도체

(57) 요약

하기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물, 및 GSK3β의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 그의 치료적 용도.

<화학식 I>



상기 식에서,

Y는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기, 및 수소 원자를 나타내고;

Z는 결합; 산소 원자; 수소 원자 또는 C₁₋₃ 알킬기로 치환된 질소 원자; 황 원자; C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기 또는 아미노기로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리, 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내고, 상기 고리는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기 또는 할로젠 원자로 임의로 치환되고;

R2는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로젠 원자를 나타내고;

R3은 벤젠 고리 또는 나프탈렌 고리를 나타내고; 상기 고리는 임의로 치환되고;

R4는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬기, COO (C₁₋₆-알킬)기를 나타내고, 이들 기는 임의로 치환되고;

R5는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타낸다.

(72) 발명자

사디, 무라드

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내

바슈, 쥘리앙

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내

야이슈, 필립

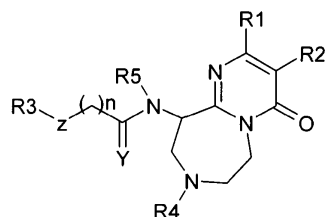
프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

Y는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기, 및 수소 원자를 나타내고;

Z는 결합; 산소 원자; 수소 원자 또는 C₁₋₃ 알킬기로 치환된 질소 원자; 황 원자; C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기 또는 아미노기로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리, 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내고, 상기 고리는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기 또는 할로젠 원자로 임의로 치환되고;

R2는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로젠 원자를 나타내고;

R3은 벤젠 고리 또는 나프탈렌 고리를 나타내고; 상기 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알콕시기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, 아세톡시기 또는 아미노술폰닐기, 4 내지 15원 헤테로시클릭기 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R4는 수소 원자; C₁₋₆ 알킬기; 벤질기, 페네틸기, 벤질옥시카르보닐기, C₁₋₄ 알콕시 카르보닐기, 벤젠기, 나프탈렌기, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌기, 벤젠술폰닐기, 벤조일기, 4 내지 15원 헤테로시클릭기를 나타내고, 상기 언급한 기는 할로젠 원자, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기; C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₆ 알킬기, 벤젠기, 할로젠 원자, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₀ 디알킬아미노기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

R5는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Y가 산소 원자 또는 2개의 수소 원자를 나타내고;

Z가 결합을 나타내고;

R1이 비치환된 4-피리딘 고리 또는 비치환된 4-피리미딘 고리를 나타내고;

R2가 수소 원자를 나타내고;

R3이 할로젠 원자, C₁₋₃ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 아미노, 피라졸기, 옥사디아졸기 (상기 옥사디아졸기

및 피라졸기가 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환된 벤젠기를 나타내고;

R₄가 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, COO(C₁₋₆-알킬)기, 페닐기를 나타내고, 이들 기가 다음에 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되고;

n이 0을 나타내는

피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

(+/-)-9-(4-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-N-[7-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일]-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-N-(7-시클로펜틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-4-플루오로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-2,4-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-9-(2,3-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤

조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(4-브로모-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-5-브로모-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-2,3-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-9-벤질아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-2,3-디메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-9-벤질아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-4-온

(+/-)-9-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조일아미노]-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-4-아미노-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-5-브로모-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-(4-플루오로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-9-[(4-클로로-2-메톡시-벤조일)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

(+/-)-2-메톡시-4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-2-메톡시-4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-플루오로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-클로로-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드

(+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드

(+/-)-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드

(+/-)-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2,5-디메톡시-벤즈아미드

(+/-)-2,5-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-플루오로-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드

(+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

(+/-)-4-플루오로-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드

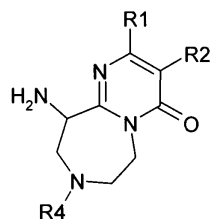
(+/-)-N-(7-벤질-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-5-클로로-2-메톡시-벤즈아미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물.

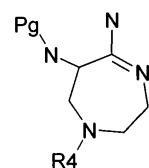
청구항 4

하기 화학식 III, V, XI 및 XII로 표시되는 피리미돈 유도체.

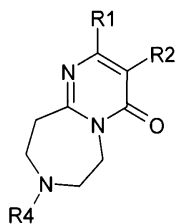
<화학식 III>



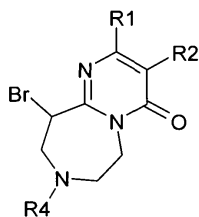
<화학식 V>



<화학식 XI>



<화학식 XII>



상기 식에서,

R1, R2 및 R4는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같고,

Pg는 벤질기, tert-부톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 아세틸기, 프탈이미도기, 벤질옥시 카르보닐을 나타낸다.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약.

청구항 6

제1항에 따른 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물의 군 으로부터 선택되는 GSK3 β 억제제.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비정상적인 GSK3 β 활성화에 의해 야기되는 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우병증 (tauopathy), 혈관성 치매; 급성 뇌졸중, 외상성 손상; 뇌혈관 사고, 뇌 외상, 척수 외상; 말초 신경병증; 망막병증 또는 녹내장으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 비의존성 당뇨병; 비만; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 암; 실질 신장 질환 또는 근 위축의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 암이 유방암, 비-소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병, 또는 바이러스-유발성 종 양인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 말라리아의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 골 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 심상성 천포창의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 암 화학요법에 의해 유발되는 호중구감소증의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인지 및 기억력 결핍을 특징으로 하는 질환의 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 17

제4항에 정의된 바와 같은 중간체를 사용하여 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 GSK3 β 의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료용 약의 활성 성분으로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] GSK3 β (글리코젠 신타제 키나제 3 β)는 대사, 분화 및 생존의 제어에 중요한 역할을 하는 프롤린 지시된 세린, 트레오닌 키나제이다. 처음에 이는 글리코젠 신타제를 인산화하여 억제할 수 있는 효소로서 확인되었다. 그 후에 GSK3 β 가 알츠하이머병 및 여러 타우병증 (tauopathy)에서 과인산화되는 것으로 발견된 에피토프에서 타우 단백질을 인산화하는 효소인 타우 단백질 키나제 1 (TPK1)과 동일한 것임을 알게 되었다.

[0003] 흥미롭게도, GSK3 β 의 단백질 키나제 B (AKT) 인산화는 그것의 키나제 활성 손실을 유발하므로, 이러한 억제가 신경영양 인자의 몇몇 효과를 매개할 수 있다는 가설이 세워졌다. 또한, 세포 생존과 관련된 단백질인 β -카테닌의 GSK3 β 에 의한 인산화는 유비퀴티닐화 의존성 프로테아좀 경로에 의한 β -카테닌의 분해를 유발한다.

[0004] 그러므로, GSK3 β 활성화의 억제는 신경영양 활성을 가져올 수 있다고 보여진다. 실제로, GSK3 β 의 비경쟁적 억제제인 리튬이 몇몇 모델에서 신경돌기생성을 증진시키며, 또한 Bcl-2와 같은 생존 인자의 유도, 및 p53 및 Bax와 같은 프로아폽토시스 인자의 발현 억제를 통해 뉴런의 생존을 증가시킨다는 증거가 존재한다.

[0005] 최근 연구에서 β -아밀로이드가 GSK3 β 활성화 및 타우 단백질 인산화를 증가시킨다는 것이 입증되었다. 또한, β -아밀로이드의 이러한 과인산화 뿐만 아니라 신경독성 효과는 염화리튬에 의해 그리고 GSK3 β 안티센스 mRNA에 의해 차단된다. 이들 관찰은 GSK3 β 가 알츠하이머병에서의 두 가지 주요 병리학적 프로세스인 비정상적 APP (아밀로이드 전구 단백질) 프로세싱과 타우 단백질 과인산화 사이의 연결일 수 있다는 것을 강력하게 시사한다.

[0006] 타우 과인산화가 뉴런 세포골격의 탈안정화를 유발하지만, 상기 언급한 바와 같이 상기 키나제의 과도한 활성화는 아폽토시스 및 항아폽토시스 인자 발현의 조절을 통해 생존에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 비정상적인 GSK3 β 활성화의 병리학적 결과는 아마도 타우 단백질의 병리학적 인산화에 의한 것만은 아닐 것이다. 또한, β -아밀로이드에 의해 유도된 GSK3 β 활성화의 증가는 에너지 생성 및 아세틸콜린 합성에서 중추적 효소인 피루베이트 데히드로게나제를 인산화하여 억제하는 것으로 밝혀졌다.

- [0007] 전체적으로 보아, 이들 실험적 관찰은 GSK3 β 가 알츠하이머병과 연관된 신경병리학적 결과, 및 인지 및 주의 결핍 뿐만 아니라 다른 급성 및 만성 신경퇴행성 질환, 및 GSK3 β 가 탈조절된 다른 병리의 치료에 적용될 수 있다는 것을 나타낸다 (문헌 [Nature reviews Vol.3, June 2004, p. 479-487]; [Trends in Pharmacological Sciences Vol. 25 번호 9, Sept. 2004, p. 471-480]; [Journal of neurochemistry 2004, 89, 1313-1317]; [Medicinal Research Reviews, Vol. 22, 번호 4, 373-384, 2002]).
- [0008] 신경퇴행성 질환에는 비제한적 방식으로, 파킨슨병, 타우병증 (예컨대, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병 (문헌 [The Journal of biological chemistry Vol. 277, 번호 37, Issue of September 13, pp. 33791-33798, 2002]), 프리온 질환 (문헌 [Biochem. J. 372, p. 129-136, 2003]) 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 뇌졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예컨대, 노화 관련 황반변성); 뇌 및 척수 외상; 근 위축성 측삭경화증 (문헌 [European Journal of Neuroscience, Vol. 22, pp. 301-309, 2005]); 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장이 포함된다. 최근 연구들은 또한 GSK3 β 의 억제제가 배아 줄기 세포 (ESC)의 뉴런 분화를 유발하고 인간 및 마우스 ESC의 재생 및 이들의 다능성 유지를 돕는다는 것을 나타낸다. 이는 GSK3 β 의 억제제를 재생의학에 적용할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Nature Medicine 10, p. 55-63, 2004]).
- [0009] GSK3 β 의 억제제는 또한 다른 신경계 장애, 예컨대 양극성 장애 (조울증)의 치료에 적용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 리튬은 50년 이상 동안 기분 안정제로서 및 양극성 장애에 대한 일차적 치료제로서 사용되어 왔다. 리튬의 치료 작용은 그것이 GSK3 β 의 직접적인 억제제인 투여량 (1 내지 2 mM)에서 관찰된다. 리튬의 작용 메커니즘은 불분명하지만, GSK3 β 의 억제제는 리튬의 기분 안정 효과를 모방하는 데 사용할 수 있다. 또한 Akt-GSK3 β 신호전달에서의 변화는 정신분열증의 발병기전에 관련된다.
- [0010] 또한, GSK3 β 의 억제는 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비-소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 및 바이러스-유발성 여러 종양의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, GSK3 β 의 활성 형태는 결장직장암 환자의 종양에서 증가하는 것으로 나타나며, 결장직장암 세포에서 GSK3 β 의 억제는 p53-의존적 아파토시스를 활성화시키고 종양 성장에 대해 길항작용을 한다. GSK3 β 의 억제는 또한 전립선암 세포주에서 TRAIL-유발성 아파토시스를 증진시킨다. GSK3 β 는 또한 유사분열 방추의 역학에서 중요한 역할을 하며, GSK3 β 의 억제제는 염색체 이동을 방해하고 저투여량의 탁솔 (Taxol)에서 관찰되는 것과 유사한 미세소관 안정화 및 전중기-유사 정지를 유도한다. GSK3 β 억제제에 대한 다른 가능한 적용에는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (예컨대, 제II형 당뇨병), 비만 및 탈모증에 대한 치료가 포함된다.
- [0011] 인간 GSK3 β 의 억제제는 또한 플라스모뎀 팔시파룸 (*Plasmodium falciparum*)에서 발견되는 이 효소의 오솔로그 (ortholog)인 pfGSK3을 억제할 수 있으며, 그래서 이는 말라리아의 치료에 사용될 수 있다 (문헌 [Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181-196, 2004]).
- [0012] 최근에, 인간 유전학 및 동물 연구 모두에서 골량 증가의 주요 조절자로서 Wnt/LPR5 경로의 역할을 지적하고 있다. GSK3 β 의 억제는 그에 따른 정규 Wnt 신호전달의 활성화를 유도한다. 불충분한 Wnt 신호전달은 골량 감소 장애에 관련되기 때문에, GSK3 β 억제제는 또한 골량 감소, 골-관련 병리, 골다공증 장애의 치료에 사용될 수 있다.
- [0013] 최근 데이터에 따르면, GSK3 β 억제제는 심상성 천포창의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0014] 최근 연구들은 GSK3 β 억제제 치료가 호중구 및 거핵세포 회복을 향상시킴을 나타낸다. 따라서, GSK3 β 억제제는 암 화학요법에 의해 유발되는 호중구감소증의 치료에 유용할 것이다.
- [0015] 기존 연구들은 GSK3 활성이 기억 통합의 전기생리학적 상관물인 LTP를 감소시킴을 보여주었으며, 이는 상기 효소의 억제제가 사전인지 (procognitive) 활성을 가질 수 있음을 시사한다. 상기 화합물의 사전인지 효과는 알츠하이머병, 파킨슨병, 노화 관련 기억 손상, 경증 인지 손상, 뇌 외상, 정신분열증 및 기억력 결핍이 관찰되는 기타 질병의 기억력 결핍 특성의 치료에 적용될 수 있다.
- [0016] GSK3 β 의 억제제는 또한 실질 신장 질환의 치료 (문헌 [Nelson PJ, Kidney International Advance online publication 19 dec 2007]) 및 근 위축의 예방 또는 치료 (문헌 [J. Biol. Chem 283 2008, 358-366])에 적용될 수 있다.

발명의 내용

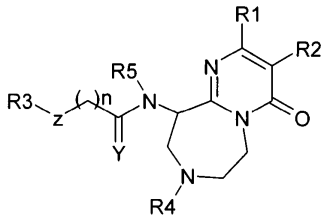
- [0017] 본 발명의 목적은 비정상적인 GSK3 β 활성에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 신경퇴행성 질환의 예방학적 및/또

는 치료학적 치료용 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물을 제공하는 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 목적은 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병을 예방 및/또는 치료할 수 있는 의약의 활성 성분으로서 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0018] 따라서, 본 발명의 발명자들은 GSK3 β 에 대한 억제 활성을 갖는 화합물들을 확인하였다. 그 결과, 본 발명의 발명자들은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물이 원하는 활성을 가지며 상기 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료용 의약의 활성 성분으로서 유용하다는 것을 밝혀냈다.

[0019] 따라서, 본 발명은 발명의 목적으로서 하기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 수화물을 제공한다.

[0020] <화학식 I>



[0021]

상기 식에서,

[0023] Y는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기, 및 수소 원자를 나타내고;

[0024] Z는 결합; 산소 원자; 수소 원자 또는 C₁₋₃ 알킬기로 치환된 질소 원자; 황 원자; C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기 또는 아미노기로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

[0025] R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리, 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내고, 상기 고리는 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기 또는 할로젠 원자로 임의로 치환되고;

[0026] R2는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로젠 원자를 나타내고;

[0027] R3은 벤젠 고리 또는 나프탈렌 고리를 나타내고; 상기 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알콕시기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, 아세톡시기 또는 아미노술폰닐기, 4 내지 15원 헤테로시클릭기 (상기 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0028] R4는 수소 원자; C₁₋₆ 알킬기; 벤질기, 페네틸기, 벤질옥시카르보닐기, C₁₋₄ 알콕시 카르보닐기, 벤젠기, 나프탈렌기, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌기, 벤젠술폰닐기, 벤조일기, 4 내지 15원 헤테로시클릭기를 나타내고, 상기 언급한 기는 할로젠 원자, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기; C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₆ 알킬기, 벤젠기, 할로젠 원자, C₁₋₃ 할로젠화 알킬기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₀ 디알킬아미노기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0029] R5는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고;

[0030] n은 0 내지 3을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 및 그의 생리학적 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약이 제공된다. 상기 의약의 바람직한 실시양태로서, 비정상적인 GSK3 β 활성에 의해 야기되는 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위해 사용되는 상기 의약, 및 신경퇴행성 질환 및 추가의 다른 질환, 예컨대 비-인슐린 의존성 당뇨병

병 (예컨대, 제II형 당뇨병) 및 비만; 말라리아, 양극성 장애 (조울증); 정신분열증; 탈모증 또는 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비-소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병, 바이러스-유발성 여러 종양 및 골 관련 병리의 예방학적 및/또는 치료학적 치료; 실질 신장 질환의 치료, 및 근 위축의 예방 또는 치료; 인지 및 기억력 결핍의 치료를 위해 사용되는 상기 의약이 제공된다. 상기 의약은 또한 재생의학에 적용할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0032] 본 발명의 추가의 실시양태로서, 상기 질환이 신경퇴행성 질환이며, 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우병증 (예컨대, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병, 프리온 질환, 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 뇌졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예컨대, 노화 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 근 위축성 측삭경화증; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 상기 의약, 및 활성 성분으로서 상기 물질을 1종 이상의 제약적 첨가제와 함께 함유하는 제약 조성물 형태의 상기 의약이 제공된다.

[0033] 본 발명의 추가의 실시양태로서, 골 관련 병리가 골다공증인 상기 의약이 제공된다.

[0034] 본 발명은 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 그의 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 활성 성분으로서 포함하는 GSK3 β 활성 억제제를 추가로 제공한다.

[0035] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 예방 및/또는 치료 유효량의 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 그의 생리학상 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 GSK3 β 활성에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료 방법; 및 상기 의약의 제조를 위한 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 그의 생리학상 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질의 용도가 제공된다.

[0036] 본원에서 사용된 C₁₋₆ 알킬기는 선형, 분지형 또는 시클릭 C₁₋₆ 알킬기로 임의로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬기, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, 시클로프로필메틸기 등을 나타낸다.

[0037] C₁₋₆ 알콕시기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬옥시기, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등을 나타낸다.

[0038] 할로젠 원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다.

[0039] C₁₋₂ 퍼할로젠화 알킬기는 모든 수소 원자가 할로게노로 치환된 알킬기, 예를 들어 CF₃ 또는 C₂F₅를 나타낸다.

[0040] C₁₋₃ 할로젠화 알킬기는 적어도 하나의 수소가 할로젠 원자로 치환되지 않은 알킬기를 나타낸다.

[0041] C₁₋₆ 모노알킬아미노기는 1개의 C₁₋₆ 알킬기로 치환된 아미노기, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기 등을 나타낸다.

[0042] C₂₋₁₂ 디알킬아미노기는 2개의 C₁₋₆ 알킬기로 치환된 아미노기, 예를 들어 디메틸아미노기, 에틸메틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸프로필아미노기 및 디이소프로필아미노기 등을 나타낸다.

[0043] 4 내지 15원 헤테로시클릭기는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 7개의 헤테로원자를 함유하는 불포화, 완전 포화 또는 부분 포화 모노- 또는 폴리시클릭기 (예를 들어, 4 내지 10원)를 나타낸다. 헤테로시클릭기의 예로는 피리딘, 피롤린, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 트리아진, 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 피롤로피롤, 피롤로이미다졸, 피롤로피라졸, 피롤로트리아졸, 이미다조이미다졸, 이미다조피라졸, 이미다조트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 나프티리딘, 벤조트리아진, 피리도피리미딘, 피리도피라진, 피리도피리다진, 피리도트리아진, 피리미도피리미딘, 피리미도피라진, 피리미도피리다진, 피리미도트리아진, 피라지노피라진, 피라지노트리아진, 피리다지노피리다진, 피리다지노트리아진, 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸, 인다졸, 인돌리진, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조[c]티오펜, 피롤로피리딘, 이미다조피리딘, 피라졸로피리딘, 트리아졸로피리딘, 테트라졸로피리딘, 피롤로피리미딘, 이미다조피리미딘, 피라졸로피리미딘, 트리아졸로피리미딘, 테트라졸로피리미딘, 피롤로피라진, 이미다조피라진, 피라졸로피라진, 트리아졸로피라진, 테트라

졸로피라진, 피롤로피리다진, 이미다조피리다진, 피라졸로피리다진, 트리아졸로피리다진, 테트라졸로피리다진, 피롤로트리아진, 이미다조트리아진, 피라졸로트리아진, 트리아졸로트리아진, 테트라졸로트리아진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 푸로피라진, 푸로피리다진, 푸로트리아진, 옥사졸로피리딘, 옥사졸로피리미딘, 옥사졸로피라진, 옥사졸로피리다진, 옥사졸로트리아진, 이속사졸로피리딘, 이속사졸로피리미딘, 이속사졸로피라진, 이속사졸로피리다진, 이속사졸로트리아진, 옥사디아졸로피리딘, 옥사디아졸로피리미딘, 옥사디아졸로피라진, 옥사디아졸로피리다진, 옥사디아졸로트리아진, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈옥사디아졸, 티에노피리딘, 티에노피리미딘, 티에노피라진, 티에노피리다진, 티에노트리아진, 티아졸로피리딘, 티아졸로피리미딘, 티아졸로피라진, 티아졸로피리다진, 티아졸로트리아진, 이소티아졸로피리딘, 이소티아졸로피리미딘, 이소티아졸로피라진, 이소티아졸로피리다진, 이소티아졸로트리아진, 티아디아졸로피리딘, 티아디아졸로피리미딘, 티아디아졸로피라진, 티아디아졸로피리다진, 티아디아졸로트리아진, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조트리아졸, 벤조디옥세핀, 벤조디옥산, 벤조디옥신, 디아제판이 포함된다. 이들 헤테로사이클은 또한 부분 또는 완전 포화 형태로, 예를 들어 디히드로벤조푸란, 테트라히드로퀴놀린 등의 실례로서 존재할 수 있다.

- [0044] 이탈기 L은 쉽게 절단되고 치환될 수 있는 기를 나타내며, 이러한 기는 예를 들어 토실, 메실, 브로마이드 등일 수 있다.
- [0045] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 염을 형성할 수 있다. 염의 예로는, 산성 기가 존재하는 경우, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘의 염; 암모니아 및 아민, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, N,N-비스(히드록시메틸)피페라진, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 에탄올아민, N-메틸글루카민 및 L-글루카민의 염; 또는 염기성 아미노산, 예컨대 라이신, δ -히드록시라이신 및 아르기닌과의 염이 포함된다. 산성 화합물의 염기-부가염은 당 업계에 널리 공지된 표준 절차에 의해 제조한다.
- [0046] 염기성 기가 존재하는 경우, 그 예로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산과의 염; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 등과의 염이 포함된다.
- [0047] 염기성 화합물의 산-부가염은 당 업계에 널리 공지된 표준 절차에 의해 제조하며, 그 방법에는 유리 염기를 적절한 산 함유 알콜 수용액 중에 용해시키고 용액의 증발에 의해 염을 분리하거나, 또는 유기 용매 중에서 유리 염기와 산을 반응시키며, 이 경우에 염을 직접 분리하거나 또는 제2 유기 용매로 침전시키거나 또는 용액을 농축시켜 수득할 수 있는 방법을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 산-부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산으로는, 바람직하게는 유리 염기와 합할 시 제약상 허용되는 염 (즉, 음이온이 제약적 투여량의 염에서 동물 유기체에 대하여 비교적 무독성이어서 유리 염기의 본래 유익한 특성이 음이온으로 인한 부작용에 의해 손상되지 않는 염)을 생성하는 것이 포함된다. 염기성 화합물의 의약상 허용되는 염이 바람직하지만, 모든 산-부가염이 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0048] 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체 및 그의 염 이외에도, 그의 용매화물 및 수화물 또한 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0049] 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 유도체는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 비대칭 탄소 원자의 입체 화학을 고려할 때, 이들은 독립적으로 (R) 또는 (S) 배열될 수 있으며, 유도체는 광학 이성질체 또는 부분입체이성질체와 같은 입체이성질체로 존재할 수 있다. 순수한 형태의 임의의 입체이성질체, 입체이성질체들의 임의의 혼합물, 라세미체 등은 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0050] 본 발명의 화합물의 예를 하기 표 1에 나타낸다. 그러나, 본 발명의 범위가 이들 화합물로 제한되는 것은 아니다.
- [0051] 본 발명의 제1 실시양태에서,
- [0052] Y가 산소 원자 또는 2개의 수소 원자를 나타내고;
- [0053] Z가 결합을 나타내고;
- [0054] R1이 비치환된 4-피리딘 고리 또는 비치환된 4-피리미딘 고리를 나타내고;
- [0055] R2가 수소 원자를 나타내고;
- [0056] R3이 할로젠 원자, C₁₋₃ 퍼할로젠화 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, 아미노, 피라졸기, 옥사디아졸기 (상기 옥사디아졸기 및 피라졸기가 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기로 임의로 치환됨)로부터 선택된 1 내지 4개의 치

환기로 임의로 치환된 벤젠기를 나타내고;

- [0057] R4가 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, COO(C₁₋₆-알킬)기, 페닐기를 나타내고, 이들 기가 다음에 1 내지 3개의 할로겐으로 치환되고;
- [0058] n이 0을 나타내는
- [0059] 유리 염기 형태 또는 산과의 부가염 형태의 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0060] 본 발명의 추가 목적은 하기 정의된 바와 같은 화학식의 표 1의 화합물 군을 포함한다.
- [0061] 1. (+/-)-9-(4-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0062] 2. (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0063] 3. (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0064] 4. (+/-)-4-클로로-N-[7-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일]-2-메톡시-벤즈아미드
- [0065] 5. (+/-)-4-클로로-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드
- [0066] 6. (+/-)-4-클로로-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드
- [0067] 7. (+/-)-4-클로로-N-(7-시클로펜틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드
- [0068] 8. (+/-)-4-플루오로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0069] 9. (+/-)-2,4-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0070] 10. (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0071] 11. (-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0072] 12. (+)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0073] 13. (+/-)-9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0074] 14. (+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0075] 15. (-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0076] 16. (+)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0077] 17. (+/-)-9-(2,3-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0078] 18. (+/-)-9-(2-메톡시-4-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-

1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

- [0079] 19. (+/-)-9-(4-브로모-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0080] 20. (+/-)-9-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0081] 21. (+/-)-9-(2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0082] 22.
(+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0083] 23. (+/-)-5-브로모-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0084] 24. (+/-)-2,3-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0085] 25. (+/-)-9-벤질아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0086] 26. (+/-)-2,3-디메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0087] 27. (+/-)-9-벤질아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-4-온
- [0088] 28. (+/-)-9-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조일아미노]-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0089] 29. (+/-)-4-아미노-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0090] 30. (+/-)-5-브로모-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0091] 31. (+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0092] 32. (+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0093] 33. (+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0094] 34. (+/-)-9-(5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0095] 35. (+/-)-9-(4-플루오로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0096] 36. (+/-)-9-[4-(4-클로로-2-메톡시-벤조일)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0097] 37. (+/-)-2-메톡시-4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0098] 38. (+/-)-2-메톡시-4-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드
- [0099] 39. (+/-)-4-플루오로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤

조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드

- [0100] 40. (+/-)-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드
- [0101] 41. (+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드
- [0102] 42. (+/-)-4-클로로-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2-메톡시-벤즈아미드
- [0103] 43. (+/-)-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드
- [0104] 44. (+/-)-N-(7-이소프로필-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2-메톡시-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드
- [0105] 45. (+/-)-N-(7-시클로프로필메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2,5-디메톡시-벤즈아미드
- [0106] 46. (+/-)-2,5-디메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드
- [0107] 47. (+/-)-4-플루오로-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드
- [0108] 48. (+/-)-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드
- [0109] 49. (+/-)-4-플루오로-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-2-트리플루오로메틸-벤즈아미드
- [0110] 50. (+/-)-N-(7-벤질-4-옥소-2-피리딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-5-클로로-2-메톡시-벤즈아미드

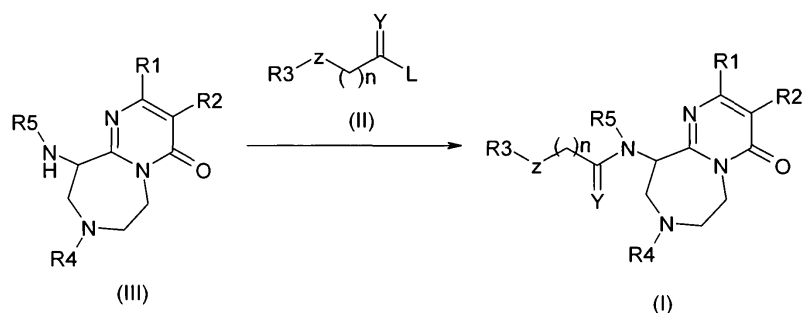
[0111] 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0112] 이들 화합물은, 예를 들어 하기 설명된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0113] 제조 방법

[0114] 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 화합물은 하기 반응식 1에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0115] <반응식 1>



[0116]

[0117] (상기 반응식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n, Y 및 Z의 정의는 화학식 I의 화합물에 대해 앞서 기재된 것과 동일하다.)

[0118] 상기 방법에 따라, 상기 화학식 III으로 표시되는 피리미돈 유도체 (여기서 R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)를 중간체로서 사용한다. 별법으로, 화학식 I의 화합물을 0 °C 내지 130 °C 범위의 적합한 온도에서 통상의 공기 하에, 테트라히드로푸란, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 또는 클

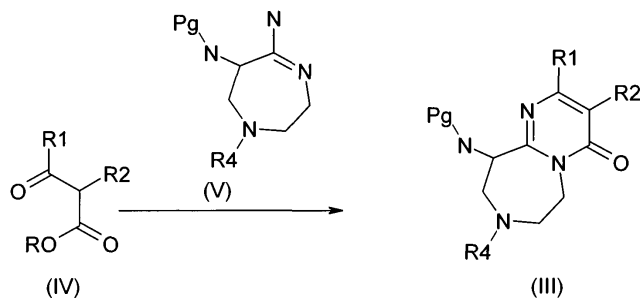
로로포름과 같은 용매 중에서 트리에틸아민, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기와 반응시킨 다음, 화학식 II의 화합물 (여기서, R3, Z, Y 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, L은 이탈기, 바람직하게는 염소, 브로마이드 또는 메실기를 나타냄)과 반응시켜, 상기 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0119] 별법으로, Y가 2개의 수소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라, R1, R2, R4 및 R5가 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물에 의해, Y가 산소 원자를 나타내고 L이 수소 원자를 나타내는 화학식 II의 화합물을 환원적 아민화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0120] 화학식 II의 화합물은 상업적으로 입수하거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0121] 화학식 III의 화합물은 하기 반응식 2에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0122] <반응식 2>



[0123]

[0124] 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 화합물을 제조하기 위한 중간체 V에 관한 것이다.

[0125] (상기 반응식에서, Pg, R1, R2 및 R4의 정의는 앞서 기재된 것과 동일하고, Pg는 벤질기, tert-부톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 아세틸기, 프탈이미도기, 벤질옥시 카르보닐을 나타낸다.)

[0126] 상기 방법에 따라, 화학식 IV의 3-케토에스테르 (여기서, R1 및 R2는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, R은 예를 들어 메틸 또는 에틸과 같은 알킬기임)를 화학식 V의 화합물 (여기서, R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Pg는 프탈이미도기와 같은 적합한 보호기임)과 반응시킨다. 반응을 25 °C 내지 140 °C 범위의 적합한 온도에서 통상의 공기 하에, 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜성 용매 중에서 또는 용매 없이, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 수행하여 상기 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.

[0127] 추가로, R2가 수소 원자를 나타내는 화학식 III의 화합물을 할로겐화시켜, R2가 브롬 원자 또는 염소 원자와 같은 할로겐 원자인 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다. 상기 반응은 브로모숙신이미드, 클로로숙신이미드 또는 브롬의 존재 하에, 아세트산 또는 프로피온산과 같은 산성 매질 중에서 수행할 수 있다.

[0128] 또한, R2가 불소 원자를 나타내는 화학식 IV의 화합물은 문헌 [Tetrahedron Letters, Vol.30, No.45, pp 6113-6116, 1989]에 기재된 방법과 유사하게 수득할 수 있다.

[0129] 또한, R2가 수소 원자를 나타내는 화학식 IV의 화합물은 특허 DE 2705582에 기재된 방법과 유사하게 수득할 수 있다.

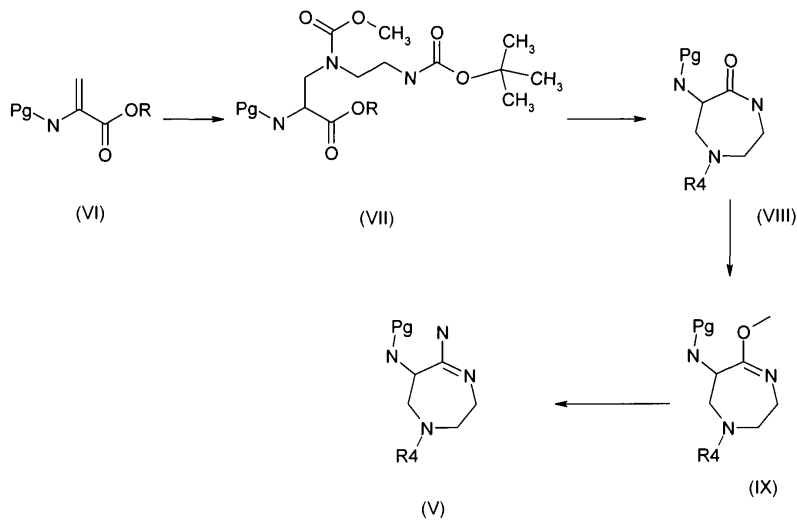
[0130] 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 중간체로서의 화학식 III의 화합물에 관한 것이다.

[0131] 화학식 IV의 화합물은 상업적으로 입수하거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0132] 예를 들어, 화학식 IV의 화합물 (여기서 R1은 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환된 피리딘 고리 또는 피리미딘 고리를 나타냄)은, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기 또는 할로겐으로 임의로 치환된 이소니코틴산 또는 피리미딘-카르복실산을 상응하는 말론산 모노에스테르와 각각 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은, 예를 들어 20 °C 내지 70 °C 범위의 온도에서, 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 1,1'-카르보닐 비스-1H-이미다졸과 같은 커플링제의 존재 하에, 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 수행할 수 있다.

[0133] 예를 들어, 화학식 V의 화합물 (여기서, R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Pg는 프탈이미도기와 같은 적합한 보호기임)은 화학식 VI의 화합물로부터 출발하여 하기 반응식 3에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다. 이용될 수 있는 조건은 화학적 실시예에 주어진다.

[0134] <반응식 3>



[0135]

[0136] 화학식 VI의 화합물은 문헌 [Synthetic Communications, 33(8), 1375-1382; 2003]에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다.

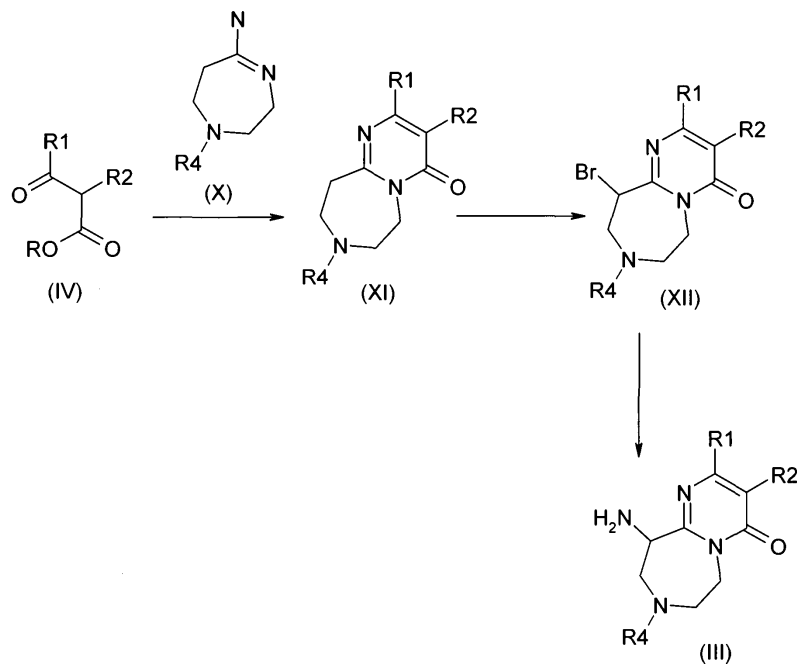
[0137] 화학식 VII의 화합물은 화학식 VI의 화합물에 적합한 친핵체를 첨가하여 합성할 수 있다.

[0138] 화학식 VII의 화합물을 고리화시켜, 상기 화학식 VIII의 화합물을 수득할 수 있다.

[0139] 화학식 IX 및 화학식 V의 화합물은 화학식 VIII의 화합물로부터 W096/14844에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0140] 별법으로, 화학식 III의 화합물 (여기서, R1, R2 및 R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)은 화학식 IV의 화합물로부터 출발하여 하기 반응식 4에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다. 이용될 수 있는 조건은 화학적 실시예에 주어진다.

[0141] <반응식 4>



[0142]

[0143] 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 상기 화학식 I로 표시되는 피리미돈 화합물을 제조하기 위한 중간체 III, XI 및 XII에 관한 것이다.

- [0144] 상기 방법에 따라, 화학식 IV의 3-케토에스테르 (여기서 R1, R2 및 R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, R은 예를 들어 메틸 또는 에틸과 같은 알킬기임)를 화학식 X의 화합물 (여기서, R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)과 반응시킨다. 반응을 25 °C 내지 140 °C 범위의 적합한 온도에서 통상의 공기 하에, 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜성 용매 중에서 또는 용매 없이, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 수행하여 상기 화학식 XI의 화합물을 수득할 수 있다.
- [0145] 화학식 XI의 화합물 (여기서, R1, R2 및 R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)을 강염기 (예컨대, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필 아미드)를 사용하여 탈양성자화시키고, 생성된 음이온을 브롬 또는 N-브로모숙신이미드와 반응시켜, 화학식 XII의 화합물을 수득할 수 있다.
- [0146] 화학식 XII의 화합물 (여기서, R1, R2 및 R4는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)을 적합한 친핵성 질소원, 예컨대 암모니아, 4-메톡시벤질아민과 반응시켜, 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.
- [0147] 화학식 X의 화합물은 W097/16430 및 문헌 [Tetrahedron Letters, Vol.32, N° 22, pp 2469-2470, 1991]에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0148] 상기 반응에서, 때로는 관능기의 보호 또는 탈보호가 필요할 수 있다. 적합한 보호기 Pg는 관능기의 유형에 따라 선택될 수 있으며, 문헌에 기재된 방법을 적용할 수 있다. 보호기, 보호 및 탈보호 방법의 예는, 예를 들어 문헌 [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Greene et al., 4th Ed. 2007 (John Wiley & Sons, Inc., New York)]에 제시되어 있다.
- [0149] 본 발명의 화합물은 GSK3 β 에 대한 억제 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비정상적인 GSK3 β 활성화에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 치료할 수 있는 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서 유용하다. 게다가, 본 발명의 화합물은 또한 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨병, 타우병증 (예컨대, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병, 프리온 질환 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 뇌졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예컨대, 노화 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 근 위축성 측삭경화증; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장; 및 기타 질환, 예컨대 비-인슐린 의존성 당뇨병 (예컨대, 제II형 당뇨병) 및 비만; 말라리아; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비-소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병, 바이러스-유발성 여러 종양 및 골-관련 병리; 실질 신장 질환 또는 근 위축의 예방학적 및/또는 치료학적 치료용 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서도 유용하다. 상기 의약은 또한 재생의학에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 심상성 천포창의 치료 또는 예방에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 암 화학요법에 의해 유발되는 호중구감소증의 치료에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 인지 및 기억력 결핍을 특징으로 하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 노화 관련 기억 손상, 경증 인지 손상, 뇌 외상, 정신분열증 및 이러한 결핍이 관측되는 다른 질병의 치료학적 치료에 적용될 수 있다.
- [0150] 본 발명은 추가로 GSK3 β 의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환 및 상기 언급된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물 유기체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0151] 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 그의 약리학적으로 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 사용할 수 있다. 상기 물질 자체를 본 발명의 의약으로서 투여할 수도 있지만, 활성 성분으로서 상기 언급된 물질 및 1종 이상의 제약적 첨가제를 포함하는 제약 조성물 형태의 의약을 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기 언급된 물질 중 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 상기 제약 조성물은 상기 언급된 질환의 치료를 위한 또다른 의약의 활성 성분으로 보충될 수 있다. 제약 조성물의 유형은 구체적으로 제한되지 않으며, 조성물은 경구 또는 비경구 투여를 위한 임의의 제제로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은, 예를 들어 입제, 미립제, 분말, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 시럽, 에멀전, 현탁액, 용액 등과 같은 경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태, 또는 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 주사제, 점적 주입제, 경피 제제, 경점막 제제, 점비제, 흡입제, 좌제 등과 같은 비경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제 또는 점적 주입제는 동결건조된 제제 형태와 같은 분말형 제제로 제조될 수 있으며, 사용 직전에 생리 식염수와 같은 적절한 수성 매질에 용해시켜 사용할 수 있다. 중합체로 코팅된 것과 같은 서방형 제제는 뇌내로 직접 투여할 수 있다.
- [0152] 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약적 첨가제의 유형, 활성 성분에 대한 제약적 첨가제의 함량비, 및 제약 조성물의 제조 방법은 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다. 무기 또는 유기 물질, 또는 고체 또는 액체 물질을

제약적 첨가제로서 사용할 수 있다. 일반적으로, 제약적 첨가제는 활성 성분의 중량을 기준으로 1 중량 % 내지 90 중량 % 범위의 비율로 혼입시킬 수 있다.

[0153] 고체 제약 조성물의 제조를 위해 사용되는 부형제의 예에는, 예를 들어 락토스, 수크로스, 전분, 탈크, 셀룰로스, 텍스트린, 카올린, 탄산칼슘 등이 포함된다. 경구 투여용 액체 조성물의 제조에는, 물 또는 식물성 오일과 같은 통상적인 불활성 희석제를 사용할 수 있다. 액체 조성물은 불활성 희석제 이외에 습윤제, 현탁 보조제, 감미제, 방향제, 착색제 및 보존제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은 젤라틴과 같은 흡수성 물질로 된 캡슐 내에 충전될 수 있다. 비경구 투여용 조성물, 예를 들어 주사제, 좌제의 제조에 사용되는 용매 또는 현탁 매질의 예에는 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 에틸 올레이트, 레시틴 등이 포함된다. 좌제에 사용되는 기재 물질의 예에는, 예를 들어 카카오 버터, 유화된 카카오 버터, 라우르산 지질, 위템솔이 포함된다.

[0154] 본 발명의 의약의 투여량 및 투여 빈도는 구체적으로 제한되지 않으며, 예방학적 및/또는 치료학적 치료의 목적, 질환의 유형, 환자의 체중 또는 연령, 질환의 중증도 등과 같은 조건에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 일반적으로, 성인에게 경구 투여를 하기 위한 1일 투여량은 0.01 내지 1,000 mg (활성 성분의 중량)일 수 있고, 상기 투여량은 1일 1회 또는 분할된 분획으로 1일 수회 투여되거나, 수일 동안에 1회 투여될 수 있다. 의약을 주사제로 사용하는 경우에, 투여는 바람직하게는 성인에 대하여 0.001 내지 100 mg (활성 성분의 중량)의 1일 투여량으로 연속적 또는 간헐적으로 수행할 수 있다.

[0155] 화학적 실시예

[0156] 실시예 1 (표 1의 화합물 번호 1)

[0157] (+/-)-9-(4-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0158] 1.1 (+/-)-3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸아미노)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르

[0159] 실온에서, 아세트니트릴 170 mL 중에 용해된 2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아크릴산 메틸 에스테르 (문헌 [Synthetic Communications, 33(8), 1375-1382; 2003]에 기재되어 있음) 12.60 g (51.38 mmol)의 용액에 탄산칼슘 42.60 g (308.28 mmol) 및 (2-아미노-에틸)-카바산 tert-부틸 에스테르 9.05 g (56.52 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 300 mL를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 수득한 고체를 디클로로메탄 중에서 분쇄하고, 여과하고, 생성된 여과액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 탄산수소나트륨의 포화 수용액, 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [클로로포름/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (98/2/0.2 비율)의 혼합물로 용출] 처리하여, 바람직한 화합물 6.50 g (31 %)을 수득하였다.

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz)

δ (ppm) : 7.80 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.80 (sl, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.12 (t, 3H)

[0160]

[0161] 1.2 (+/-)-3-[(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-에톡시카르보닐-아미노]-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르

[0162] 무수 디클로로메탄 156 mL 중에 용해된 3-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸아미노)-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르 18.80 g (47.54 mmol)의 용액에 트리에틸아민 8.02 mL (57.05 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 냉각시키고, 무수 디클로로메탄 30 mL 중에 용해된 에틸 클로로포르메이트 5.00 mL (52.29 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 염화암모늄의 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨, 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올 (99/1 비율)의 혼합물로 용출] 처리하여, 바람직한 화합물 20.00 g (90 %)을 오일로서 수득하였다.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 7.91 (m, 4H), 6.81 (sl, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.90 (m, 3H).

[0163]

1.3 (+/-)-N-{2-[(2-아미노-에틸)-에톡시카르보닐-아미노]-1-카르복시-에틸}-프탈람산

[0164]

테트라히드로푸란 600 mL 중에 용해된 3-[(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-에톡시카르보닐-아미노]-2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르 218.80 g (470.35 mmol)의 용액에 물 100 mL 및 수산화리튬 일수화물 39.47 g (940.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C에서 2시간 동안 가열하고, 수산화리튬 일수화물 19.73 g (470.35 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시켰다. 톨루엔을 잔류물에 첨가하고, 증발 건조시켜, 바람직한 화합물 225.00 g을 리튬 염으로서 수득하였다. 디클로로메탄 1 ℓ 중의 생성된 리튬 염 (225.00 g) 현탁액에 트리플루오로아세트산 500 mL를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 30분 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/디클로로메탄의 혼합물 중에서 분쇄하고, 여과하여, 분말 300.00 g (89 %)을 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0165]

1.4 (+/-)-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-5-옥소-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르

[0166]

무수 디메틸포름아미드 3 ℓ 중에 용해된 N-{2-[(2-아미노-에틸)-에톡시카르보닐-아미노]-1-카르복시-에틸}-프탈람산 150.00 g (208.00 mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린 75.50 mL (686.40 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디페닐포스포릴 아지드 143.00 g (520.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 염화암모늄의 포화 수용액, 염화나트륨의 포화 수용액, 탄산수소나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (96/4/0.6 비율)의 혼합물로 용출] 처리하여, 바람직한 화합물 23.00 g (33 %)을 수득하였다.

[0167]

Mp : 195-197°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 8.19 (m, 1H), 7.92 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.22 (m, 3H).

[0168]

1.5 (+/-)-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-5-메톡시-2,3,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르

[0169]

무수 디클로로메탄 339 mL 중 (+/-)-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-5-옥소-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르 45.00 g (135.82 mmol)의 용액에 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 22.09 g (149.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 탄산수소나트륨의 포화 수용액으로 가수분해하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜, 순수한 생성물 46.90 g (99 %)을 황색 오일로서 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0170]

RMN ¹H (CDCl₃; 200 MHz)

δ (ppm) : 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.15-3.85 (m, 6H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 1.12 (m, 3H).

[0171]

1.6 (+/-)-9-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0172]

실온에서, 메탄올 350 mL 중에 용해된 (+/-)-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-5-메톡시-2,3,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르 39.00 g (112.93 mmol)의 용액에 염화암모늄 6.34 g (118.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 용액을 증발시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에서 분쇄하고, 여과하여, (+/-)-5-아미노-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-2,3,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1:1) 33.00 g (80 %)을 백색 분말로서 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0173]

테트라히드로푸란 300 mL 중 (+/-)-5-아미노-6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-2,3,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1:1) 33.00 g (89.97 mmol)의 현탁액에 수소화

[0174]

나트륨 (오일 중 60 %) 6.47 g (161.94 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 톨루엔 300 mL 중에 용해된 에틸 3-(피리미딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 17.47 g (89.97 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 증발시켜 테트라히드로푸란을 제거하고, 환류하에 가열하고, 빙초산 5.00 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 용액을 증발시켜 용매를 제거하였다. 혼합물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 염화암모늄의 포화 수용액, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에서 분쇄하고, 여과하여, 생성물 18.60 g (45 %)을 갈색 분말로서 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

RMN ¹H (DMSO; 300 MHz)

δ (ppm) : 9.28 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.01 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 5H), 1.22 (m, 3H)

[0175]

1.7 (+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드 (1:1)

[0176]

에탄올 200 mL 중에 용해된 (+/-)-9-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 18.60 g (40.40 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 19.60 mL (403.95 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수득한 고체를 디클로로메탄 중에서 분쇄하고, 여과하고, 생성된 여과액을 탄산나트륨의 포화 수용액, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 유리 염기의 이소프로필성 용액에 브롬화수소산 (빙초산 중 33 중량 % 용액)을 첨가하여 잔류물을 히드로브로마이드 염으로 전환시켰다. 갈색 고체 9.70 g (72 %)을 수득하였다.

[0177]

Mp : 243-246°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 1.15 (t, 3H)

[0178]

1.8 (+/-)-9-(4-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0179]

디메틸포름아미드 1.80 mL 중에 용해된 (+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드 (1:1) 0.060 g (0.18 mmol)의 용액에 4-클로로-2-메톡시-벤조산 0.037 g (0.20 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서, 생성된 혼합물에는 디에틸 시아노포스포네이트 40 μL (0.22 mmol) 및 트리에틸아민 30 μL (0.20 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 탄산나트륨의 포화 수용액, 염화암모늄의 포화 수용액, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/에틸 아세테이트의 혼합물 중에서 분쇄하고, 여과하여, 순수한 생성물 0.048 g (53 %)을 분말로서 수득하였다.

[0180]

Mp : 175-177°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.40 (s, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

[0181]

실시예 2 (표 1의 화합물 번호 2)

[0182]

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (1:1)

[0183]

2.1 (+/-)-9-아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-4-온 디히드로브로마이드 (2:1)

[0184]

빙초산 118 mL 중에 용해된 (+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자

[0185]

-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 9.70 g (23.59 mmol)의 용액에 브롬화수소산 (빙초산 중 33 중량 % 용액) 41.38 mL (235.86 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 톨루엔을 잔류물에 첨가하고, 증발시켰다. 에탄올을 잔류물에 첨가하고 증발시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 중에서 분쇄하고, 여과하여, 생성물 12.40 g을 갈색 분말로서 수득하였다.

Mp : 225-235°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.40 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.06 (br s, 2H), 8.61 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.55-4.18 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.82-3.52 (m, 2H), 3.32 (m, 1H).

[0186]

2.2 (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (1:1)

[0187]

무수 디클로로메탄 20 mL 중에 용해된 4-클로로-2-메톡시-벤조산 0.163 g (0.88 mmol)의 용액에 트리에틸아민 0.27 mL (1.97 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 0.168 g (0.88 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 0.118 g (0.88 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, -10 °C에서 무수 디클로로메탄 100 mL와 트리에틸아민 0.40 mL (2.85 mmol)의 혼합물 중에 용해된 (+/-)-9-아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-4-온 디히드로브로마이드 (2:1) 0.460 g (1.09 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10 °C에서 3시간 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산나트륨의 포화 수용액, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (97/3/0.3 비율)의 혼합물로 용출] 처리하여, 순수한 생성물 0.240 g (51 %)을 분말로서 수득하였다. 유리 염기의 이소프로판성 용액에 염산 (이소프로판올 중 5 내지 6 N)을 첨가하여 순수한 생성물 0.200 g을 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다. 생성물 0.180 g (83 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0188]

Mp : 256-258°C

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.41 (m, 2H), 9.18 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.18 (m, 1H).

[0189]

실시예 3 (표 1의 화합물 번호 3)

[0190]

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 히드로클로라이드 (1:1)

[0191]

메탄올 1.9 mL 중 (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1.4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 0.040 g (0.09 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 0.003 g (0.04 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 0.022 g (0.10 mmol) 및 염산 (이소프로판올 중 5 내지 6 N) 40 μL (0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 파라포름알데히드 0.006 g (0.07 mmol), 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 0.042 g (0.20 mmol)을 첨가하고, 빙초산을 사용하여 pH를 6으로 조정하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고; 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 탄산나트륨의 포화 수용액, 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 유리 염기를 그의 히드로클로라이드 염으로 변환시켜, 순수한 생성물 0.035 g을 수득하였다.

[0192]

Mp : 197-199°C

RMN ¹H (DMSO; 400MHz)

δ (ppm) : 9.38 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)

[0193]

실시예 4 (표 1의 화합물 번호 4)

[0194]

(+/-)-4-클로로-N-[7-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7, 8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤

[0195]

조시클로헥텐-9-일]-2-메톡시-벤즈아미드

[0196] 아르곤 분위기하에, 무수 톨루엔 1.60 mL 중에 (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 0.035 g (0.08 mmol), 4-브로모플루오로벤젠 0.016 g (0.09 mmol), 나트륨 tert-부톡시드 0.009 g (0.10 mmol), 트리-tert-부틸포스핀 0.006 g (0.03 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 0.007 g (0.01 mmol)을 함유하는 혼합물을 환류하에 4시간 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 탄산나트륨의 수용액을 첨가하고, 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/에탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (90/10/1 비율)의 혼합물로 용출]로 정제하여, 순수한 생성물 0.016 g (38 %)을 분말로써 수득하였다.

Mp : 207-209°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.50 (m, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (m, 4H), 5.68 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.20 (m, 1H).

[0197]

[0198] 실시예 5 (표 1의 화합물 번호 11)

[0199] (-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드

[0200] (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 0.400 g (0.93 mmol)을 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 (CHIRALPAK) IA-H 20 μm) (아세토니트릴/에탄올의 혼합물 (9/1 비율)로 용출)로 분리하여, 순수한 생성물 0.185 g을 유리 염기 형태로 수득하였다.

Mp : 247-249°C . [α]_D²⁰ = - 42° (c= 2.254., DMSO).

RMN ¹H (DMSO; 400MHz)

δ (ppm) : 9.49 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

[0201]

[0202] 실시예 6 (표 1의 화합물 번호 12)

[0203] (+)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드

[0204] (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 0.400 g (0.93 mmol)을 키랄 정제용 HPLC (키랄팩 IA-H 20 μm) (아세토니트릴/에탄올의 혼합물 (9/1 비율)로 용출)로 분리하여, 순수한 생성물 0.170 g을 유리 염기 형태로 수득하였다.

Mp : 240-242°C . [α]_D²⁰ = + 64° (c= 3.276. DMSO).

RMN ¹H (DMSO; 400MHz)

δ (ppm) : 9.49 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.54 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 1H).

[0205]

[0206] 실시예 7 (표 1의 화합물 번호 15)

[0207] (-)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드

[0208] (+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 대신에 (-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드 (실시예 6)를 사용하여, 실시예 3에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물을 분말 (69 %)로서 수득하였다.

Mp : 239-241°C. $[\alpha]_D^{20} = -72.57^\circ$ (c=0.261, DMSO).

RMN ^1H (DMSO; 400MHz)

δ (ppm) : 9.38 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

[0209]

실시예 8 (표 1의 화합물 번호 16)

[0210]

(+)-4-클로로-2-메톡시-N-(7-메틸-4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드

[0211]

(+/-)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드 대신에 (+)-4-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-9-일)-벤즈아미드 (실시예 7)를 사용하여, 실시예 3에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물을 분말 (59 %)로서 수득하였다.

[0212]

Mp : 232-234°C. $[\alpha]_D^{20} = +73.58^\circ$ (c=0.212, DMSO).

RMN ^1H (DMSO; 400MHz)

δ (ppm) : 9.38 (m, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).

[0213]

실시예 9 (표 1의 화합물 번호 13)

[0214]

(+/-)-9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0215]

9.1 4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0216]

에탄올 50 mL 중 5-아미노-2,3,6,7-테트라히드로-[1,4]디아제핀-1-카르복실산 에틸 에스테르 모노히드로클로라이드 (W09716430에 기재된 바와 같이 합성) 13.4 g (60.45 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 10.29 g (74.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 에틸 3-(4-피리미디닐)-3-옥소프로피오네이트 14.47 g (74.50 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 2.5시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 용액을 증발시켜 용매를 제거하였다. 혼합물을 물 및 디에틸 에테르로 용해시켰다. 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하여, 바람직한 화합물 8.80 g (46 %)을 분말로서 수득하였다.

[0217]

Mp : 144-146°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.34 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 1.20 (t, 3H).

[0218]

9.2 (+/-)-9-브로모-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0219]

-30 °C에서 아르곤하에, 무수 테트라히드로푸란 (140 mL) 중 4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 4.5 g (14.27 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (테트라히드로푸란 중 1 M) 15.70 mL (15.70 mmol)를 첨가하였다. 용액을 -30 °C에서 5분 동안 교반하고, 브롬 0.77 mL (14.98 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -30 °C에서 실온으로 3시간 동안 교반하였다. 염화암모늄의 포화 용액을 첨가하여 혼합물을 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (1 내지 3 %의 메탄올을 함유하는 디클로로메탄)로 정제하여, 생성물 2.6 g (46 %)을 수득하였다.

[0220]

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 1.21 (t, 3H).

[0221]

- [0222] 9.3 (+/-)-9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0223] 톨루엔 208 mL 중 9-브로모-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 8.20 g (20.80 mmol)의 현탁액에 4-메톡시벤질아민 8.56 g (62.40 mmol) 및 디메틸술폭사이드 14.77 mL (208.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 용액을 증발시켜 용매를 제거하였다. 염화암모늄의 포화 용액을 첨가하여 혼합물을 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염화나트륨의 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올/암모니아 98/2/0.2 → 97/3/0.3)로 정제하여, 생성물 5.80 g (62 %)을 수득하였다.
- Mp : 217-219°C.
RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz)
δ (ppm) : 9.31 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.82 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 1.12 (t, 3H)
- [0224]
- [0225] 실시예 10 (표 1의 화합물 번호 19)
- [0226] (+/-)-9-(4-브로모-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0227] 10.1 (+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0228] 아세트니트릴/물 (160/80 mL) 중 9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 10.75 g (23.86 mmol)의 용액에 질산암모늄세륨 26.16 g (47.73 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 질산암모늄세륨 13.08 g (23.86 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 산-염기 후처리 및 디클로로메탄으로의 추출 후, 유기상을 염화나트륨의 포화 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 분말 5.15 g (65 %)을 수득하였다.
- Mp : 185-187°C.
RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz)
δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 1.15 (t, 3H)
- [0229]
- [0230] 10.2 (+/-)-9-(4-브로모-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0231] 4-클로로-2-메톡시-벤조산 대신에 4-브로모-벤조산을 사용하여, 실시예 1 (단계 1.8)에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 0.062 g (11 %)을 백색 분말로서 수득하였다.
- Mp : 259-261°C.
RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz)
δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.15 (m, 3H)
- [0232]
- [0233] 실시예 11 (표 1의 화합물 번호 28)
- [0234] 9-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-벤조일아미노]-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0235] 아르곤 분위기하에, 톨루엔/EtOH (10/1) 5.60 mL 중에 9-(4-브로모-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 10) 0.145 g

(0.28 mmol), 1-메틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 0.082 g (0.40 mmol), 탄산나트륨 (2 M 용액) 0.35 mL (0.71 mmol), 테트라키스(트리-페닐포스핀) 팔라듐 0.065 g (0.06 mmol)을 함유하는 혼합물을 90 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 탄산나트륨의 포화 수용액을 첨가하고, 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (98/2/0.2 → 97/3/0.3 비율)의 혼합물로 용출]로 정제하여, 순수한 생성물 0.088 g (76 %)을 백색 분말로서 수득하였다.

Mp : 265-267°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.00 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.78 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.18 (m, 3H).

[0236]

실시예 12 (표 1의 화합물 번호 25)

[0237]

(+/-)-9-벤질아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1:1)

[0238]

디클로로메탄 3.6 mL 중 9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 0.120 g (0.36 mmol)의 용액에 벤즈알데히드 0.041 g (0.38 mmol), 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 0.192 g (0.91 mmol) 및 빙초산 몇 방울을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 잔류물을 디클로로메탄 및 탄산나트륨의 포화 수용액에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하고, 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (97/3/0.3 비율)의 혼합물로 용출]로 정제하여, 순수한 생성물 0.145 g (95 %)을 수득하였다. 유리 염기를 그의 히드로클로라이드 염으로 변환시켰다.

[0239]

Mp : 186-188°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.40 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

[0240]

실시예 13 (표 1의 화합물 번호 27)

[0241]

(+/-)-9-벤질아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-4-온 히드로브로마이드 (1:2)

[0242]

빙초산 3.00 mL 중에 용해된 9-벤질아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 0.090 g (0.21 mmol)의 용액에 브롬화수소산 (빙초산 중 33 중량 % 용액) 0.75 mL (4.28 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 톨루엔을 잔류물에 첨가하고 증발시켰다. 에탄올을 잔류물에 첨가하고 증발시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 및 디클로로메탄 중에서 분쇄하고, 여과하여, 생성물 0.083 g (76 %)을 분말로서 수득하였다.

[0243]

Mp : 210-212°C.

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.40 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.31 (m, 1H).

[0244]

실시예 14 (표 1의 화합물 번호 33)

[0245]

(+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0246]

- [0247] 14.1 4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0248] 에틸 3-(4-피리미디닐)-3-옥소프로피오네이트 대신에 3-옥소-3-피리딘-4-일-프로피온산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 9 (단계 9.1)에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 9.45 g (44 %)을 백색 분말로서 수득하였다.
- Mp : 191-193°C.**
RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)
δ (ppm) : 8.76 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 1.21 (t, 3H).
- [0249]
- [0250] 14.2 9-아미노-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0251] 4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 9 (단계 9.2, 단계 9.3, 단계 9.4)에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물을 백색 분말로서 수득하였다.
- Mp : 171-173°C.**
RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)
δ (ppm) : 8.72 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.35 (br s, 2H), 1.18 (t, 3H)
- [0252]
- [0253] 14.3 (+/-)-9-(2,4-디메톡시-벤조일아미노)-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르
- [0254] (+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자 벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드 (1:1) 및 4-클로로-2-메톡시-벤조산 대신에 9-아미노-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 및 2,4-디메톡시-벤조산을 사용하여, 실시예 1 (단계 1.8)에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 0.103 g (76 %)을 백색 분말로서 수득하였다.
- Mp : 231-233°C.**
RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)
δ (ppm) : 9.30 (m, 1H), 8.80 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.14 (m, 3H).
- [0255]
- [0256] 실시예 15 (표 1의 화합물 번호 29)
- [0257] 4-아미노-5-클로로-2-메톡시-N-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4,5,6,7,8,9-헥사히드로-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-9-일)-벤즈아미드
- [0258] 무수 디메틸포름아미드 5 mL 중에 용해된 4-아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조산 0.040 g (0.199 mmol)의 용액에 트리에틸아민 0.06 mL (0.43 mmol), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 0.077 g (0.20 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, -10 °C에서 무수 디메틸포름아미드 5 mL와 트리에틸아민 0.09 mL (0.64 mmol)의 혼합물 중에 용해된 (+/-)-9-아미노-2-피리미딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-5H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헥텐-4-온 디히드로브로마이드 (2:1) 0.090 g (0.21 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 올리고, 16시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 탄산나트륨의 포화 수용액으로 희석하였다. 유기상을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 용액 (29 %) (97/3/0.3 비율)의 혼합물로 용출] 처리하여, 순수한 생성물 0.022 g (23 %)을 분말로서 수득하였다.

Mp : 277-279°C.

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.70 (br s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.25 (m, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.28 (d, 1H),
7.85 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.25 (m, 1H),
4.06 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.18 (m, 1H).

[0259]

실시예 16 (표 1의 화합물 번호 36)

[0260]

(+/-)-9-[(4-클로로-2-메톡시-벤조일)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0261]

16.1 9-[(4-메톡시-벤질)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0262]

9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 9)를, 그리고 벤즈알데히드 대신에 포름알데히드 (37 %)를 사용하여, 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물을 고체 오일로서 수득하였다. 화합물을 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0263]

16.2 (+/-)-9-메틸아미노-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0264]

실시예 10 (단계 10.1)에 기재된 방법과 유사하며, 9-(4-메톡시-벤질아미노)-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 대신에 9-[(4-메톡시-벤질)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하였다.

[0265]

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)

δ (ppm) : 8.72 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).

[0266]

16.3 (+/-)-9-[(4-클로로-2-메톡시-벤조일)-메틸-아미노]-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르

[0267]

(+/-)-9-아미노-4-옥소-2-피리미딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드 (1:1) 대신에 (+/-)-9-메틸아미노-4-옥소-2-피리딘-4-일-5,6,8,9-테트라히드로-4H-1,4a,7-트리아자-벤조시클로헵텐-7-카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여, 실시예 1 (단계 1.8)에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 0.075 g (77 %)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0268]

Mp : 232-234°C.

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400 MHz)

δ (ppm) : 8.75 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 5.94 (m, 1H),
5.10 (m, 1H), 4.22-3.81 (m, 9H), 3.41 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.16 (m, 3H).

[0269]

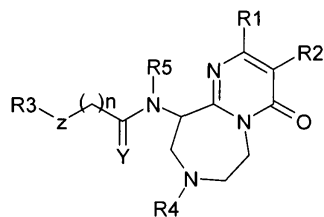
본 발명을 예시하는 상기 화학식 I의 화합물에 대한 화학적 구조 및 물리적 데이터 목록을 하기 표 1에 제시하였다. 화합물은 실시예의 방법에 따라 제조하였다.

[0270]

표에서, Me는 메틸기를 나타내고, Et는 에틸기를 나타내고, (Rot.)는 거울상이성질체 화합물의 좌선성 또는 우선성을 나타내며, (dec.)는 화합물의 분해를 나타낸다.

[0271]

[0272] <화학식 I>

























[0273]





















표 1

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
1	(+/-)		결합		CO ₂ Et	H	H	O	0	175-177	유리 염기
2	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	256-258	히드로클로라이드 (1 : 1)
3	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	197-199	히드로클로라이드 (1 : 1)
4	(+/-)		결합			H	H	O	0	207-209	유리 염기
5	(+/-)		결합			H	H	O	0	187-190	히드로클로라이드 (1 : 1)





















[0274]

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
6	(+/-)		결합			H	H	O	0	194-196	히드로클로라이드 (1 : 1)
7	(+/-)		결합			H	H	O	0	243-245	히드로클로라이드 (1:1)
8	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	225-227	히드로클로라이드 (1 : 1)
9	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	227-229	히드로클로라이드 (1 : 1)
10	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	233-236	히드로클로라이드 (1 : 1)
11	(-)		결합		H	H	H	O	0	247-249	유리 염기
12	(+)		결합		H	H	H	O	0	240-242	유리 염기
13	(+/-)		결합		CO ₂ Et	H	H	H, H	0	217-219	히드로클로라이드 (1 : 1)
14	(+/-)		결합		CO ₂ Et	H	H	H, H	0	144-146	유리 염기
15	(-)		결합		Me	H	H	O	0	239-241	유리 염기



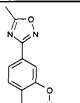

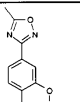
















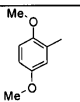


[0275]

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
16	(+)		결합		Me	H	H	O	0	232-234	유리 염기
17	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	204-206	유리 염기
18	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	206-208	유리 염기
19	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	259-261	유리 염기
20	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	250-252	유리 염기
21	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	182-184	유리 염기
22	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	213-216	히드로클로라이드 (1 : 1)
23	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	217-220	유리 염기
24	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	245-247	히드로클로라이드 (1 : 1)
25	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	H, H	0	186-188	히드로클로라이드 (1 : 1)

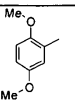
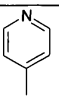
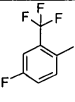
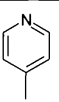
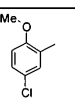
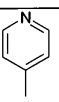
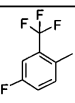
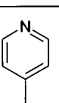
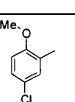
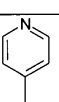
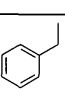
[0276]

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
26	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	195-197	히드로클로라이드 (1 : 1)
27	(+/-)		결합		H	H	H	H, H	0	210-212	히드로클로라이드 (1 : 2)
28	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	265-267	유리 염기
29	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	277-279	유리 염기
30	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	204-206	유리 염기
31	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	212-214	유리 염기
32	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	214-216	히드로클로라이드 (1 : 1)
33	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	231-233	유리 염기
34	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	205-207	유리 염기
35	(+/-)		결합		CO2Et	H	H	O	0	210-212	유리 염기

[0277]

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
<u>36</u>	(+/-)		결합		CO ₂ Et	Me	H	O	0	232-234	유리 염기
<u>37</u>	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	203-205	유리 염기
<u>38</u>	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	157-159	유리 염기
<u>39</u>	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	216-218	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>40</u>	(+/-)		결합			H	H	O	0	220-222	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>41</u>	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	234-236	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>42</u>	(+/-)		결합			H	H	O	0	212-214	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>43</u>	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	228-230	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>44</u>	(+/-)		결합			H	H	O	0	204-206	히드로클로라이드 (1 : 1)
<u>45</u>	(+/-)		결합			H	H	O	0	239-241	히드로클로라이드 (1 : 1)

[0278]

번호	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp °C	염
46	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	214-216	히드로클로라이드 (1 : 1)
47	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	231-233	히드로클로라이드 (1 : 1)
48	(+/-)		결합		H	H	H	O	0	234-236	히드로클로라이드 (1 : 1)
49	(+/-)		결합		Me	H	H	O	0	215-217	히드로클로라이드 (1 : 1)
50	(+/-)		결합			H	H	O	0	198-200	히드로클로라이드 (1 : 1)

[0279]

[0280] 시험 실시예: GSK3β에 대한 본 발명 의약의 억제 활성

[0281] 4개의 상이한 프로토콜을 이용할 수 있다.

[0282] 제1 프로토콜에서: 7.5 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μM ATP (300,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 1시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSA 완충액 중에서 인큐베이션시켰다 (전체 반응 부피: 100 μl).

[0283] 제2 프로토콜에서: 4.1 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 42 μM ATP (260,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 2시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM Mg 아세테이트, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-머캅토에탄올, 0.02 % 트윈 (Tween) 20, 10 % 글리세롤 완충액 중에서 인큐베이션시켰다.

[0284] 제3 프로토콜에서: 7.5 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μM ATP (300,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 1시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 50 mM Hepes, pH 7.2, 1 mM DTT, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01 % 트윈 20 완충액 중에서 인큐베이션시켰다 (전체 반응 부피: 100 μl).

[0285] 제4 프로토콜에서: 7.5 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μM ATP (300,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 90분 동안 실온에서 상업적인 GSK3베타 (밀리포어 (Millipore))의 존재하에 50 mM Hepes, pH 7.2, 1 mM DTT, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01 % 트윈 20 완충액 중에서 인큐베이션시켰다 (전체 반응 부피 : 100 μl).

[0286] 억제제를 DMSO 중에서 가용화시켰다 (반응 매질 중 최종 용매 농도, 1 %).

[0287] 25 g의 다가인산 (85 % P₂O₅), 126 ml의 85 % H₃PO₄, 500 ml까지의 H₂O로 제조한 용액 100 μl로 반응을 중지시킨 다음, 사용 전에 1:100으로 희석시켰다. 이어서, 분취량의 반응 혼합물을 와트만 (Whatman) P81 양이온 교환 여과기로 이동시켜, 상기 기재된 용액으로 세정하였다. 혼입된 ³³P 방사능을 액체 섬광 분광기로 측정하였다.

[0288] 인산화 GS-1 펩티드는 하기 서열을 가졌다:

[0289] NH₂-YRRAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH (문헌 [Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241]).

[0290] 본 발명 화합물의 GSK3β 억제 활성은 IC₅₀으로 표현되며, 예로서 표 1의 화합물들의 IC₅₀ 범위는 0.1 nM 내지 3

μM 농도이다.

[0291] 예를 들어, 프로토콜 4에 대해 표 1의 화합물 번호 7은 0.046 μM의 IC₅₀을 나타냈고, 표 1의 화합물 번호 12는 0.0003 μM의 IC₅₀을 나타냈고, 표 1의 화합물 번호 21은 0.005 μM의 IC₅₀을 나타냈고, 표 1의 화합물 번호 35는 0.012 μM의 IC₅₀을 나타냈다.

[0292] 제제 실시예

[0293] (1) 정제

[0294] 하기 성분을 일반적인 방법으로 혼합하고, 통상적인 장치를 이용하여 압착시켰다.

[0295] 실시예 1의 화합물 30 mg

[0296] 결정질 셀룰로스 60 mg

[0297] 옥수수 전분 100 mg

[0298] 락토스 200 mg

[0299] 마그네슘 스테아레이트 4 mg

[0300] (2) 연질 캡슐

[0301] 하기 성분을 일반적인 방법으로 혼합하여 연질 캡슐 내에 충전시켰다.

[0302] 실시예 1의 화합물 30 mg

[0303] 올리브 오일 300 mg

[0304] 레시틴 20 mg

[0305] (3) 비경구 제제

[0306] 하기 성분을 일반적인 방법으로 혼합하여 1 ml 앰플에 함유된 주사제를 제조하였다.

[0307] 실시예 1의 화합물 3 mg

[0308] 염화나트륨 4 mg

[0309] 주사용 증류수 1 ml

[0310] 산업상 이용 가능성

[0311] 본 발명의 화합물은 GSK3β 억제 활성을 가지며, GSK3β의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 신경퇴행성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다.