	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0024295 (43) 공개일자 2009년03월06일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>C07D 405/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 25/28</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7001643 (22) 출원일자 2009년01월23일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년01월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000621 국제출원일자 2007년06월26일 (87) 국제공개번호 WO 2008/002245 국제공개일자 2008년01월03일</p> <p>(30) 우선권주장 60/816,755 2006년06월27일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 아스트라제네카 아베 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제</p> <p>(72) 발명자 버로우스, 제레미 스위스 체하-1262 이신스 루트 디아넥스 15 휘르타, 페르난도 스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤드 디 쇠더탈제 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 위혜숙</p>

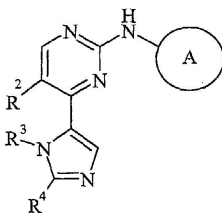
전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 글리코젠 신타제 키나제 (G S K3) 관련 질환의 치료를 위한 이미다졸-피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 함유한 제약 제제 및 요법에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

라인, 토비아스

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알
앤드 디 쇠더탈제

로퍼저, 디디에

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알
앤드 디 쇠더탈제

스타아프, 카린

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알
앤드 디 쇠더탈제

투레크, 도미니카

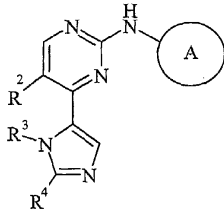
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알
앤드 디 쇠더탈제

특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기로서의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식 중,

A는 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴은 탄소 상에서 하나 이상의 R¹에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 기 -R⁵-R⁷에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴은 페닐이 아니고;

R¹은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술포모일, 카르바모일, C₁₋₃알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 기 -R⁶-R⁷로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;

R²는 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;

R³은 메틸, C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C₁₋₃할로알킬 또는 C₁₋₃알킬에 의해 임의로 치환되고;

R⁴는 수소, C₁₋₃알킬, 시아노 및 C₁₋₃할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃할로알킬은 하나 이상의 OR⁸로 임의로 치환되고; 여기서 R⁸은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

R⁵는 -C(O)N(R⁹)-, -S(O)_z-, -SO₂N(R¹⁰)-, -SO₂O-, -C(O)-, -C(O)O- 및 (-CH₂)_m으로부터 선택되고; 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 R¹⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m은 0, 1, 2 또는 3이고, z는 1 또는 2이고;

R⁶은 -O-, -N(R¹¹)C(O)-, -C(O)N(R¹²)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R¹³)-, -N(R¹⁴)SO₂-, -(CH₂)_pN(R¹⁵)-, -OSO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -N(R¹⁶)C(O)O-, -N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁸) 및 (-CH₂)_n으로부터 선택되고; 여기서 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C₁₋₆알킬은 하나 이상의 R¹⁹에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3이고, p는 0, 1, 2 또는 3이고, r은 0, 1 또는 2이고;

R⁷는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, -C₁₋₄알킬카르보시클릴, -C₁₋₄알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R⁷은 탄소 상에서 하나 이상의 R²⁰에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R²¹로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R¹⁹ 및 R²⁰은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 술포모일, C₁₋₆알킬,

C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a, C₁₋₆알콕시카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)술폰아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂술폰아미노, C₁₋₆알킬술폰아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴C₁₋₆알킬-R²²-, 헤테로시클릴C₁₋₆알킬-R²³-, 카르보시클릴-R²⁴- 및 헤테로시클릴-R²⁵-로부터 선택되고; 여기서 a는 0, 1 또는 2이고; R¹⁹ 및 R²⁰은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R²⁶에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R²⁷로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R²², R²³, R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 -O-, -N(R²⁸)-, -C(O)-, -N(R²⁹)C(O)-, -C(O)N(R³⁰)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R³¹)- 및 -N(R³²)SO₂-로부터 선택되고; 여기서 R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ 및 R³²는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, s는 0, 1 또는 2이고;

R²¹ 및 R²⁷은 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알킬술폰, C₁₋₆알콕시카르보닐, 카르바모일, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, -C₁₋₆알킬카르보시클릴, -C₁₋₆알킬헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐술폰으로부터 선택되고; 여기서 R²¹ 및 R²⁷은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R³³에 의해 임의로 치환되고;

R²⁶ 및 R³³은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, -C₁₋₃알킬히드록시, -C₁₋₃알킬메톡시, -C₁₋₃알킬에톡시, -C₁₋₃알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술폰아미드, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-메틸-N-에틸아미노, 아세틸아미노, N-메틸카르바모일, N-에틸카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, N,N-디에틸카르바모일, N-메틸-N-에틸카르바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술폰, 에틸술폰, 메실, 에틸술폰, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N-메틸술폰아미드, N-에틸술폰아미드, N,N-디메틸술폰아미드, N,N-디에틸술폰아미드, N-메틸-N-에틸술폰아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클은 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R¹에 의해 임의로 치환되고, 이때 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 -R⁵-R⁷에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보사이클이 페닐이 아니고;

R¹이 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술폰아미드, 카르바모일, C₁₋₃알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 -R⁶-R⁷로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;

R²가 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;

R³이 메틸, C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C₁₋₃할로알킬 또는 C₁₋₃알킬에 의해 임의로 치환되고;

R⁴가 수소, C₁₋₃알킬, 시아노 및 C₁₋₃할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃할로알킬이 하나 이상의 OR⁸에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R⁸이 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-SO_2O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2-)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m 이 0, 1, 2 또는 3이고, z 가 1 또는 2이고;

R^6 이 $-O-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{14})SO_2-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-OSO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{18})-$ 및 $(-CH_2-)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n 이 0, 1, 2 또는 3이고, p 가 0, 1, 2 또는 3이고, r 이 0, 1 또는 2이고;

R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂카르바모일, C_{1-6} 알킬 $S(O)_a$, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{22}-$, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{23}-$, 카르보시클릴- $R^{24}-$ 및 헤테로시클릴- $R^{25}-$ 로부터 선택되고; 여기서 a 가 0, 1 또는 2이고; R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{27} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 독립적으로 $-O-$, $-N(R^{28})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{29})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{31})-$ 및 $-N(R^{32})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, s 가 0, 1 또는 2이고;

R^{21} 및 R^{27} 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐술포닐로부터 선택되고; 여기서 R^{21} 및 R^{27} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{33} 에 의해 임의로 치환되고;

R^{26} 및 R^{33} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬히드록시, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, $-C_{1-3}$ 알킬에톡시, $-C_{1-3}$ 알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술포아미드, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술피닐, 에틸술피닐, 메실, 에틸술포닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N,N -디메틸술포아미드, N,N -디에틸술포아미드, N -메틸- N -에틸술포아미드, 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 $-R^5-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴이 페닐이 아니고;

R^1 이 C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;

R^2 가 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;

R^3 이 메틸, C_6 알킬, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_6 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되고;

R^4 가 수소, C_{1-3} 알킬, 시아노 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이 하나 이상의 OR⁸로 임의로 치환되고; 이때 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-SO_2O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m이 0, 1, 2 또는 3이고, z가 1 또는 2이고;

R^6 이 $-O-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{14})SO_2-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-OSO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ 및 $(-CH_2)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n이 0, 1, 2 또는 3이고, p가 0, 1, 2 또는 3이고, r이 0, 1 또는 2이고;

R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{22}-$, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{23}-$, 카르보시클릴- $R^{24}-$ 및 헤테로시클릴- $R^{25}-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{27} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 독립적으로 $-O-$, $-N(R^{28})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{29})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{31})-$ 및 $-N(R^{32})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, s가 0, 1 또는 2이고;

R^{21} 및 R^{27} 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 벤조일 및 페닐술포닐로부터 선택되고; 여기서 R^{21} 및 R^{27} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{33} 에 의해 임의로 치환되고;

R^{26} 및 R^{33} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬히드록시, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, $-C_{1-3}$ 알킬에톡시, $-C_{1-3}$ 알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술포아미드, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술피닐, 메실, 에틸술포닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N,N-디에틸술포아미드카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 할로 또는 시아노인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 할로인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2 가 플루오로인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 또는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 비-방향족 6-원의 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 3-테트라히드로피라닐 또는 4-테트라히드로피라닐인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 4-테트라히드로피라닐인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이 하나 이상의 OR^8 로 임의로 치환되고; 이때 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 메틸인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, A가 헤테로시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴이 탄소 상에서

하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헥테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 $-R^6-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, A가 4-피페리딘, 4-테트라히드로피라, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리미딘, 4-이소퀴놀린 또는 2-피리딘인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, A가 비-방향족 카르보시클릴이고; 여기서 상기 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 비-방향족 카르보시클릴이 시클로헥실인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서, R^1 이 하나 이상의 할로에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R^1 이 트리플루오로메틸인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^6 이 -O-, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$ 및 $(-CH_2-)_n$ 으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R^6 이 -O-, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-C(O)-$ 및 $(-CH_2-)_n$ 으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, R^6 이 $(-CH_2-)_n$ 이고, n이 0 또는 1인 화합물.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, R^6 이 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 이고, p가 1인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2-)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 m 이 0 또는 1이고, z 가 2인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, R^5 가 $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2-)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 m 이 0 또는 1이고, z 가 2인 화합물.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R^7 이 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^7 이 메틸인 화합물.

청구항 33

제14항 또는 제15항에 있어서, A가 치환되지 않은 것인 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서,

A가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 기 $-R^5-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴이 페닐이 아니고;

R^1 이 C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴 및 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

R^2 가 할로이고;

R^3 이 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴이고;

R^4 가 C_{1-3} 알킬이고;

R^5 가 $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 m 이 0 또는 1이고, z 가 2이고;

R^6 이 $-O-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})$, $-C(O)-$ 및 $(-CH_2)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{15} 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n 이 0 또는 1이고, p 가 1이고;

R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂아미노, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고;

R^{21} 이 C_{1-6} 알카노일 또는 헤테로시클릴이고;

R^{26} 이 할로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, 히드록시, 메틸, 헤테로사이클 및 메톡시로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, R^2 가 플루오로인 화합물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, R^3 이 4-테트라히드로피라닐인 화합물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 메틸인 화합물.

청구항 38

제1항에 있어서,

A가 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고;

R^1 이 C_{1-3} 알킬 또는 기 $-R^6-R^7$ 이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R^2 가 할로이고;

R^3 이 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴이고;

R^4 가 C_{1-3} 알킬이고;

R^6 이 $-O-$ 또는 $-C(O)-$ 이고;

R^7 이 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 39

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-피리미딘-5-일피리미딘-2-아민;

- 1-[5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-3-일]에탄올;
- 5-플루오로-N-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-(6-메틸피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-(4-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-{6-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-(6-{[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸}피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- N-{6-[(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- N-{6-[(2,6-디메틸모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- N-{6-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- N-[6-({[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-{6-[(4-메톡시피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- (1-{[5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-2-일}메틸)피페리딘-3-일]메탄올;
- 1-[3-({[5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-2-일}메틸)아미노]프로필]피롤리딘-2-온;
- 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-{6-[(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민;
- 3-{{[5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-2-일}메틸}(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]프로판니트릴;

N-[6-(아제티딘-1-일메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

N-(6-([에틸(2-메톡시에틸)아미노]메틸)피리딘-3-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

(([5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸)아미노)아세트니트릴;

{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-이소퀴놀린-4-일-아민;

{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-피리딘-4-일-아민;

tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민;

N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

N-시클로헥실-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

N-(1-벤조일피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민;

벤질 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;

5-플루오로-N-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐술포닐)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민;

N-[1-(벤질술포닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민; 및

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민

으로부터 선택된 유리 염기로서의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염.

청구항 40

활성 성분으로서의 치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제.

청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 42

글리코젠 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 43

인지 장애의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 44

제43항에 있어서, 인지 장애가 치매, 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 또는 비치매성 인지 손상 (CIND)로부터 선택된 것인 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 장애가 정신분열증에서의 인지 결핍인 용도.

청구항 46

제44항에 있어서, 치매가 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 것인 용도.

청구항 47

제44항에 있어서, 치매가 전두측두엽성 치매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성, 외상성 뇌 손상 (TBI) 또는 권투선수 치매인 용도.

청구항 48

제44항에 있어서, 치매가 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체(Lewy body) 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야곱병(Creutzfeldt-Jacob's disease) 또는 프리온 질환인 용도.

청구항 49

제48항에 있어서, 치매가 알츠하이머병인 용도.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 용도가 알츠하이머병의 질환 진행을 지연시키는 것인 용도.

청구항 51

주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 52

제51항에 있어서, 정동 장애가 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애, 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD), 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애, 또는 기분부전증인 용도.

청구항 53

I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 54

포유동물에서의 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 55

포유동물에서의 골다공증의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따

른 화합물의 용도.

청구항 56

포유동물에서 골 형성을 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 57

포유동물에서 해면골 형성 및/또는 새로운 뼈 형성을 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 58

포유동물에서 골 무기질 밀도를 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 59

포유동물에서 골절 발생률을 감소시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 60

포유동물에서 골절 치유를 향상시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 61

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 용도.

청구항 62

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 염을 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 63

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 염 화합물을 인지 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인지 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 인지 장애가 치매, 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 또는 비치매성 인지 손상 (CIND)인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 질환이 정신분열증에서의 인지 결핍인 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 치매가 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 것인 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, 치매가 전두측두엽성 치매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성, 외상성 뇌 손상 (TBI) 또는 권투선수 치매인 방법.

청구항 68

제64항에 있어서, 치매가 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야콥병 또는 프리온 질환인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 치매가 알츠하이머병인 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 치료가 알츠하이머병의 질환 진행을 지연시키는 것인 방법.

청구항 71

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 염을 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 정동 장애가 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애, 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD), 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애, 또는 기분부전증인 방법.

청구항 73

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 염 화합물을 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 74

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 염 화합물을 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 75

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골다공증의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골다공증의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 76

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골 형성을 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 형성을 증가시키는 방법.

청구항 77

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키는 방법.

청구항 78

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골 무기질 밀도를 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법.

청구항 79

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골절 발생률을 감소시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 발생률을 감소시키는 방법.

청구항 80

치료 유효량의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골절 치유를 향상시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 치유를 향상시키는 방법.

청구항 81

제61항 내지 제79항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 82

a) 하기 화학식 II의 피리미딘을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;

및 이후 임의로는

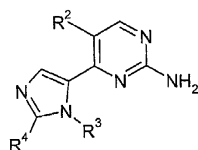
b) 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계;

c) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 및

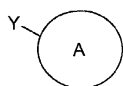
d) 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르를 형성하는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르의 제조 방법:

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식 중,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 A는 달리 구체화되지 않는 한 제1항에 정의된 바와 같고;

A는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 헤테로사이클을 함유하고;

Y는 대체가능한 기이다.

청구항 83

5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-카르브알데히드; 및

2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘

으로부터 선택된 화합물.

청구항 84

제1항에 따른 화합물의 제조 방법에서 제83항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 유리 염기로서의 신규 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 상기 화합물을 함유한 제약 제제 및 요법에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 제조 방법 및 여기에 사용된 신규 중간체에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 글리코젠 신타제 키나제 3 (GSK3)는 2가지 이소형 (α 및 β)으로 구성된 세린/트레오닌 단백질 키나제로서, 이들 이소형은 별개의 유전자에 의해 코딩되지만 촉매 도메인 내에서는 고도의 상동성이 있다. GSK3은 중추 및 말초 신경계에서 고도로 발현된다. GSK3은 타우, β -카테닌, 글리코젠 신타제, 피루베이트 데히드로게나제 및 신장 개시 인자 2b (eIF2b)를 비롯한 여러 기질을 인산화시킨다. 인슐린 및 성장 인자는 단백질 키나제 B를 활성화시키고, 이것은 세린 9 잔기 상의 GSK3을 인산화하여 실활화시킨다.
- <3> 알츠하이머병 (AD) 치매 및 타우병증(tauopathy)
- <4> AD는 인지 감퇴, 콜린성 기능부전 및 뉴런 사멸, 신경원섬유 농축체(neurofibrillary tangle), 및 아밀로이드- β 침착물로 이루어진 노년반(senile plaque)을 특징으로 한다. AD에서 이러한 사건들의 순서는 명확하지 않지만, 이것들이 서로 관련이 있다고 여겨진다. 글리코젠 신타제 키나제 3 β (GSK3 β) 또는 타우 (τ) 인산화 키나제는 AD 뇌에서 과인산화된 부위의 뉴런에서의 미세소관-결합 단백질 τ 를 선택적으로 인산화시킨다. 과인산화된 단백질 τ 는 미세소관에 대한 친화도가 더 낮아서 짝을 이룬 나선형 필라멘트로서 축적되며, 이것이 AD 뇌에서 신경원섬유 농축체 및 신경모(neuropil thread)를 구성하는 주성분이다. 이로 인해 미세소관이 탈중합되며, 이는 축삭이 원위부부터 죽어가게 하고(dying back) 신경염 위축을 야기한다. 신경원섬유 농축체는 AD, 근위축성 측삭 경화증, 괄(Guam)의 파킨슨증-치매, 피질기저핵 변성, 권투선수 치매 및 두부 외상, 다운 증후군, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 니만-피크병 및 피크병과 같은 질환에서 일관되게 발견된다. 해마의 초대 배양물에 아밀로이드- β 를 첨가하면, GSK3 β 활성의 유도를 통해 τ 가 과인산화되고 짝을 이룬 나선형 필라멘트-유사 상태가 나타나며, 이후에는 축삭 이동이 중단되고 뉴런이 사멸된다 [Imahori and Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997]. GSK3 β 는 우선적으로 신경원섬유 농축체를 표지하며, AD 뇌의 예비-농축체(pre-tangle) 뉴런에서 활성인 것으로 밝혀졌다. GSK3 단백질 수준은 또한 AD 환자로부터의 뇌 조직에서 50%까지 증가한다. 추가로, GSK3 β 는 해당(glycolytic) 경로에서의 핵심적인 효소인 피루베이트 데히드로게나제를 인산화시켜 피루베이트가 아세틸-Co-A로 전환되는 것을 저해한다 [Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996]. 아세틸-Co-A는 인지 기능을 갖는 신경전달물질인 아세틸콜린의 합성에 중요하다. 아밀로이드- β 의 축적은 AD의 초기 사건이다. GSK Tg 마우스는 뇌에서 증가된 수준의 아밀로이드- β 를 나타낸다. 또한 리튬을 섭취한 PDAPP 마우스는 해마에서 감소된 수준의 아밀로이드- β 및 감소된 아밀로이드 플라크 영역을 나타냈다 [Su et al., Biochemistry 2004. 43:6899-6908]. 따라서, GSK3 β 억제제는 알츠하이머병 및 상기 언급된 다른 질환의 진행뿐만 아니라 그와 관련이 있는 인지 결핍에도 유익한 효과를 나타낼 수 있다.
- <5> 만성 및 급성 신경변성 질환
- <6> PI3K/Akt 경로의 성장 인자-매개 활성화는 뉴런 생존에서 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 상기 경로를 활성화시키면 GSK3 β 가 억제된다. 최근의 연구 (문헌 [Bhat et. al., PNAS 97:11074-11079 (2000)])는, 대뇌 허혈과 같은 신경변성 또는 성장 인자 고갈후의 세포 및 동물 모델에서 GSK3 β 활성이 증가함을 보여준다. 예를 들어, 일반적으로 만성 및 급성 퇴행성 질환, 예컨대 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병 및 HIV 치매, 및 외상성 두부 손상; 및 허혈성 졸중에서 발생한다고 여겨지는 유형의 세포 사멸인 세포자멸(apoptosis)이 일어나기 쉬운 뉴런에서는 활성 부위 인산화가 증가하였다. 리튬은 GSK3 β 를 억제하는 투여량에서 세포 및 뇌의 세포자멸을 억제한다는 점에서 신경보호성이다. 따라서, GSK3 β 억제제는 신경변성 질환의 진행을 감쇄시키는데 유용할 수 있다.
- <7> 양극성 장애 (BD)
- <8> 양극성 장애는 조증 에피소드 및 우울증 에피소드를 특징으로 한다. 리튬은 이것의 기분 안정화 효과를 기초로 하여 BD를 치료하는데 사용된다. 리튬의 단점은 치료 범위가 좁고 리튬 중독을 초래할 수 있는 과잉투여의 위험이 있다는 점이다. 리튬이 치료 농도에서 GSK3을 억제한다는 발견으로부터, 상기 효소가 뇌에서의 리튬 작용

의 핵심적인 표적을 대표한다는 가능성이 제기되었다 [Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996]. GSK3 억제제는 우울성 거동을 평가하기 위한 모델의 FWT (forced swim test)에서 비동원 시간을 감소시키는 것으로 나타났다 [O'Brien et al., J Neurosci 2004, 24(30): 6791-6798]. GSK3은 양극성 II 장애에서 발견되는 다형체와 관련되어 있다 [Szczepankiewicz et al., Neuropsychobiology. 2006, 53: 51-56]. 따라서, GSK3 β 의 억제는 BD 치료 뿐만이 아니라 정동 장애를 갖고 있는 AD 환자의 치료에도 적절한 치료법일 수 있다.

<9> 정신분열증

<10> 기분 장애 및 정신분열증이 GSK3의 이상 활성화와 관련된다는 증거가 축적되고 있다. GSK3은 다중 세포내 과정, 특히 신경 발생 동안의 신호 도입 캐스케이드에 관여한다. 문헌 [Kozlovsky et al., Am J Psychiatry, 2000, 157, 5:831-833]에서는 정신분열증 환자에서의 GSK3 β 수준이 비교 대상체에서보다 41% 더 낮다는 것이 밝혀졌다. 이러한 연구는 정신분열증이 신경발생학적 병리와 관련이 있으며, 이상 GSK3 조절이 정신분열증에서 소정의 역할을 할 수 있음을 보여준다. 또한, 정신분열증을 나타내는 환자에서 β -카테닌 수준이 감소한다는 것도 역시 보고된 바 있다 [Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)]. 부정형 항정신병제, 예컨대 올란자핀, 클로자핀, 퀘티아핀 및 지프라시돈은 ser9 인산화를 증가시킴으로써 GSK3을 억제하고, 이것은 GSK3 억제를 통해 이들의 유익한 효과를 행사할 수 있음을 제안한다 [Li X. et al., Int. J. of Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 7-19, Epubl. 2006, May 4].

<11> 당뇨병

<12> 인슐린은 탈인산화를 통해 골격근에서 글리코겐 신타제를 자극하여 글리코겐 합성을 활성화시킨다. 휴면 조건 하에서, GSK3은 글리코겐 신타제를 인산화시키고, 탈인산화를 통해 글리코겐 신타제를 실행시킨다. GSK3은 또한 II형 당뇨병 환자의 근육에서도 과발현된다 [Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb;49(2):263-71]. GSK3의 억제제는 글리코겐 신타제의 활성을 증가시켜서 글루코스를 글리코겐으로 전환시킴으로써 글루코스 수준을 저하시킨다. 당뇨병 동물 모델에서, GSK3 억제제는 혈장 글루코스 수준을 50%까지 감소시켰다 [Gline et al., Diabetes, 2002, 52: 2903-2910; Ring et al., Diabetes 2003, 52: 588-595]. 따라서, GSK3 억제제는 I형 및 II형 당뇨병 및 당뇨병성 신경병증의 치료에 적절한 치료법일 수 있다.

<13> 탈모증

<14> GSK3은 β -카테닌을 인산화시키고 분해한다. β -카테닌은 케라토닌 합성 경로에 대한 효과기(effector)이다. β -카테닌 안정화는 발모를 증가시킬 수 있다. GSK3에 의해 인산화되는 부위의 돌연변이로 인해 안정화된 β -카테닌을 발현하는 마우스에서는 드 노보(de novo) 모발 형태발생과 유사한 과정이 일어난다 [Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95(5):605-14]. 새로운 모낭에서는, 정상적으로는 배형성(胚形成)시에서만 만들어지는 피지선 및 진피 유두가 형성된다. 따라서, GSK3 억제는 대머리 치료법을 제공할 수 있다.

<15> 염증성 질환

<16> GSK3 억제제가 소염 효과를 제공한다는 발견은 염증성 질환에서 치료적 중재를 위해 GSK3 억제제를 사용하는 가능성을 증가시켰다 [Martin et al., Nat. Immunol. 2005, 6(8): 777-784; Jope et al., Neurochem. Res. 2006, DOI 10.1007/s1 1064-006-9128-5)]. 염증은 알츠하이머병 및 기분 장애를 비롯한 다양한 상태의 공통적인 특징이다.

<17> 암

<18> GSK3은 난소암, 유방암 및 전립선암 세포에서 과발현되고, 최근 데이터는 GSK3b가 여러 고형 종양 유형에서 세포 증식 및 생존 경로에 기여하는 역할을 가질 수 있음을 제안한다. GSK3은 세포 증식 및 생존에 영향을 미치는 여러 신호 전달 시스템, 예컨대 WNT, PI3 키나제 및 NF κ B에서 중요한 역할을 수행한다. GSK3b 결핍 MEF는 NF κ B 경로 매개의 세포 생존에서 결정적인 역할을 나타낸다 [Ougolkov AV and Billadeau DD., Future Oncol. 2006 Feb; 2(1): 91-100]. 따라서, GSK3 억제제는 췌장암, 결장암 및 전립선암을 비롯한 고형 종양의 성장 및 생존을 억제할 수 있다.

<19> 골-관련 장애 및 상태

<20> GSK3 억제제가 골-관련 장애의 치료에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이것은 예를 들어 문헌 [Tobias et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, Feb 2002, pp 41-56]에 개시되어 있다. GSK3 억제제는 새로운 골 형성 및 증가된 골 형성이 필요한 골-관련 장애 또는 기타 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 골격 리모

텔링은 연속 과정이고, 전신 호르몬, 예컨대 부갑상선 호르몬 (PTH), 국소 인자 (예를 들어, 프로스타글란딘 E2), 사이토킨 및 기타 생물학적 활성 물질에 의해 제어된다. 주로 중요한 2가지 세포 유형에는 골아세포 (골 형성을 담당함) 및 파골세포 (골 재흡수를 담당함)가 있다. RANK를 통해, RANK 리간드 및 오스테오프로테제린 (osteoprotegerin) 조절계 이들 2가지 세포 유형은 정상 골 턴오버(turnover)를 유지하기 위해 상호작용한다 [Bell NH, Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1:93-102].

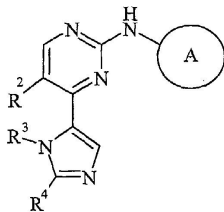
<21> 골다공증은 골밀도가 낮아지고 골 미세구조가 악화되면 골 유약성 및 골절 위험을 증가시킨다는 점에서 골격 장애이다. 골다공증을 치료하기 위해, 2가지 주요 전략은 골 재흡수를 억제하거나 또는 골 형성을 자극하는 것이다. 골다공증 치료를 위해 최근 시판되고 있는 대부분의 약물은 파골세포 골 재흡수를 억제함으로써 골 질량을 증가시키는 작용을 한다. 골 형성을 증가시키는 역할을 갖는 약물이 골다공증 치료에서 큰 가치가 있고 환자에서 골절 치유를 향상시키는 가능성을 갖는다는 것이 인지된다.

<22> 최근 시험관내 연구는 골아세포 분화에서 GSK3 β 의 역할을 제안한다. 먼저, 글루코코르티코이드를 배양액 중 골아세포 분화 동안 세포 주기 진행을 억제하는 것으로 나타났다. 이후의 메카니즘에서는 골아세포에서 GSK3 β 가 활성화되며, 이것은 c-Myc을 하향-조절하고, G₁/S 세포 주기 전이를 방해한다. 감쇄된 세포 주기 및 감소된 c-Myc 수준은 GSK3 β 가 염화리튬을 사용하여 억제되는 경우 정상으로 되돌아간다 [Smith et al., J. Biol. Chem, 2002, 277: 18191-18197]. 두번째로, 전능한 간엽 세포주 C3H10T1/2에서 GSK3 β 의 억제는 내재성 β -카테닌 신호 활성을 유의하게 증가시킨다. 이것은, 다시 말하면, 알칼리성 포스파타제 mRNA 및 단백질의 발현 (초기 골아세포 분화의 마커)을 유도한다 [Bain et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84-91].

발명의 상세한 설명

<23> 본 발명은 유리 염기로서의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:

화학식 I



<24>

<25> 상기 식 중,

<26> A는 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴은 탄소 상에서 하나의 R¹에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 기 -R⁵-R⁷에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴은 페닐이 아니고;

<27> R¹은 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술폰모일, 카르바모일, C₁₋₃알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 기 -R⁶-R⁷로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;

<28> R²는 할로, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;

<29> R³은 메틸, C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C₆알킬, C₆알케닐, C₆알키닐, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C₁₋₃할로알킬 또는 C₁₋₃알킬에 의해 임의로 치환되고;

<30> R⁴는 수소, C₁₋₃알킬, 시아노 및 C₁₋₃할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬 또는 C₁₋₃할로알킬은 하나 이상의 OR⁸로 임의로 치환되고; 여기서 R⁸은 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

- <31> R^5 는 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-SO_2O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m 은 0, 1, 2 또는 3이고, z 는 1 또는 2이고;
- <32> R^6 은 $-O-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{14})SO_2-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-OSO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})$ 및 $(-CH_2)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n 은 0, 1, 2 또는 3이고, p 는 0, 1, 2 또는 3이고, r 은 0, 1 또는 2이고;
- <33> R^7 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 은 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <34> R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 술포아모일, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 카르바모일, C_{1-6} 알킬 $S(O)_a$, C_{1-6} 알콕시카르보닐, $N-(C_{1-6}$ 알킬)술포아모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 술포아모일, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{22}-$, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{23}-$, 카르보시클릴- $R^{24}-$ 및 헤테로시클릴- $R^{25}-$ 로부터 선택되고; 여기서 a 는 0, 1 또는 2이고; R^{19} 및 R^{20} 은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{27} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;
- <35> R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 $-O-$, $-N(R^{28})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{29})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{31})-$ 및 $-N(R^{32})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, s 는 0, 1 또는 2이고;
- <36> R^{21} 및 R^{27} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐술포닐로부터 선택되고; 여기서 R^{21} 및 R^{27} 은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{33} 에 의해 임의로 치환되고;
- <37> R^{26} 및 R^{33} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬히드록시, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, $-C_{1-3}$ 알킬에톡시, $-C_{1-3}$ 알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술포아모일, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N -메틸- N -에틸아미노, 아세틸아미노, N -메틸카르바모일, N -에틸카르바모일, N,N -디메틸카르바모일, N,N -디에틸카르바모일, N -메틸- N -에틸카르바모일, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술포닐, 에틸술포닐, 메실, 에틸술포닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N -메틸술포아모일, N -에틸술포아모일, N,N -디메틸술포아모일, N,N -디에틸술포아모일, N -메틸- N -에틸술포아모일, 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클은 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환된다.
- <38> 본 발명의 한 측면은
- <39> A 가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 $-R^5-R^7$ 에 의해 임

의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보사이클이 페닐이 아니고;

- <40> R^1 이 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술포모일, 카르바모일, C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 $-R^6-R^7$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;
- <41> R^2 가 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;
- <42> R^3 이 메틸, C_6 알킬, C_6 알케닐, C_6 알키닐, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_6 알킬, C_6 알케닐, C_6 알키닐, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- <43> R^4 가 수소, C_{1-3} 알킬, 시아노 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이 하나 이상의 OR^8 로 임의로 치환되고; 여기서 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;
- <44> R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-SO_2O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $-(CH_2)_m-$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m 이 0, 1, 2 또는 3이고, z 가 1 또는 2이고;
- <45> R^6 이 $-O-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{14})SO_2-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-OSO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{18})-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n 이 0, 1, 2 또는 3이고, p 가 0, 1, 2 또는 3이고, r 이 0, 1 또는 2이고;
- <46> R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <47> R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 카르바모일, C_{1-6} 알킬 $S(O)_a$, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 C_{1-6} 알킬 $-R^{22}-$, 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬 $-R^{23}-$, 카르보시클릴 $-R^{24}-$ 및 헤테로시클릴 $-R^{25}-$ 로부터 선택되고; 여기서 a 가 0, 1 또는 2이고; R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{27} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;
- <48> R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 독립적으로 $-O-$, $-N(R^{28})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{29})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{31})-$ 및 $-N(R^{32})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, s 가 0, 1 또는 2이고;
- <49> R^{21} 및 R^{27} 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐술포닐로부터 선택되고; 여기서 R^{21} 및 R^{27} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서

하나 이상의 R^{33} 에 의해 임의로 치환되고;

- <50> R^{26} 및 R^{33} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬히드록시, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, $-C_{1-3}$ 알킬에톡시, $-C_{1-3}$ 알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술파모일, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술피닐, 에틸술피닐, 메실, 에틸술포닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, N,N-디메틸술파모일, N,N-디에틸술파모일, N-메틸-N-에틸술파모일, 카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환되는 것인
- <51> 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <52> 본 발명의 또다른 측면은
- <53> A가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 $-R^5-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴이 페닐이 아니고;
- <54> R^1 이 C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 A와 함께 공액 고리계를 임의로 형성하고;
- <55> R^2 가 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 및 시아노로부터 선택되고;
- <56> R^3 이 메틸, C_6 알킬, 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 및 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 C_6 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- <57> R^4 가 수소, C_{1-3} 알킬, 시아노 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이 하나 이상의 OR^8 로 임의로 치환되고; 이때 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;
- <58> R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-SO_2N(R^{10})-$, $-SO_2O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $(-CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^9 및 R^{10} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 m이 0, 1, 2 또는 3이고, z가 1 또는 2이고;
- <59> R^6 이 $-O-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-C(O)N(R^{12})-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{14})SO_2-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-OSO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ 및 $(-CH_2)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 이 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n이 0, 1, 2 또는 3이고, p가 0, 1, 2 또는 3이고, r이 0, 1 또는 2이고;
- <60> R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <61> R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알카노일아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 C_{1-6} 알킬- $R^{22}-$, 헤테

테로시클릴 C_{1-6} 알킬- R^{23} -, 카르보시클릴- R^{24} - 및 헤테로시클릴- R^{25} -로부터 선택되고; 여기서 R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{27} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<62> R^{22} , R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 독립적으로 -O-, $-N(R^{28})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{29})C(O)-$, $-C(O)N(R^{30})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{31})-$ 및 $-N(R^{32})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} 및 R^{32} 가 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, s가 0, 1 또는 2이고;

<63> R^{21} 및 R^{27} 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬) $_2$ 카르바모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-6}$ 알킬헤테로시클릴, 벤조일 및 페닐술포닐로부터 선택되고; 여기서 R^{21} 및 R^{27} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{33} 에 의해 임의로 치환되고;

<64> R^{26} 및 R^{33} 이 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, $-C_{1-3}$ 알킬히드록시, $-C_{1-3}$ 알킬메톡시, $-C_{1-3}$ 알킬에톡시, $-C_{1-3}$ 알킬이소프로폭시, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 머캅토, 술포아미드, 메틸, 에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 아세틸, 아세톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸티오, 에틸티오, 메틸술포닐, 메실, 에틸술포닐, 메톡시카르보닐, N,N-디에틸술포아미드카르보사이클 및 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로, 메틸, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 에틸에 의해 임의로 치환되는 것인

<65> 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<66> 또한 본 발명의 또다른 측면은 R^2 가 할로 또는 시아노인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<67> 본 발명의 추가 측면은 R^2 가 할로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^2 는 플루오로이다.

<68> 본 발명의 한 측면은 R^3 이 6-원의 비-방향족 카르보시클릴 또는 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴로부터 선택되고, 여기서 상기 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이 하나 이상의 할로, 시아노, 트리플루오로메톡시, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{1-3} 알킬에 의해 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<69> 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 비-방향족 6-원의 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<70> 또한 본 발명의 또다른 측면은 R^3 이 3-테트라히드로피라닐 또는 4-테트라히드로피라닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<71> 본 발명의 한 측면은 R^3 이 4-테트라히드로피라닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<72> 또한 본 발명의 한 측면은 R^4 가 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이 하나 이상의 OR^8 로 임의로 치환되고; 이때 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<73> 본 발명의 추가 측면은 R^4 가 C_{1-3} 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<74> 본 발명의 한 측면은 R^4 가 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<75> 본 발명의 또다른 측면은 A가 헤테로시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 $-R^5-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, A는 4-피페리딘, 4-

테트라히드로피라닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리미디닐, 4-이소퀴놀리닐 또는 2-피리딜이다.

<76> 또한 본 발명의 또다른 측면은 A가 비-방향족 카르보시클릴이고; 여기서 상기 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, 상기 비-방향족 카르보시클릴은 시클로헥실이다.

<77> 본 발명의 한 측면은 R^1 이 C_{1-3} 알킬이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^1 은 메틸이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^1 은 하나 이상의 할로에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^1 은 트리플루오로메틸이다.

<78> 본 발명의 또다른 측면은 R^1 이 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^6 은 $-O-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-N(R^{16})C(O)O-$ 및 $-(CH_2)_n$ 으로부터 선택된다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^6 은 $-O-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})-$, $-C(O)-$ 및 $-(CH_2)_n$ 으로부터 선택된다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^6 은 $-(CH_2)_n$ 이고, n 은 0 또는 1이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^6 은 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 이고, p 는 1이다.

<79> 본 발명의 추가 측면은 R^5 가 $-C(O)N(R^9)-$, $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $-(CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 m 이 0 또는 1이고, z 가 2인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^5 는 $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $-(CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; m 은 0 또는 1이고, z 는 2이다.

<80> 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 R^7 은 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^7 은 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 R^7 은 탄소 상에서 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^7 은 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 추가 실시양태에 따라서, R^7 은 메틸이다.

<81> 본 발명의 한 실시양태에 따라서, A는 치환되지 않은 것이다.

<82> 본 발명의 또다른 측면은 A가 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이고; 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 카르보시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고, 이때 상기 헤테로시클릴이 $-NH-$ 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 기 $-R^5-R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있되, 단 상기 카르보시클릴이 페닐이 아니고; R^1 이 C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴 및 기 $-R^6-R^7$ 로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고; R^2 가 할로이고; R^3 이 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴이고; R^4 가 C_{1-3} 알킬이고; R^5 가 $-S(O)_z-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ 및 $-(CH_2)_m$ 으로부터 선택되고; 여기서 m 이 0 또는 1이고, z 가 2이고; R^6 이 $-O-$, $-(CH_2)_pN(R^{15})$, $-C(O)-$ 및 $-(CH_2)_n$ 으로부터 선택되고; 여기서 R^{15} 가 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬이 하나 이상의 R^{19} 에 의해 임의로 치환되고; 여기서 n 이 0 또는 1이고, p 가 1이고; R^7 이 수소, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴, $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R^7 이 탄소 상에서 하나 이상

의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R^{21} 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환될 수 있고; R^{19} 및 R^{20} 이 독립적으로 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 R^{19} 및 R^{20} 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R^{26} 에 의해 임의로 치환되고; R^{21} 이 C_{1-6} 알카노일 또는 헤테로시클릴이고; R^{26} 이 할로, 시아노, - C_{1-3} 알킬메톡시, 히드록시, 메틸, 헤테로사이클 및 메톡시로부터 선택되고; 여기서 상기 카르보사이클 또는 헤테로사이클이 할로에 의해 임의로 치환되는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<83> 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R^2 는 플루오로이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^3 은 4-테트라히드로피라닐이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R^4 는 메틸이다.

<84> 또한 본 발명의 또다른 측면은 A가 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴이 탄소 상에서 하나 이상의 R^1 에 의해 임의로 치환되고; R^1 이 C_{1-3} 알킬 또는 기 - R^6 - R^7 이고, 여기서 상기 C_{1-3} 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환될 수 있고; R^2 가 할로이고; R^3 이 6-원의 비-방향족 헤테로시클릴이고; R^4 가 C_{1-3} 알킬이고; R^6 이 -O- 또는 -C(O)-이고; R^7 이 C_{1-6} 알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<85> 본 발명은 또한

<86> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-피리미딘-5-일피리미딘-2-아민;

<87> 1-[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-3-일]에탄논;

<88> 5-플루오로-N-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<89> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피리미딘-2-아민;

<90> 5-플루오로-N-(6-메틸피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<91> 5-플루오로-N-(4-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<92> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;

<93> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;

<94> 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<95> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-{6-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민;

<96> 5-플루오로-N-(6-{[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸}피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<97> N-{6-[(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

<98> N-{6-[(2,6-디메틸모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;

- <99> N-{6-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <100> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- <101> N-[6-({[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <102> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- <103> 5-플루오로-N-{6-[(4-메톡시피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <104> (1-{[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}피페리딘-3-일)메탄올;
- <105> 1-[3-({[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}아미노)프로필]피롤리딘-2-온;
- <106> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸]피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;
- <107> 3-{{[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노}프로판나이트릴;
- <108> N-[6-(아세티딘-1-일메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <109> N-(6-{[에틸(2-메톡시에틸)아미노]메틸}피리딘-3-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <110> ({[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}아미노)아세트나이트릴;
- <111> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-이소퀴놀린-4-일-아민;
- <112> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-피리딘-4-일-아민;
- <113> tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;
- <114> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민;
- <115> N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <116> N-시클로헥실-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <117> N-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <118> N-(1-벤조일피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <119> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민;
- <120> 벤질 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트;

- <121> 5-플루오로-N-[1-(메틸술폰닐)피페리딘-4-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <122> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐술폰닐)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민;
- <123> N-[1-(벤질술폰닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민; 및
- <124> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민
- <125> 으로부터 선택된 유리 염기로서의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <126> 본 발명은 또한 5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-카르보알데히드; 및 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘으로부터 선택된 화합물을 제공한다. 상기 화합물(들)은 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 방법에서 중간체로서 사용될 수 있다.
- <127> 명세서에서 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘다를 포함하지만, 개별 알킬 기, 예컨대 "프로필"에 대한 언급은 직쇄 형태만을 특이적으로 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₆알킬" 및 "C₁₋₄알킬"에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸이 포함된다. 또한, 예를 들어 "C₆알킬"은 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기, 예컨대 헥산-1-일, 헥산-2-일 및 헥산-3-일을 포함하는 것으로 의도된다. 그러나, '프로필'과 같은 개별 알킬 기에 대한 언급은 직쇄 형태만을 특이적으로 나타내고, '이소프로필'과 같은 개별 분지쇄 알킬에 대한 언급은 분지쇄 형태만을 특이적으로 나타낸다. 유사한 규정이 기타 라디칼에도 적용되며, 예를 들어 "카르보시클릴C₁₋₃알킬-R"²²에는 카르보시클릴메틸-R²², 1-카르보시클릴에틸-R²² 및 2-카르보시클릴에틸-R²²가 포함된다.
- <128> 본 명세서에서 용어 "알케닐"은 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기 둘다를 포함한다. 예를 들어, "C₂₋₆알케닐" 및 "C₂₋₄알케닐"에는 알릴, 에테닐, 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐 및 2-메틸부트-2-에닐이 포함된다. 또한, 예를 들어 "C₆알케닐"은 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기, 예컨대 헥스-4-에닐, 헥스-5-에닐 및 2-메틸-펜트-3-에닐을 포함하는 것으로 의도된다.
- <129> 본 명세서에서 용어 "알키닐"은 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기 둘다를 포함한다. 예를 들어, "C₂₋₆알키닐"에는 에티닐, 프로피닐, 부트-2-이닐 및 2-메틸펜트-2-이닐이 포함된다. 또한, 예를 들어 "C₆알키닐"은 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기, 예컨대 2-메틸펜트-2-이닐 및 헥스-4-이닐을 포함하는 것으로 의도된다.
- <130> 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.
- <131> 임의의 치환기가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 상기 정의가 하나의 구체적인 군으로부터 선택된 모든 치환기 또는 2개 이상 구체적인 군으로부터 선택된 치환기를 포함한다는 것이 이해된다.
- <132> "헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클"은 4 내지 12개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리로서, 상기 원자 중 하나 이상의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택될 수 있고, 달리 구체화되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, 여기서 -CH₂-기는 -C(O)-에 의해 임의로 대체될 수 있고, 고리 질소 원자는 C₁₋₆알킬 기를 임의로 보유하여 4급 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드 및/또는 S-옥시드를 형성할 수 있다.
- <133> 용어 "헤테로시클릴"의 예 및 적합한 값은 모르폴리노, 피페리딜, 피리딜, 피라닐, 피롤릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 티에닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리노, 피롤리닐, 호모피페라지닐, 3,5-디옥사피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 이미다졸릴, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸릴, N-메틸피롤릴, 4-피리돈, 1-이소퀴놀론, 2-피롤리돈, 4-티아졸리돈, 피리딘-N-옥시드 및 퀴놀린-N-옥시드이다. 본 발명의 한 측면에서, "헤테로시클릴"은 5 또는 6개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리로서, 상기 원자 중 하나 이상의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택될 수 있고, 달리 구체화되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, -CH₂-기는 임의로는 -C(O)-에 의해 대체될 수 있고, 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있

다.

- <134> "카르보시클릴" 또는 "카르보사이클"은 3 내지 12개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄소 고리이고; 여기서 -CH₂-기는 임의로는 -C(O)-에 의해 대체될 수 있다. 특히 "카르보시클릴"은 5 또는 6개의 원자를 함유한 모노시클릭 고리, 또는 9 또는 10개의 원자를 함유한 바이시클릭 고리이다. "카르보시클릴"에 대한 적합한 값에는 시클로프로필, 시클로부틸, 1-옥소시클로펜틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 페닐, 나프틸, 테트라리닐, 인다닐 또는 1-옥소인다닐이 포함된다.
- <135> "C₁₋₆알콕시"의 예에는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시가 포함된다. "C₁₋₆알카노일아미노"의 예에는 폼아미도, 아세트아미도 및 프로피오닐아미노가 포함된다. "C₁₋₆알킬S(O)_a (여기서 a는 0 내지 2임)"의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 메틸술폰, 에틸술폰, 메실 및 에틸술폰이 포함된다. "C₁₋₆알카노일"의 예에는 프로피오닐 및 아세틸이 포함된다. "N-(C₁₋₆알킬)아미노"의 예에는 메틸아미노 및 에틸아미노가 포함된다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노"의 예에는 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노가 포함된다. "N-(C₁₋₆알킬)술폰모일"의 예에는 N-(메틸)술폰모일 및 N-(에틸)술폰모일이 있다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂술폰모일"의 예에는 N,N-(디메틸)술폰모일 및 N-(메틸)-N-(에틸)술폰모일이 있다. "N-(C₁₋₆알킬)카르바모일"의 예에는 메틸아미노카르보닐 및 에틸아미노카르보닐이 있다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일"의 예에는 디메틸아미노카르보닐 및 메틸에틸아미노카르보닐이 있다. "C₁₋₆알킬술폰아미노"의 예에는 메틸술폰아미노, 이소프로필술폰아미노 및 t-부틸술폰아미노가 포함된다. "C₁₋₆알킬술폰"의 예에는 메틸술폰, 이소프로필술폰 및 t-부틸술폰이 포함된다.
- <136> 용어 "-C₁₋₄알킬카르보시클릴" 및 "-C₁₋₄알킬헤테로시클릴"은 각각 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 연결된 1 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘다를 포함한다. 용어 카르보사이클 및 헤테로사이클은 상기에 정의된 바와 같다. 따라서, C₁₋₄알킬카르보시클릴의 비제한적인 예에는 벤질, 2-페닐에틸, 1-페닐에틸, 시클로프로필메틸 및 시클로헥실에틸이 포함된다. -C₁₋₄알킬헤테로시클릴의 비제한적인 예에는 피리딘-3-일메틸, 옥솔란-2-일-메틸, 2-(4-피페리딘)에틸 및 1-티오펜-2-일메틸이 포함된다.
- <137> 용어 "-C₁₋₃알킬히드록시", "-C₁₋₃알킬메톡시", "-C₁₋₃알킬에톡시" 및 "-C₁₋₃알킬이소프로폭시"는 각각 히드록시, 메톡시, 에톡시 또는 이소프로폭시 기에 연결된 1 내지 3개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘다를 포함한다. "-C₁₋₃알킬히드록시"의 비제한적인 예에는 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 2-히드록시에틸이 포함된다. "-C₁₋₃알킬메톡시"의 비제한적인 예에는 메톡시메틸, 1-메톡시에틸 및 2-메톡시에틸이 포함된다. "-C₁₋₃알킬에톡시"의 비제한적인 예에는 에톡시메틸, 1-에톡시에틸 및 2-에톡시에틸이 포함된다. "-C₁₋₃알킬이소프로폭시"의 비제한적인 예에는 이소프로폭시메틸, 1-이소프로폭시에틸 및 2-이소프로폭시에틸이 포함된다.
- <138> 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 예를 들어 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예를 들어 무기산 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산부가염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘염 또는 마그네슘염, 암모늄염, 또는 생리적으로 허용되는 양이온을 생성하는 유기 염기와 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.
- <139> 카르복시 또는 히드록시 기를 함유한 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해가능한 에스테르는, 예를 들어, 인체 또는 동물체 내에서 가수분해되어 모 산 또는 알콜을 생성하는 제약상 허용되는 에스테르이다. 카르복시에 대한 적합한 제약상 허용되는 에스테르에는 C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예를 들어 메톡시메틸, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들어 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르, C₃₋₈시클로알콕시카르보닐옥시C₁₋₆알킬 에스테르, 예를 들어 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르, 예를 들어 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르, 예를 들어 1-메톡시카르보닐옥시에틸이 포함되고, 이들은 본 발명의 화합물에서 임의의 카르복시 기에서 형성될 수 있다.
- <140> 히드록시 기를 함유한 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해가능한 에스테르는 무기 에스테르, 예컨대 포스페이트 에스테르 및 α-아실옥시알킬 에테르, 및 에스테르 분해의 생체내 가수분해의 결과로서 모 히드록시 기를 제

공하는 관련 화합물을 포함한다. α -아실옥시알킬 에테르의 예에는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시메톡시가 포함된다. 히드록시를 위한 생체내 가수분해가능한 에스테르 형성 기의 선택은 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (탄산알킬 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸을 포함한다. 벤조일 상의 치환기 예로는 고리 질소 원자로부터 메틸렌 기를 통해 벤조일 고리의 3- 또는 4-위치에 연결된 모르폴리노 및 피페라지노가 포함된다.

<141> 화학식 I의 일부 화합물은 입체 중심 및/또는 기하 이성질체 중심 (E- 및 Z-이성질체)을 가질 수 있으며, 본 발명이 GSK3 억제 활성을 보유한 이러한 모든 광학 이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체를 포함한다는 것을 이해해야 한다.

<142> 본 발명은 GSK3 억제 활성을 보유한 화학식 I의 화합물의 임의의 및 모든 호변이성질체 형태에 관한 것이다.

<143> 화학식 I의 화합물의 정의는 또한 그의 생체내 가수분해가능한 에스테르, 용매화물 또는 염의 용매화물을 포함한다.

<144> 또한 화학식 I의 특정 화합물은 용매화 형태 및 비용매화 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있음을 이해한다. 본 발명이 GSK3 억제 활성을 보유한 이러한 모든 용매화된 형태를 포함함을 이해한다.

<145> 제조 방법

<146> a) 하기 화학식 II의 피리미딘을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;

<147> 및 이후 임의로는

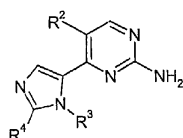
<148> b) 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계;

<149> c) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 및

<150> d) 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르를 형성하는 단계

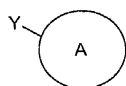
<151> 를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르의 제조 방법을 또한 제공한다.

화학식 II



<152>

화학식 III



<153>

<154> 상기 식 중,

<155> 달리 나타내지 않는 한, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 A는 화학식 I에서 정의된 바와 같고;

<156> A는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 헤테로사이클을 함유하고;

<157> Y는 대체가능한 기이다.

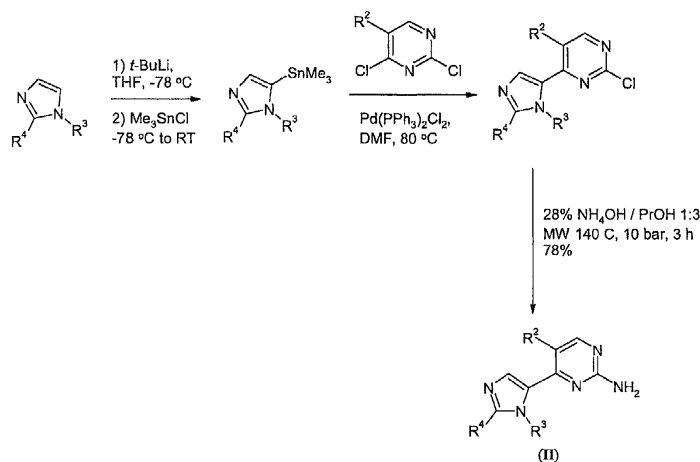
<158> Y는 대체가능한 기, 예컨대 할로 또는 술포닐옥시 기, 예를 들어 클로로, 브로모, 요오도 또는 트리플루오로메탄술포닐옥시 기이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, Y는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

<159> 상기 반응에 대한 구체적인 반응 조건은 하기와 같다:

<160> 단계 a): 화학식 II의 아민과 화학식 III 또는 IV의 화합물을 함께 표준 부흐발트-하르트빅(Buchwald-Hartwig) 조건 (예를 들어 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Am. Chem. Soc., 125,

6653; J. Org. Chem., 62, 1568 and 6066] 참조) 하에서, 예를 들어 팔라듐 아세테이트의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔, 벤젠 또는 크실렌과 같은 방향족 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘과 같은 무기 염기, 또는 칼륨-*t*-부톡시드와 같은 유기 염기와 함께 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소-프로필-1,1'-바이페닐과 같은 적합한 리간드의 존재하에 +25 내지 +90°C의 온도에서 반응시킬 수 있다. R³이 메틸이고; R⁴ 및 R²가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 II의 피리미딘은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

반응식 1

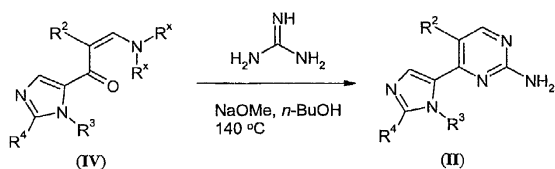


<161>

<162>

화학식 II의 피리미딘의 별도의 합성은 반응식 2에 기재되어 있다 (여기서 R^x는 동일 또는 상이한 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, R², R³ 및 R⁴는 화학식 I에서 정의된 바와 같음):

반응식 2



<163>

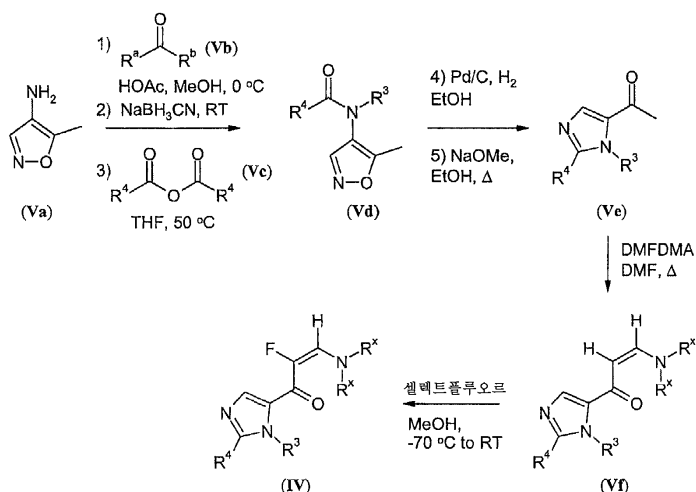
<164>

화학식 III의 화합물은 시판 구입가능한 화합물이거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조될 수 있다.

<165>

R³이 화학식 R^a-CH-R^b를 갖고, 여기서 R^a 및 R^b가 수소이거나 또는 함께 테트라히드로피란 고리를 형성하고, R⁴가 수소 또는 C₁₋₃알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₃알킬이 하나 이상의 할로로 임의로 치환될 수 있고, R²가 플루오로이고, R^x가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 IV의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다:

반응식 3



<166>

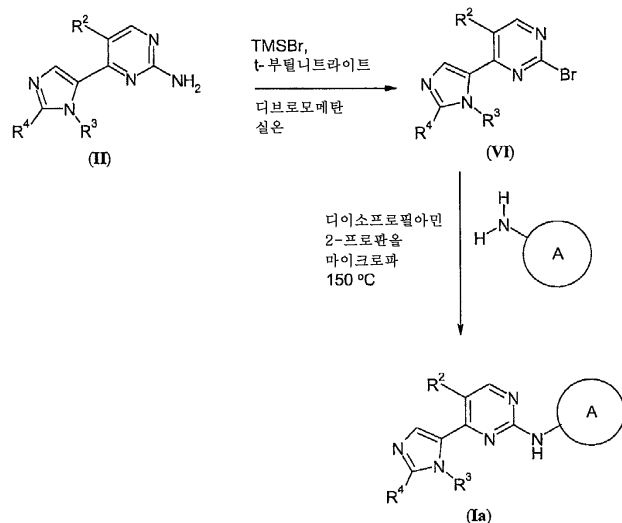
<167>

화학식 Va, Vb 및 Vc의 화합물은 시판 구입가능한 화합물이거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 Vf는 E 또는 Z 형태로 존재할 수 있다.

<168>

추가로, 화학식 Ia의 화합물은 또한, 화학식 II의 화합물로부터 극성 비양성자성 용매 중 TMSBr 및 tert-부틸니트라이트와의 반응에 의해 제조된 화합물 VI와 같은 중간체의 반응에 의해 제조될 수 있다 (여기서, 달리 나타내지 않는 한, R¹, R², R³, R⁴ 및 A는 화학식 I에서 정의된 바와 같고; A는 포화 또는 부분 포화 카르보사이클 또는 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클임):

반응식 4



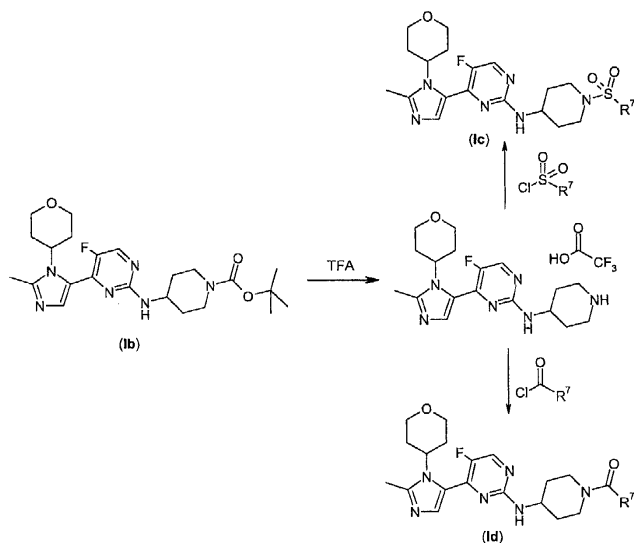
<169>

<170>

A는 또한 보호된 포화 또는 부분 포화 헤테로사이클 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐 보호된 피페리딘), 또는 보호된 치환기를 갖는 포화 또는 부분 포화 카르보사이클 (예를 들어 시클로헥실 고리 상에서 치환된, tert-부톡시카르보닐 보호된 아미노)일 수 있고, 이러한 경우 화학식 Ia의 추가 화합물은 보호기를 제거한 다음 아민과 반응시켜, 예를 들어 아마이드 또는 술폰아마이드를 수득함으로써 제조될 수 있다. 이것은 반응식 5에 나타나고, 여기서 화학식 Ib의 출발 화합물 (여기서 R³은 4-테트라히드로피라닐이고, R⁴는 메틸이고, R²는 플루오로이고, A는 4-피페리디닐이고, R⁵는 -C(=O)O-이고, R⁷은 tert-부틸임)을 탈보호하여 2급 아민을 얻고, 상기 아민을 반응시켜 화학식 Id의 화합물 (여기서, R⁵는 C(O)이고, R⁷은 상기 정의된 바와 같음) 또는 화학식 Ic의 화합물 (여기서, R⁵는 SO₂이고, R⁷은 상기 정의된 바와 같음)을 수득한다. 화학식 Ib의 화합물의 탈보호는 산성 매질 또는 용매, 예컨대 트리플루오로아세트산 (TFA) 또는 메탄올 중 무수 염산 중에서 수행될 수 있다. 화학식 Id의 화

합물을 얻기 위한 아마이드 커플링은 염기의 존재하에 극성 비양자성 용매 중 표준 아마이드 커플링 시약을 사용하여 수행될 수 있다. 화학식 Ic의 술포아미드는 염기의 존재하에 극성 비양자성 용매 중 술포닐 할라이드 (예컨대 플루오로, 클로로 또는 브로모)와의 반응에 의해 제조될 수 있다.

반응식 5

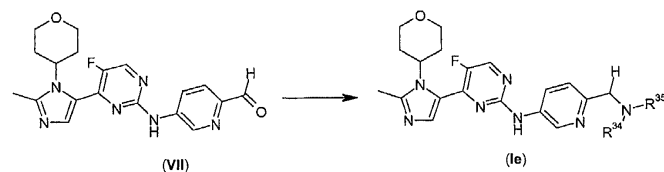


<171>

<172>

화학식 Ic의 화합물은 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이 화학식 VII의 알데히드 중간체를 각각 1급 또는 2급 아민과 환원적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 반응은 극성 비양자성 용매 중에서 상기 알데히드를 아민과 혼합하여 이민을 형성하고, 이어서 이민을 아민으로 환원시킴으로써 달성될 수 있다. 환원성 아민화 조건은, 예를 들어, NMP 중에 아민과 알데히드의 혼합물을 갖고 이민 형성 후 나트륨 시아노보로히드라이드 또는 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 상기 혼합물에 첨가하는 것을 포함한다:

반응식 6



<173>

<174>

본 발명의 화합물에서 특정한 다양한 고리 치환기가 상기 언급된 방법 전에 또는 직후에 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나 또는 통상적인 관능기 변형에 의해 생성될 수 있고, 이러한 것이 본 발명의 방법 측면에 포함된다는 것을 인지할 것이다. 상기 반응 및 변형은, 예를 들어 방향족 치환 반응, 치환기 환원, 치환기 알킬화, 및 치환기 산화에 의한 치환기의 도입을 포함한다. 이러한 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학 업계에 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 구체적인 예에는 진한 질산을 사용한 니트로기의 도입, 예를 들어 프라이델 크래프트(Friedel Crafts) 조건 하의 아실 할라이드 및 루이스산(Lewis acid)(예컨대 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 아실 기의 도입; 프라이델 크래프트 조건 하의 알킬 할라이드 및 루이스산 (예컨대 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 알킬 기의 도입; 및 할로 기의 도입이 포함된다. 변형의 구체적인 예에는 예를 들어 니켈 촉매를 사용한 촉매적 수소화 또는 가열하면서 염산의 존재하에서 철을 사용한 처리; 알킬티오의 알킬술폰닐 또는 알킬술폰닐로의 산화에 의한 니트로 기의 아미노 기로의 환원이 포함된다.

<175>

또한, 본원에 언급된 일부 반응에서 화합물 내의 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요/바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 보호가 필요하거나 바람직할 수 있는 예, 및 보호를 위한 적합한 방법은 당업자들에게 공지되어 있다. 통상의 보호기는 표준 수행에 따라 사용될 수 있다 (설명에 대해 문헌 [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999] 참고). 따라서, 반응물이 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 함유한 경우, 이것은 본원에 언급된 일부 반응에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

<176>

아미노 또는 알킬아미노 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세

틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 별법으로, 아실 기, 예컨대 t-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어, 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산, 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어, 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해, 또는 루이스산, 예를 들어 보론 트리사(트리플루오로아세테이트)로의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 대한 적합한 별도의 보호기는, 예를 들어, 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로의 처리에 의해 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

<177> 히드록시 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기를 위한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 별법으로 벤질 기와 같은 아릴메틸 기는 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.

<178> 카르복시 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 에스테르화기, 예를 들어 수산화나트륨과 같은 염기로의 가수분해에 의해 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로의 처리에 의해 제거될 수 있는 t-부틸 기, 또는 예를 들어 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질 기이다.

<179> 보호기는 당업계에서 공지된 통상의 기술을 이용하여 합성에서 임의의 편리한 단계에서 제거될 수 있다.

<180> 일반적인 방법

<181> 사용된 모든 용매는 분석 등급이었고, 반응에는 일반적으로 시판 무수 용매를 사용하였다. 반응은 전형적으로 질소 또는 아르곤의 불활성 대기하에 수행되었다.

<182> ^1H , ^{19}F 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Z-경사(구배)를 갖는 5 mm BBO 프로브헤드(probehead)가 장착된 배리언 유니티(Varian Unity) +400 NMR 분광계, 또는 5 mm BBI 프로브헤드가 장착된 배리언 게미니(Varian Gemini) 300 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 60 μl 이중 역류 프로브헤드가 장착된 브루커 아벤스(Bruker Avance) 400 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 4-핵 프로브헤드가 장착된 브루커(Bruker) DPX400 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 5 mm BBI 프로브헤드가 장착된 브루커 아벤스 600 NMR 분광계 상에서 기록하였다. 실시예에서 구체적으로 기재하지 않는다면, 스펙트럼은 양성자에 대해서는 400 MHz에서, 불소-19에 대해서는 376 MHz에서, 및 탄소-13에 대해서는 100 MHz에서 기록하였다. 하기하는 참조 신호가 사용되었다: (달리 나타내지 않는다면) DMSO- d_6 δ 2.50 (^1H), δ 39.51 (^{13}C)의 중앙선; CD_3OD δ 3.31 (^1H) 또는 δ 49.15 (^{13}C)의 중앙선; CDCl_3 δ 7.26 (^1H), 및 CDCl_3 δ 77.16 (^{13}C)의 중앙선. NMR 스펙트럼은 높은 장에서 낮은 장으로, 또는 낮은 장에서 높은 장으로 기록한다.

<183> 질량 스펙트럼은 알리안스(Alliance) 2795 (LC), 워터스(Waters) PDA 2996 및 ZQ 단일 사중극자 질량 분광계로 이루어진 워터스 LCMS에서 기록하였다. 상기 질량 분광계에는 양성 또는 음성 이온 방식으로 작동하는 전기분무 이온 공급원(Electrospray Ion Source, ESI)이 장착되어 있었다. 모세관 전압(Capillary Voltage)은 3 kV였고, 콘 전압(Cone Voltage)은 30 V였다. 질량 분광계를 m/z 100 내지 700 사이에서 0.3s의 스캔 시간으로 스캐닝하였다. 스캐نت랩(ScantecLab)에서 구입한 워터스 X-테라(X-Terra) MS C8 (3.5 μm , 50 또는 100 mm \times 2.1 mm i.d.) 또는 ACE 3 AQ (100 mm \times 2.1 mm i.d.)에서 분리를 수행하였다. 유속은 각각 1.0 또는 0.3 mL/분으로 조절하였다. 컬럼 온도는 40°C로 설정하였다. 100% A (A: 95:5의 0.1 M NH_4OAc :MeCN 또는 95:5의 8 mM HCOOH :MeCN)에서 출발하여 100% B (MeOH)로 종결하는 중성 또는 산성 이동상 시스템을 사용한 선형 구배를 적용하였다.

<184> 별법으로, 질량 스펙트럼을 알리안스 2690 분리 모듈, 워터스 2487 이중 1 흡수 검출기(220 및 254 nm) 및 워터스 ZQ 단일 4극자 질량 분광계로 이루어진 워터스 LCMS 시스템에서 기록하였다. 질량 분광계에는 양성 또는 음성 이온 모드에서 작동되는 전자 분무 이온 공급원(ESI)이 장착되었다. 모세관 전압은 3 kV였고, 콘 전압은 30 V였다. 질량 분광계를 0.3 또는 0.8 s의 스캔 시간으로 m/z 97-800에서 스캐닝하였다. 다색석판 성능

(chromolith Performance) RP-18e (100×4.6 mm) 상에서 분리를 수행하였다. 5분 내에 95% A (A: 0.1% HCOOH (수성))에서 출발하여 100% B (MeCN)로 종결하는 선형 구배를 적용하였다. 유속: 2.0 mL/분.

<185> 마이크로파 가열은 2450 MHz에서의 연속 조사(irradiation)를 생성하는 단일-방식 마이크로파 기기에서 수행하였다.

<186> HPLC 분석을 G1379A 마이크로 진공 탈기, G1312A 2원 펌프, G1367A 웰 플레이트 자동-샘플러, G1316A 온도조절(thermostatted) 컬럼 구획 및 G1315B 다이오드 어레이 검출기로 이루어진 아질런트(Agilent) HP1000 시스템에서 수행하였다. 컬럼: X-테라 MS, 워터스, 3.0×100 mm, 3.5 μ m. 컬럼 온도는 40°C로 설정하고, 유속은 1.0 mL/분으로 설정하였다. 다이오드 어레이 검출기는 210 nm 내지 300 nm에서 스캐닝하였고, 단계 및 피크 폭은 각각 2 nm 및 0.05분으로 설정하였다. 4분 내에 100% A (95:5의 10 mM NH₄OAc:MeCN)로 출발하여 100% B (B: MeCN)로 종결하는 선형 구배를 적용하였다.

<187> 별법으로, HPLC 분석을 다색석판 성능 RP 컬럼(C18, 100 mm×4.6 mm)이 장착된 긴코텍(Gynkotek) UVD 170S UV-vis.-검출기가 있는 구배 펌프로 이루어진 긴코텍 P580 HPG 상에서 수행하였다. 컬럼 온도를 25°C로 설정하였다. 선형 구배를 밀리큐 워터(MilliQ Water) 중 MeCN/0.1 트리플루오로아세트산을 사용하여 적용하고, 5분 내에 10%에서 100% MeCN으로 진행하였다. 유속: 3 ml/분.

<188> 반응 후의 전형적인 후처리 절차는 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트를 사용한 생성물의 추출, 물을 사용한 세척 및 이후 MgSO₄ 또는 Na₂SO₄상에서 유기 상의 건조, 진공하에서 용액의 여과 및 농축으로 이루어졌다.

<189> 박층 크로마토그래피 (TLC)는 머크 TLC-플레이트 (실리카겔 60 F₂₅₄)에서 수행하였고, UV는 스팟을 가시화하였다. 속성 크로마토그래피는 RediSep™ 정상(normal-phase) 속성 컬럼 또는 머크 실리카겔 60 (0.040-0.063 mm)을 사용한 콤비 플래시(Combi Flash)[®] 컴패니언(Companion)[™]에서 수행하였다. 속성 크로마토그래피에 사용된 전형적인 용매는 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/메탄올, 헵탄/에틸 아세테이트, 클로로포름/메탄올/NH₃ (수성) 및 디클로로메탄/메탄올/NH₃ (수성)의 혼합물이었다. SCX 이온 교환 컬럼은 이솔루트(Isolute)[®] 컬럼에서 수행하였다. 이온 교환 컬럼을 통한 크로마토그래피는 전형적으로 용매, 예컨대 메탄올에서 수행하였다.

<190> 정제용 크로마토그래피는 다이오드 어레이 검출기가 장착된 워터스 자동정제 HPLC에서 수행하였다. 컬럼: X-테라 MS C8, 19×300 mm, 10 μ m. MeCN/(95:5의 0.1 M NH₄OAc:MeCN)의 좁은 구배를 20 mL/분의 유속으로 사용하였다. 별법으로, 정제는 워터스 시메트리(Waters Symmetry)[®] 컬럼 (C18, 5 μ m, 100 mm×19 mm)이 장착된 쉬마주(Shimadzu) SPD-10A UV-vis.-검출기를 갖는 반-정제용 쉬마주 LC-8A HPLC에서 수행하였다. 밀리큐 워터 중 MeCN/0.1% 트리플루오로아세트산의 좁은 구배를 10 mL/분의 유속으로 사용하였다.

<191> 최종 생성물의 히드로클로라이드 염의 형성은 전형적으로 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄/톨루엔, 디클로로메탄/메탄올 중에 용해시킨 후에 디에틸 에테르 중 1 M 염화수소를 첨가하여 수행하였다.

<192> 하기하는 약어를 사용하였다:

<193> aq. 수성;

<194> Ar(g) 아르곤 기체;

<195> CDCl₃ 중수소 클로로포름;

<196> CHCl₃ 클로로포름;

<197> CH₂Cl₂ 디메틸클로라이드;

<198> Cs₂CO₃ 탄화세슘;

<199> DMF N,N-디메틸포름아미드;

<200> DMFDMA 디메틸포름아미드 디메틸아세탈;

<201>	DMSO	디메틸 술폭시드;
<202>	DMSO-d ₆	중수소 디메틸 술폭시드;
<203>	EtOAc	에틸 아세테이트;
<204>	EtOH	에탄올;
<205>	HCOOH	아세트산;
<206>	HCl	히드로클로라이드;
<207>	HOAc	아세트산;
<208>	MeCN	아세토니트릴;
<209>	MeOH	메탄올;
<210>	MeOD	중수소 메탄올;
<211>	Me ₃ SnCl	트리메틸주석 클로라이드;
<212>	MgSO ₄	황산마그네슘;
<213>	Min	분;
<214>	NaBH(OAc) ₃	나트륨 트리아세톡시보로히드라이드;
<215>	NaHCO ₃	중탄산나트륨;
<216>	NaOMe	나트륨 메톡시드;
<217>	Na ₂ SO ₄	황산나트륨;
<218>	n-BuOH	n-부탄올;
<219>	NH ₃	암모니아;
<220>	NH ₄ OAc	암모늄 아세테이트;
<221>	NH ₄ OH	수산화암모늄;
<222>	Pd/C	탄소 상 팔라듐;
<223>	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드;
<224>	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐;
<225>	PrOH	프로판-1-올;
<226>	r. t. 또는 RT	실온;
<227>	Ret. T	체류 시간;
<228>	셀렉트플루오르	N-플루오로-N-클로로메틸-트리에틸렌디아민-비스(테트라플루오로보레이트);
<229>	t-BuLi	tert-부틸리튬;
<230>	THF	테트라히드로푸란;
<231>	TMSBr	트리메틸실릴브로마이드;
<232>	크산포스	9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐;
<233>	X-Phos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소-프로필-1,1'-바이페닐.
<234>	사용된 출발 물질은 시판처로부터 구입한 것이거나 문헌의 절차에 따라 제조한 것이었고, 보고한 바와 같은 실	

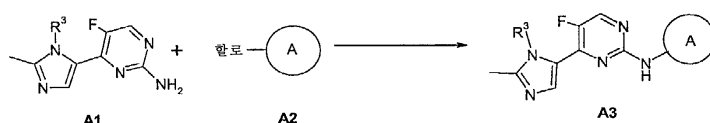
험 데이터를 산출하였다.

<235> 화합물은, 캐나다 온타리오주 토론토 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.)(ACD/랩스(ACD/Labs), www.acdlabs.com, 2004년부터의 ACD/Name, 버전 8.08의 소프트웨어를 사용하거나, 또는 IUPAC 명칭에 따라 명명하였다.

<236> 일반적인 방법 A 내지 D

<237> 하기의 일반적인 방법 A 내지 D에서, 기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 할로 및 A는 각각의 구조 내에서 다양한 치환을 나타내기 위해 독립적으로 사용된다. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 할로 및 A의 본질은 각각의 특정 실시예에 대한 출발 물질 및 중간체를 기준으로 당업자들에게 명백할 것이다. 예를 들어 일반적인 방법 A를 지칭하는 실시예 1에서, A1은 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민이어서 R^3 이 4-테트라히드로피라닐이고, A2는 5-브로모피리미딘이어서 A가 피리미딘이고, 피리미딘 고리의 5-위치에서 할로가 브로모-이다.

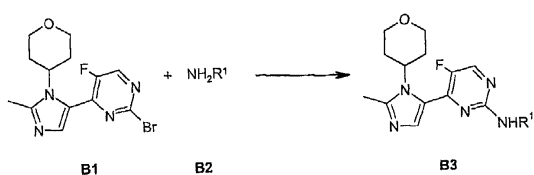
<238> 일반적인 방법 A



<239>

<240> A1 (1.01-1.27 당량), A2 (1.0 당량) (여기서 A 및 R^3 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고, 할로는 Cl, Br 또는 I 임) 및 Cs_2CO_3 (1.66-2.25 당량)을 무수 1,4-디옥산 중에 혼합하고, 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 플러싱한 후에, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.08 당량) 및 X-Phos 또는 크산포스 (0.10-0.16 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 플러싱한 다음, 반응이 완결될 때까지 밀봉 튜브 내 +90 내지 +100°C에서 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, 묶은 NaHCO_3 (수성) 또는 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켰다. 염기 생성물의 조물질을 정제용 HPLC로 정제하였다. 임의로는, 화합물을 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 디클로로메탄/톨루엔 또는 디클로로메탄/메탄올과 같은 용매에 용해시킨 다음, 디에틸 에테르 중 1M 염화수소를 첨가함으로써 모노- 또는 디-히드로클로라이드 염을 제조하였다.

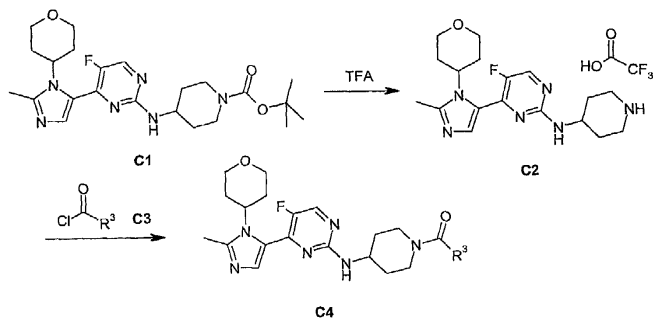
<241> 일반적인 방법 B



<242>

<243> 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘 (B1) (1.0 당량), 1급 아민 B2 (2.0 당량), 디이소프로필에틸아민 (2.0-5.0 당량) 및 2-프로판올을 마이크로파 튜브에 첨가하고, 6시간 동안 150°C에서 마이크로파 하에 가열하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

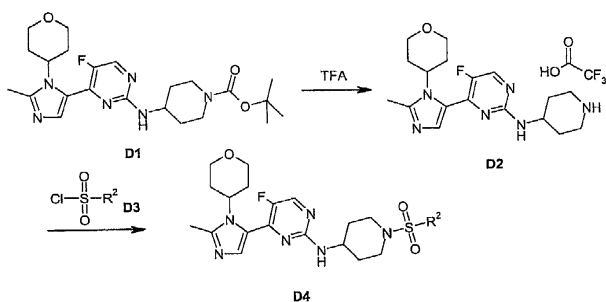
<244> 일반적인 방법 C



<245>

<246> tert-부틸 4-((5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (C1) (1.0 당량)를 TFA 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물 (C2)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (2.5 당량)을 첨가한 다음, 산 클로라이드 C3 (1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 이것을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (수성)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

<247> 일반적인 방법 D



<248>

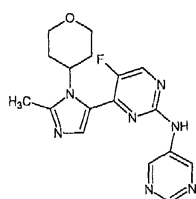
<249> tert-부틸 4-((5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트, D1, (1.0 당량)을 TFA 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물 (D2)을 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (2.5 당량)을 첨가한 다음, 술폰일 클로라이드 D3 (1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 이것을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 포화 NaHCO₃ (수성)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

실시예

<250> 본 발명은 하기 실시예로 보다 상세하게 추가로 기재될 것이지만, 이는 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

<251> 실시예 1

<252> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-피리미딘-5-일피리미딘-2-아민



<253>

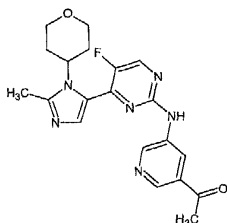
<254> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (50 mg, 0.18 mmol)

및 5-브로모피리미딘 (29 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (13 mg, 20%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.04 (s, 2 H) 8.92 (s, 1 H) 8.36 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 5.02 - 5.12 (m, 1 H) 4.09 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H) 4.06 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 3.26 (td, *J*=11.87, 1.77 Hz, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.44 - 2.55 (m, 2 H) 1.86 (dd, *J*=2.78, 3.03 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 356 (M+1).

실시예 2

1-[5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-3-일]에탄논

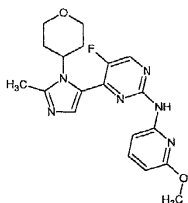


표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (50 mg, 0.18 mmol) 및 1-(5-브로모피리딘-3-일)에탄논 (34 mg, 0.17 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (29 mg, 43%)을 수득함으로써 제조하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (HCl 염, DMSO-*d*) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.91 (m, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 4.97 (m, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.16 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 397 (M+1).

실시예 3

5-플루오로-N-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

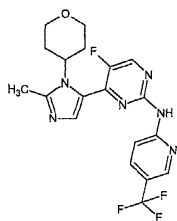


표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (35 mg, 0.13 mmol) 및 2-브로모-6-메톡시피리딘 (21 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (38 mg, 87%)을 수득함으로써 제조하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (HCl 염, DMSO-*d*) δ ppm 10.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 385 (M+1).

실시예 4

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피리미딘-2-아민



<268>

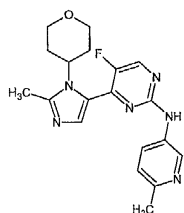
<269> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (35 mg, 0.13 mmol) 및 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 (21 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (40 mg, 84%)을 제조하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (HCl 염, DMSO-*d*) δ ppm 10.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 423 (M+1).

<270>

<271> 실시예 5

<272> 5-플루오로-N-(6-메틸피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<273>

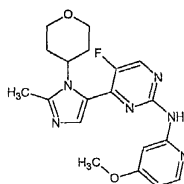
<274> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (35 mg, 0.13 mmol) 및 2-브로모-5-메틸피리딘 (22 mg, 0.13 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (22 mg, 48%)을 수득함으로써 제조하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (HCl 염, DMSO-*d*) δ ppm 10.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 369 (M+1).

<275>

<276> 실시예 6

<277> 5-플루오로-N-(4-메톡시피리딘-2-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<278>

<279> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (40 mg, 0.14 mmol) 및 2-클로로-4-메톡시피리딘 (23 mg, 0.16 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (49 mg, 88%)을 수득함으로써 제조하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (HCl 염, DMSO-*d*) δ ppm 12.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 385 (M+1).

<280>

주요 중간체를 하기과 같이 제조하였다:

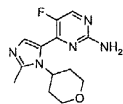
<281>

실시예 7

<282>

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

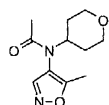
<283>



<284>

실시예 7(a) 4-[N-아세틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]아미노-5-메틸이속사졸

<285>



<286>

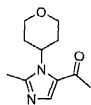
5-메틸-4-아미노-이속사졸 (문헌 [Reiter, L.A., J. Org. Chem. 1987, 52, 2714-2726] (0.68 g, 5.1 mmol)) 및 아세트산 (0.61 g, 10.2 mmol)을 MeOH (20 mL) 중에 용해시켰다. 테트라히드로-2H-피란-4-온 (0.76 g, 7.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0-(−5)℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.32 g, 5.1 mmol)를 −5℃에서 반응 혼합물에 첨가하였고, 약한 발열 및 기체 방출이 야기되었다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 두번째 부분의 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.1 g, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 중에 용해시키고, 재-농축하였다. 잔류물을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 아세트산 무수물 (1.56 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음 1시간 동안 +50℃에서 교반하였다. 휘발물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 중에 용해시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (1.36 g, 78%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) ppm δ 8.04 (s, 1 H), 4.86–4.73 (m, 1 H), 4.00–3.89 (m, 2 H), 3.52–3.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.70–1.57 (m, 2 H), 1.49–1.23 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 225 (M+1).

<288>

실시예 7(b) 5-아세틸-2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸

<289>



<290>

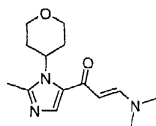
4-[N-아세틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]아미노-5-메틸이속사졸 (4.8 g, 21.4 mmol)을 EtOH (30 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 Pd/C (10%, 습식 페이스트, 0.10 g) 상에서 3 bar에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 추가량의 Pd/C (10%, 습식 페이스트, 0.15 g)를 첨가하고, 혼합물을 +50℃에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 나트륨 메톡시드 (1.70 g, 31.46 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30시간 동안 환류로 가열하였다. 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응물을 키텔하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (수성)으로 희석시키고, EtOAc에 이어 CHCl₃으로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (3.7 g, 83%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40–5.30 (m, 1 H), 4.13–4.01 (m, 2 H), 3.57–3.44 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43–2.30 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H).

<292>

실시예 7(c) (2E)-3-디메틸아미노-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온

<293>



<294>

<295>

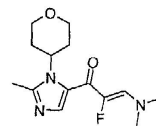
5-아세틸-2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸 (3.7 g, 17.79 mmol)을 DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1)로 정제하여 표제 화합물 (3.85 g, 82%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.55–5.42 (m, 2 H), 4.08 (dd, *J* = 11 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.52 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.99 (br s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 2.45–2.32 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 264 (M+1).

<296>

<297>

실시예 7(d) (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-(2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)프로프-2-엔-1-온



<298>

<299>

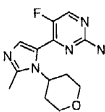
셀렉트플루오르 (7.75 g, 21.87 mmol)를 MeOH (100 mL) 중 (2E)-3-디메틸아미노-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (3.85 g, 14.58 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 부분씩 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 얼음/아세톤 중에 냉각시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰다. 이것을 수성 암모니아, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH 15:1)로 정제하였다. 반응이 완결되지 않았고, 셀렉트플루오르 (1.5 당량)와 함께 반응을 반복한 다음 동일한 후처리를 반복하였다. 표제 화합물 (1.47 g, 36%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 27.9 Hz, 1 H), 5.00–4.88 (m, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 11.2 Hz, 4.2 Hz, 2 H), 3.46 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42–2.28 (m, 2 H), 1.84–1.75 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 282 (M⁺+1).

<300>

<301>

실시예 7(e) 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<302>

<303>

1-부탄올 중 (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (1.47 g, 5.22 mmol), 구아니딘 카르보네이트 (2.35 g, 13.06 mmol) 및 나트륨 메톡사이드 (4.0 당량)의 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 10분 동안 140℃에서 아르곤 또는 질소 분위기 하에 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 필터를 CH₂Cl₂로 행구었다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1)로 정제하여 표제 화합물 (1.21 g, 84%)을 수득하였다.

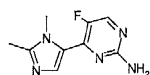
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 5.27–5.13 (m, 1 H), 4.93 (br s, 2 H), 4.13 (dd, *J* = 11.5 Hz, 4.3 Hz, 2 H), 3.48 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.58–2.40 (m, 2 H), 1.95–1.84 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 278 (M+1).

<304>

<305>

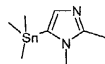
실시예 8

<306> 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<307>

<308> 실시예 8(a) 1,2-디메틸-5-(트리메틸스탄닐)-1H-이미다졸



<309>

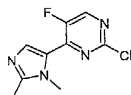
<310> 1,2-디메틸이미다졸 (0.960 g, 10.0 mmol)을 아르곤 분위기 하에 무수 THF (50 mL) 중에 용해시키고, 용액을 -78℃로 냉각시켰다. tert-부틸리튬 (펜탄 중 1.7M, 6.47 mL, 11.0 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반한 다음, 무수 THF (10 mL) 중 트리메틸주석 클로라이드 (2.2 g, 11.0 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 -78℃부터 실온까지 60시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공하에 증발시켜 표제 화합물 (1.29 g, 50%)을 수득하였다. 조 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45-0.18 (m, 9 H);

MS (CI) m/z 261 (¹²⁰Sn) (M+1).

<311>

<312> 실시예 8(b) 2-클로로-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘



<313>

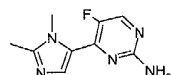
<314> 1,2-디메틸-5-(트리메틸스탄닐)-1H-이미다졸 (0.950 g, 3.68 mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (0.601 g, 3.60 mmol)을 무수 DMF (20 mL) 중에 용해시키고, 용액을 아르곤으로 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.126 g, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 +80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 포화 칼륨 플루오라이드 (aq., 50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후에, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc, 7:3)로 정제하여 표제 화합물 (0.41 g, 50%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 3.97

(s, 3 H), 2.53 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 227 (M+1).

<315>

<316> 실시예 8(c) 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<317>

<318> 2-클로로-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘 (0.295 g, 1.30 mmol)을 1-프로판올 (3.0 mL) 중에 마이크로파 바이알 내에서 용해시켰다. 수산화암모늄 (28%, 1.0 mL)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 마이크로파 오븐 (+140℃, 4h)에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 1M 수성 HCl에 분배하였다. 생성물을 함유한 수성상을 포화 수성 NaHCO₃으로 중화시키고, 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 에탄올과 함께 공동-증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH 구배 (100:1 내지 94:6)를 사용하는 속성 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.210 g, 78%)을 수득하였다.

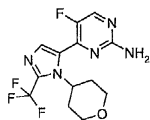
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2 H),

3.97 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 208 (M+1).

<319>

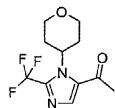
<320> 실시예 9

<321> 5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<322>

<323> 실시예 9(a) 5-아세틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸



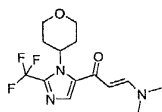
<324>

<325> 5-메틸-4-아미노-이속사졸 (1.7 g, 17.25 mmol) 및 아세트산 (1.1 g, 19 mmol)을 메탄올 (50 mL) 중에 용해시켰다. 테트라히드로-2H-피란-4-온 (1.9 g, 19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0-(-5)℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.812 g, 12.9 mmol)를 반응 혼합물에 -5℃에서 부분씩 첨가하였고, 약한 발열 및 기체 방출이 야기되었다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 메탄올을 반응 혼합물로부터 진공 증류로 제거하고, 중간체 아민을 에틸 아세테이트 (3 × 80 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시키고, 톨루엔 중에 용해시키고, 재-농축하였다. 조질 중간체 아민을 CH₂Cl₂ (20 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (2 mL, 26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (4.35 g, 20.7 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성층을 CH₂Cl₂ (2 × 30 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시켜 제2 조질 중간체인 4-[N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]-N-트리플루오로아세틸-아미노-5-메틸이속사졸을 수득하였다. MS (ES) m/z 279 (M⁺+1). 표제 화합물은 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 3:2)로 정제하여 표제 화합물 (3.03 g)을 수득하는 것을 제외하고는 실시예 6(b)의 일반적인 방법에 따라 중간체 4-[N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]-N-트리플루오로아세틸-아미노-5-메틸이속사졸 (최대 17.25 mmol)을 사용하여 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1 H), 4.89-4.75 (m, 1 H), 4.17-4.07 (m, 2 H), 3.54-3.44 (m, 2 H), 2.75-2.60 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.72-1.63 (m, 2 H); MS (ES) m/z 263 (M⁺+1).

<326>

<327> 실시예 9(b) (2E)-3-디메틸아미노-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



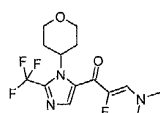
<328>

<329> 표제 화합물은 생성물을 속성 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하는 것을 제외하고는 실시예 7(c)의 일반적인 방법에 따라 제조하였다. 5-아세틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸 (3.03 g, 11.55 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (3.2 g, 87%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.50 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.89-4.75 (m, 1 H), 4.14-4.05 (m, 2 H), 3.54-3.44 (m, 2 H), 3.16 (br. s, 3 H), 2.93 (br. s, 3 H), 2.86-2.72 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H); MS (ES) m/z 318 (M⁺+1).

<330>

<331> 실시예 9(c) (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



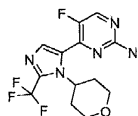
<332>

<333> 셀렉트플루오르 (0.370 g, 1.04 mmol)를 MeCN (20 mL) 중 (2E)-3-디메틸아미노-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (0.300 g, 0.946 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 부분씩 첨가하였다. 0.5시간 동안 실온에서 교반한 후에, 추가의 셀렉트플루오르 (0.050 g, 0.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 3% 수성 NH₃ (20 mL)으로 희석시키고, CHCl₃ (3×20mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 1:2에 이어 순수한 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.170 g, 53 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 26.7 Hz, 1 H), 4.67–4.54 (m, 1 H), 4.11–4.03 (m, 2 H), 3.50–3.38 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.72–2.56 (m, 2 H), 1.83–1.74 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 336 (M+1).

<334>

<335> 실시예 9(d) 5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<336>

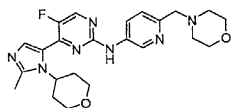
<337> 표제 화합물은 실시예 7(e)의 방법에 따라 제조하였다. (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (0.330 g, 1.0 mmol) 및 구아니딘 카르보네이트 (0.45 g, 2.50 mmol)를 사용하였다. 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 1:2)에 의한 정제 후에, 표제 화합물 (0.170 g, 51 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1 H), 7.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.10 (br.s., 2 H), 4.88–4.76 (m, 1 H), 4.16–4.07 (m, 2 H), 3.53–3.42 (m, 2 H), 2.80–2.65 (m, 2 H), 1.89–1.81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 332 (M+1).

<338>

<339> 실시예 10

<340> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(모르폴린-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민



<341>

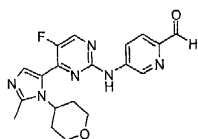
<342> 무수 디옥산 (2.3 mL) 중 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 7에서 수득됨) (50 mg, 180 μmol) 및 4-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]모르폴린 (WO 200190072에서 정의된 바와 같음) (46.4 mg, 180 μmol)을 Ar(g)로 10분 동안 퍼징시켰다. Pd₂(dba)₃ (8.3 mg, 9 μmol), X-Phos (8.6 mg, 18 μmol) 및 Cs₂CO₃ (102 mg, 289 μmol)을 첨가하고, Ar(g)를 혼합물을 통해 5분 동안 버블링한 후에, 90℃에서 72시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH₂Cl₂로 희석시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 유기물질을 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 조 물질을 속성 실리카 겔 크로마토그래피 (EtO AcMeOH 20:1-4:1)로 정제하고, 잔류물을 CHCl₃ 중에 용해시키고, 치밀하게 패킹된 글라스 울(glass wool)을 통해 여과하고 농축하여 33 mg (40%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD, 298 K) δ 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.47–7.43 (m, 2 H), 5.16 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.70 (t, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.51 (t, 4 H), 2.37 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 454 (M+1).

<343>

<344> 실시예 11

<345> 5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-카르브알데히드



<346>

<347>

무수 디옥산 (60 mL) 중 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 7에서 수득됨) (1.3 g, 4.7 mmol) 및 5-브로모피리딘-2-카르보알데히드 (872 mg, 4.69 mmol)를 Ar(g)로 10분 동안 퍼징시켰다. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (258 mg, 281 μmol), X-Phos (268 mg, 562 μmol) 및 Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.91 mmol)을 첨가하고, Ar(g)을 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시킨 후에, 90°C에서 68시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH_2Cl_2 로 희석시키고, 구조토를 통해 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 재용해시키고, 유기물질을 물로 세척하고, 수성상을 CH_2Cl_2 로 재세척하였다. 합친 유기물질을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 상기 조물질을, 상이한 양의 출발 물질 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (1.1 g, 3.97 mmol), 5-브로모피리딘-2-카르보알데히드 (738 mg, 3.97 mmol), 무수 디옥산 (51 mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 238 μmol), X-Phos (227 mg, 476 μmol) 및 Cs_2CO_3 (2.456 g, 7.54 mmol)을 사용하고, 반응물을 90°C에서 45시간 동안 가열한 것을 제외하고는 또다른 동일한 반응으로부터의 조물질과 합쳤다. 합친 조물질을 속성 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH 50:1-15:1)로 정제하고, 잔류물을 EtOAc/헵탄으로 연화처리하여 1.293 g (39%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ 10.33 (s, 1 H), 9.86 (m, 1H), 9.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.32 (dd, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H); MS (ES) m/z 383 (M+1).

<348>

<349>

실시예 12-29

<350>

실시예를 하기 절차에 따라 제조하였다:

<351>

5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-카르보알데히드 (실시예 11에서 수득됨) (50 mg, 130.8 μmol)를 딥 웰 플레이트(deep well plate)에 첨가하였다. 각각의 아민 (다시 각각의 실시예에 대해 나타냄) (1.5 당량)을 그의 상응하는 웰에 첨가하였다. 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (대략 2-3 당량)에 이어 NMP (500 μL)를 각각의 웰에 첨가하였다. 반응물을 21°C에서 70시간 동안 교반하고, 이들을 또다른 딥 웰 플레이트에 옮긴 후에, NMP (300 μL)로 희석시키고 정제용 크로마토그래피로 정제하였다.

<352>

수율은 정제용 크로마토그래피 후에 남아있는 염 및 용매로 인해 근사치이고; 특히 수율 100%는 언급된 최종 화합물 이외에도 샘플 중의 염 또는 용매의 존재를 나타낸다.

<353>

정제용 크로마토그래피를 오토샘플러 결합된 자동 분획 수집기 (워터스 2767), 구배 펌프 (워터스 2525), 재생 펌프 (워터스 600), 구성 펌프 (워터스 515), 워터스 액티브 스플리터(Waters Active Splitter), 컬럼 스위치 (워터스 CF0), PDA (워터스 2996) 및 워터스 ZQ 질량 분광계를 장착한 워터스 프랙션리닉스 시스템(Waters FractionLynx system)에서 수행하였다. 컬럼; XBridge™ Prep C8 5 μm OBD™ 19×100 mm, 가드(guard) 컬럼; XTerra® Prep MS C8 10 μm 19×10 mm 카트리지. 100% A (밀리큐 워터 중 95% 0.1M NH_4OAc , 및 5% MeCN) 내지 100% B (100% MeCN)의 구배를 유속 25 ml/분에서 LC-분리를 위해 적용하였다. PDA를 210-350 nm에서 스캐닝하였다. ZQ 질량 분광계를 양성 모드 ESI로 수행하였다. 모세관 전압은 3kV였고, 콘 전압은 30V였다. 촉발, UV 및 MS 신호를 혼합하여 분획 수집을 측정하였다.

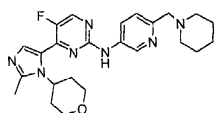
<354>

순도 분석을 PDA (워터스 2996) 및 워터스 ZQ 질량 분광계 워터 악퀴티 시스템에서 수행하였다. 컬럼; 악퀴티 UPLC™ BEH C₈ 1.7 μm 2.1×50 mm. 컬럼 온도를 65°C로 설정하였다. 100% A (A: 밀리큐 워터 중 95% 0.01M NH_4OAc , 및 5% MeCN) 내지 100% B (밀리큐 워터 중 5% 0.01M NH_4OAc , 및 95% MeCN)의 선형 2분 구배를 유속 1.2 ml/분에서 LC-분리를 위해 적용하였다. PDA를 210-350 nm로부터 스캐닝하고, 254 nm를 순도 측정을 위해 추출하였다. ZQ 질량 분광계를 양성/음성 스위칭 모드의 ESI로 수행하였다. 모세관 전압은 3kV였고, 콘 전압은 30V였다.

<355>

실시예 12

<356> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민



<357>

<358> 아민: 피페리딘;

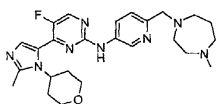
<359> 수율 (%): Ret. T (분): 0.66

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.35 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H); m/z 452 (M+1).

<360>

<361> 실시예 13

<362> 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<363>

<364> 아민: 1-메틸-1,4-디아제판

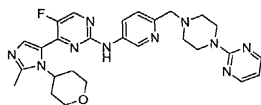
<365> 수율 (%): 37; Ret. T (분): 0.62

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.56 (m, 2 H, DMSO에 의해 부분적으로 가려짐), 2.24 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.67 - 1.80 (m, 4 H); m/z 481 (M+1).

<366>

<367> 실시예 14

<368> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-{6-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)메틸]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민



<369>

<370> 아민: 2-피페라진-1-일피리미딘

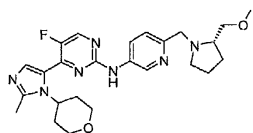
<371> 수율 (%): 60; Ret. T (분): 0.82

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.35 (d, 2 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 6.61 (t, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.47 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H); m/z 531 (M+1).

<372>

<373> 실시예 15

<374> 5-플루오로-N-(6-{[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]메틸}피리딘-3-일)-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



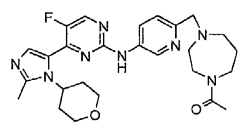
아민: (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘

수율 (%): 100; Ret. T (분): 0.70

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.06 (d, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (d, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.06 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.14 - 2.26 (m, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H); m/z 482 (M+1).

실시예 16

N-{6-[(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



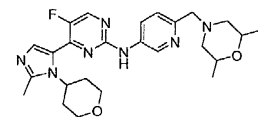
아민: 1-(1,4-디아제판-1-일)에타논:

수율 (%): 61; Ret. T (분): 0.68

m/z 509 (M+1).

실시예 17

N-{6-[(2,6-디메틸모르폴린-4-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



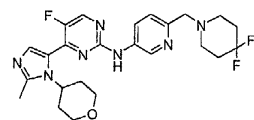
아민: 2,6-디메틸모르폴린

수율 (%): 100; Ret. T(분): 0.81

m/z 482 (M+1).

실시예 18

N-{6-[(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



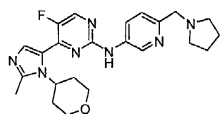
아민: 4,4-디플루오로피페리딘

수율 (%): 77; Ret. T (분): 0.90

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.34 - 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.91 - 2.00 (m, 4 H), 1.76 (m, 2 H); m/z 488 (M+1).

<397> 실시예 19

<398> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민



<399>

<400> 아민: 피롤리딘

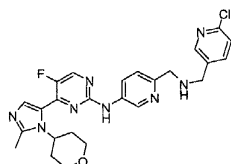
<401> 수율 (%): 55; Ret. T (분): 0.61

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.46 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.69 (m, 4 H); *m/z* 438 (M+1).

<402>

<403> 실시예 20

<404> N-[6-({[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<405>

<406> 아민: (6-클로로피리딘-3-일)메탄아민

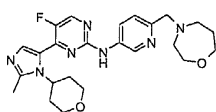
<407> 수율 (%) 50; Ret T (분): 0.79

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.06 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); *m/z* 509 (M+1).

<408>

<409> 실시예 21

<410> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[6-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민



<411>

<412> 아민: 1,4-옥사제판

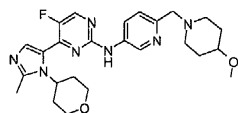
<413> 수율 (%): 39; Ret T (분): 0.68

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.34 - 7.38 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.68 - 3.71 (m, 4 H), 3.60 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.74 - 1.83 (m, 4 H); *m/z* 468 (M+1).

<414>

<415> 실시예 22

<416> 5-플루오로-N-{6-[(4-메톡시피페리딘-1-일)메틸]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<417>

<418>

아민: 4-메톡시피페리딘

<419>

수율 (%): 76; Ret. T (분): 0.68

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.09 - 2.21 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H); *m/z* 482 (M+1).

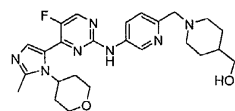
<420>

<421>

실시예 23

<422>

(1-{[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}피페리딘-3-일)메탄올



<423>

<424>

아민: 3-피페리딜메탄올

<425>

수율 (%): 60; Ret. T (분): 0.62

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.36 (t, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.49 (dd, 2 H), 3.15 - 3.27 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.70 - 2.72 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.76 (m, 2 H), 1.57 - 1.70 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H), 0.88 (m, 1 H); *m/z* 482 (M+1).

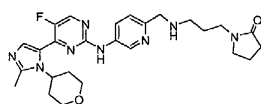
<426>

<427>

실시예 24

<428>

1-[3-({[5-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피리딘-2-일]메틸}아미노)프로필]피롤리딘-2-온



<429>

<430>

아민: 1-(3-아미노프로필)피롤리딘-2-온

<431>

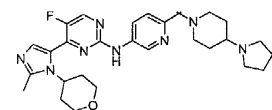
수율 (%): 72; Ret. T (분): 0.61 *m/z* 509 (M+1).

<432>

실시예 25

<433>

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-{6-[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸}피리딘-3-일}피리미딘-2-아민



<434>

<435>

아민: 4-피롤리딘-1-일피페리딘

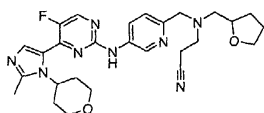
<436> 수율 (%) : 53; Ret. T (분) : 0.64

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.45 (br. s., 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.92 - 2.03 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H), 1.65 (br. s., 4 H), 1.39 (m, 2 H); *m/z* 521 (M+1).

<437>

<438> 실시예 26

<439> 3-([5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-2-일)메틸(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]프로판니트릴



<440>

<441> 아민 : 3-(옥솔란-2-일메틸아미노)프로판니트릴

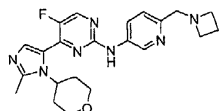
<442> 수율 (%) : 64; Ret. T (분) : 0.86

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.84 (m, 3 H), 3.68 - 3.75 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76 - 2.88 (m, 2 H), 2.64 - 2.68 (m, 2 H), 2.56 - 2.58 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 4 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H); *m/z* 521 (M+1).

<443>

<444> 실시예 27

<445> N-[6-(아제티딘-1-일메틸)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



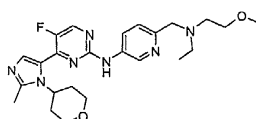
<446>

<447> 아민 : 아제티딘

<448> 수율 (%) : 44; Ret. T (분) : 0.59 *m/z* 424 (M+1).

<449> 실시예 28

<450> N-(6-([에틸(2-메톡시에틸)아미노]메틸)피리딘-3-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<451>

<452> 아민 : N-(2-메톡시에틸)에탄아민

<453> 수율 (%) : 46; Ret. T (분) : 0.71

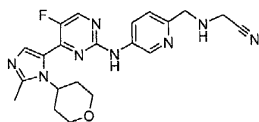
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.08 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H); *m/z* 470 (M+1).

<454>

<455> 실시예 29

<456> ([5-(5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일)아미노]피리딘-

2-일]메틸}아미노)아세토니트릴



<457>

<458>

아민: 2-아미노아세토니트릴

<459>

수율(%): 42; Ret. T(분): 0.67

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.31 – 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 – 3.83 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); *m/z* 423 (M+1).

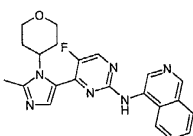
<460>

<461>

실시예 30

<462>

{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-이소퀴놀린-4-일-아민



<463>

<464>

표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 7에서 수득됨) (50 mg, 0.18 mmol) 및 4-브로모-이소퀴놀린 (37 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (11 mg, 15%)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.41 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 4.96 (m, 1 H) 3.63 (m, 2 H) 2.64 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.14-2.04 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 405 (M+1).

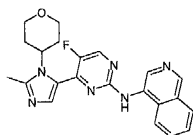
<465>

<466>

실시예 31

<467>

{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-피리딘-4-일-아민



<468>

<469>

표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 7에서 수득됨) (50 mg, 0.18 mmol) 및 4-브로모피리딘 (35 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (29 mg, 45%)을 수득하고, 이것을 이후 일반적인 방법 A에 정의된 바와 같이 히드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.44 (m, 2 H) 8.38 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.66 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 5.10 (m, 1 H) 4.07 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.50 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 355 (M+1).

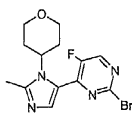
<470>

<471>

실시예 32

<472>

2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘



<473>

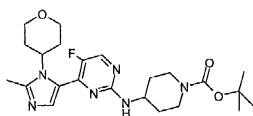
<474> 트리메틸실릴 브로마이드 (6.4 mL, 49 mmol)를 CH_2Br_2 (60 mL) 중 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (1.5 g, 5.4 mmol)에 아르곤 분위기 하에 적가한 다음, t-부틸리트 (12 mL, 100 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에, 포화 NaHCO_3 (aq): H_2O (1:1, 100 mL) 및 CH_2Cl_2 (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 추출하고, 수성상을 CH_2Cl_2 (2×50 mL)로 세척하였다. 유기상을 합치고 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시켜 표제 생성물 (1.48 g, 80%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.44 (d, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 5.42 - 5.52 (m, 1 H) 4.18 (dd, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.35 - 2.49 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 341/343 ($M+1$).

<475>

<476> 실시예 33

<477> tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트



<478>

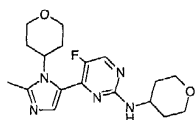
<479> 표제 화합물은 일반적인 방법 B에 따라 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘 (실시예 32에서 수득됨) (900 mg, 2.64 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (1.1 g, 5.7 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (560 mg, 46%)을 수득함으로써 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.07 - 5.20 (m, 1 H) 4.98 (d, 1 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.85 - 4.10 (m, 3 H) 3.41 - 3.50 (m, 2 H) 2.89 (t, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40 - 2.55 (m, 2 H) 1.99 - 2.08 (m, 2 H) 1.85 - 1.92 (m, 7 H) 1.46 (s, 9 H) 1.38 - 1.44 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 461 ($M+1$).

<480>

<481> 실시예 34

<482> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민



<483>

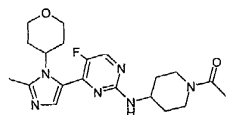
<484> 표제 화합물은 일반적인 방법 B에 따라 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘 (실시예 32에서 수득됨) (40 mg, 0.117 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-아민 히드로클로라이드 (32 mg, 0.234 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (25 mg, 59%)을 수득함으로써 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 5.04 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97 - 4.04 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 4 H) 2.61 - 2.67 (m, 3 H) 2.41 - 2.56 (m, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 1.90 (dd, 2 H) 1.49 - 1.65 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 362 ($M+1$).

<485>

<486> 실시예 35

<487> N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<488>

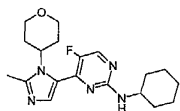
<489> 표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-

1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (54 mg, 0.117 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (8.5 μ l, 0.117 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (38 mg, 81%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 4.99 - 5.15 (m, 2 H) 4.48 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.93 - 4.05 (m, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.45 (t, 2 H) 3.12 - 3.23 (m, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.42 - 2.55 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 1.84 - 1.91 (m, 2 H) 1.35 - 1.51 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 403 (M+1).

실시예 36

N-시클로헥실-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

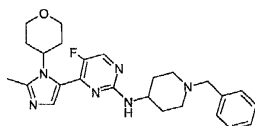


표제 화합물은 일반적인 방법 B에 따라 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘 (실시예 32에서 수득됨) (40 mg, 0.117 mmol) 및 시클로헥실아민 (27 μ l, 0.24 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (28 mg, 67%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.20 - 5.33 (m, 1 H) 5.03 - 5.12 (m, 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37 - 2.51 (m, 2 H) 1.99 - 2.07 (m, 2 H) 1.88 - 1.96 (m, 2 H) 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.58 - 1.68 (m, 1 H) 1.15 - 1.40 (m, 5 H); MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

실시예 37

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

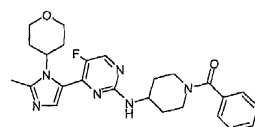


표제 화합물은 일반적인 방법 B에 따라 2-브로모-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘 (실시예 32에서 수득됨) (40 mg, 0.117 mmol) 및 1-벤질피페리딘-4-아민 (50 μ l, 0.25 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (30 mg, 57%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 5 H) 5.16 - 5.28 (m, 1 H) 5.01 (d, 1 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.70 - 3.86 (m, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 2.87 (d, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37 - 2.53 (m, 2 H) 2.16 (br. s., 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.53 - 1.68 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 451 (M+1).

실시예 38

N-(1-벤조일피페리딘-4-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (11.5 μ l, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (26 mg, 57%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 5 H)
5.04 - 5.17 (m, 2 H) 4.61 (br. s., 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.98 - 4.10 (m, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H)
3.40 - 3.53 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.42 - 2.56 (m, 2 H) 2.17 (br. s., 2 H)
1.88 (dd, 2 H) 1.37 - 1.62 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 465 (M+1).

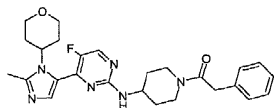
<505>

<506>

실시예 39

<507>

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민



<508>

<509>

표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 페닐아세틸 클로라이드 (13 μl, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (27 mg, 58%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.19 - 7.39 (m, 5 H) 4.93 - 5.03 (m, 1 H) 4.51 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.80 - 4.01 (m, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 3.44 (t, 2 H)
3.03 - 3.18 (m, 1 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 2 H) 1.83 - 2.12 (m, 4 H) 1.33 - 1.49 (m, 1 H) 1.07 - 1.21 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 479 (M+1).

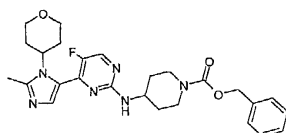
<510>

<511>

실시예 40

<512>

벤질 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트



<513>

<514>

표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 벤질 클로로포르메이트 (14 μl, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (21 mg, 43%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H)
4.98 - 5.20 (m, 4 H) 4.14 (dd, 4 H) 3.86 - 4.02 (m, 1 H) 3.38 - 3.54 (m, 2 H) 2.90 - 3.12 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.42 - 2.55 (m, 2 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.45 (d, 2 H); MS (ESI) *m/z* 495 (M+1).

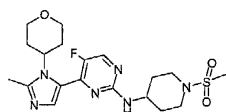
<515>

<516>

실시예 41

<517>

5-플루오로-N-[1-(메틸sul포닐)피페리딘-4-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<518>

<519>

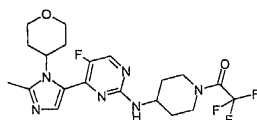
표제 화합물은 일반적인 방법 D에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 메탄sul포닐 클로라이드 (8 μl, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (20 mg, 47%)을 수득함으로써

제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 5.02 - 5.13 (m, 2 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 2 H) 2.86 - 2.96 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.44 - 2.57 (m, 2 H) 2.12 - 2.22 (m, 2 H) 1.88 (dd, 2 H) 1.60 - 1.73 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 439 ($M+1$).

실시예 42

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민

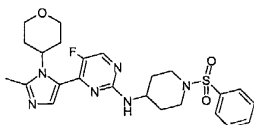


표제 화합물은 실시예 41 (10 mg, 22%)로부터의 부산물로서 분리되었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.20 (d, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 4.98 - 5.13 (m, 2 H) 4.45 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97 - 4.12 (m, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.46 - 2.59 (m, 2 H) 2.15 - 2.25 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.48 - 1.62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457 ($M+1$).

실시예 43

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]-N-[1-(페닐설포닐)피페리딘-4-일]피리미딘-2-아민

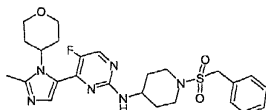


표제 화합물은 일반적인 방법 D에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 벤젠설포닐 클로라이드 (12.5 μl , 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (35 mg, 71%)을 수득함으로써 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (d, 1 H) 7.72 - 7.81 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.56 (t, 2 H) 7.50 (d, 2 H) 4.98 - 5.09 (m, 2 H) 3.94 (d, 2 H) 3.63 - 3.77 (m, 3 H) 3.34 (t, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.45 - 2.55 (m, 2 H) 2.33 - 2.44 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 1.58 - 1.72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 501 ($M+1$).

실시예 44

N-[1-(벤질설포닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



표제 화합물은 일반적인 방법 D에 따라 tert-부틸 4-({5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (실시예 33에서 수득됨) (45 mg, 0.1 mmol) 및 페닐메탄설포닐 클로라이드 (19 mg, 0.1 mmol)를 사용하여 표제 화합물 (28 mg, 56%)을 수득함으로써 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 5 H) 5.00 - 5.13 (m, 1 H) 4.93 (d, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.73 - 3.87 (m, 1 H) 3.61 (d, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 1.95 - 2.05 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 1.39 - 1.52 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 515 (M+1).

<535>

<536> 제약 제제

<537>

본 발명의 한 측면에 따라, 본질적으로 순수하고 단리된 형태의 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 제약 제제가 제공된다.

<538>

본 발명에 따라 사용된 제제는, 예를 들어 정제, 환제, 시럽제, 산제, 과립제 또는 캡슐제로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 유제로서 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 비롯한) 비경구 투여에 적합한 형태, 연고제, 패치제 또는 크림제로서 국소 투여에 적합한 형태, 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태, 및 제강 또는 골강 내 국부 투여에 적합한 형태일 수 있다.

<539>

상기 제제는 예를 들어 정제로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액제 또는 현탁액제로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있다. 일반적으로 상기 제제는 제약상 담체 또는 희석제를 사용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

<540>

인간을 비롯한 포유동물의 치료에 있어서 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염의 적합한 1일 투여량은 경구 투여시에는 체중 1 kg 당 대략 0.01 내지 250 mg이고, 비경구 투여시에는 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 250 mg이다. 활성 성분의 전형적인 1일 투여량은 광범위한 범위 내에서 달라지며, 이것은 관련 징후, 투여 경로, 환자의 연령, 체중 및 성별과 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이고, 의사가 결정할 수 있다.

<541>

본질적으로 순수하고 단리된 형태의 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이 그 자체로 사용될 수도 있지만, 일반적으로는 활성 성분을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 불활성 담체와 함께 포함하는 제약 제제의 형태로 투여될 것이다. 투여 방식에 따라, 제약 제제는 0.05 내지 99%w (중량%), 예를 들어 0.10 내지 50%w의 활성 성분을 포함할 수 있으며, 여기서의 모든 중량 백분율(%)은 전체 조성물을 기준으로 한다.

<542>

희석제 또는 담체로는 물, 수성 폴리(에틸렌 글리콜), 탄산마그네슘, 스테아레르산 마그네슘, 활석, 당 (예컨대 락토스), 펙틴, 텍스트린, 전분, 트라카칸트, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 또는 코코아 버터 등이 있다.

<543>

본 발명의 제제는 정제 또는 주사가 가능한 용액제와 같은 단위 투여 형태일 수 있다. 정제는 봉해제를 추가로 포함할 수도 있고/있거나 코팅 (예를 들어 장용성 코팅 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 코팅제로의 코팅)될 수도 있다.

<544>

본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 불활성 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 제제의 제조 방법을 추가로 제공한다.

<545>

본 발명의 제약 제제의 예는 상기 정의한 바와 같은 유리 염기로서의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 및 멸균수, 및 필요에 따라서는 최종 제제의 대략의 pH를 약 4 내지 6, 특히 약 pH 5로 만들기 위한 수산화나트륨 (염기) 또는 염산 (산), 및 임의로는 용해를 돕는 계면활성제를 포함하는 주사용 용액제이다. 적합한 염기는 수산화나트륨이다. 적합한 산은 염산이다.

<546>

본 발명에 따라 유용한 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 충분히 염기성인 산부가 염, 예를 들어 무기산 또는 유기산과의 산부가염이다. 추가로, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염, 또는 생리학상 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와 의 염이다.

<547>

의학적 용도

<548>

본 발명에 정의된 화학식 I의 화합물이 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK3)을 억제하는데 매우 적합한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 글리코겐 신타제 키나제-3 활성과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 유용할 것으로 기대되며, 즉 상기 화합물을 사용하여 상기와 같은 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯

한 포유동물에서 GSK3의 억제 효과를 생성할 수 있다.

- <549> GSK3은 중추 및 말초 신경계 및 다른 조직에서 고도로 발현된다. 따라서, 본 발명의 화합물이 중추 및 말초 신경계에서의 글리코젠 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 매우 적합할 것으로 기대된다. 특히, 본 발명의 화합물은 인지 장애 및 전-정신착란 상태(predemented state)와 연관된 상태, 특히 치매, 알츠하이머병 (AD), 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 및 비치매성 인지 손상 (CIND), 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 질환, 전두측두엽성 치매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성 (CBD), 외상성 뇌 손상 (TBI) 및 권투선수 치매의 예방 및/또는 치료에 적합한 것으로 기대된다.
- <550> 본 발명의 한 실시양태는 알츠하이머병의 예방 및/또는 치료, 특히 알츠하이머병의 질환 진행의 지연에서의 사용과 관련된다.
- <551> 기타 상태는 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야콥병 및 프리온 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <552> 기타 상태는 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 및 정동 장애로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 정동 장애는 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애; 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD); 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애; 및 기분부전증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <553> 기타 상태는 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <554> 본 발명의 한 실시양태는 포유동물에서의 골-관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <555> 본 발명의 한 측면은 골다공증을 치료하기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <556> 본 발명의 한 측면은 포유동물에서 골 형성을 증가시키고 촉진하기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <557> 본 발명의 한 측면은 포유동물에서 골 무기질 밀도를 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <558> 본 발명의 또다른 측면은 포유동물에서 골절 속도를 감소시키고/시키거나 골절 치유 속도를 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <559> 본 발명의 또다른 측면은 포유동물에서 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <560> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골-관련 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골-관련 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.
- <561> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골다공증의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골다공증의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.
- <562> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골 형성을 증가시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 형성을 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- <563> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골 무기질 밀도를 증가시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- <564> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골절 발생률을 감소시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것

이다.

- <565> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골절 치유를 향상시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 치유를 향상시키는 방법에 관한 것이다.
- <566> 본 발명의 또다른 측면은 상기 포유동물이 인간인 상기 방법에 관한 것이다.
- <567> 본 발명의 또다른 측면은 상기 포유동물이 수의학적 동물, 바람직하게는, 이에 제한되지 않지만, 대형 동물, 예컨대 이에 제한되지 않지만 말, 낙타, 단봉 낙타인 상기 방법에 관한 것이다.
- <568> GSK3 억제제, 즉 상기 정의된 화학식 I의 화합물은 1차 및 2차 골다공증 (여기서 용어 골다공증에 포함된 1차 골다공증은 폐경 후 골다공증, 및 남성 및 여성 둘다에서의 노인성 골다공증을 포함하고, 2차 골다공증은 코르티손 유도성 골다공증, 및 임의의 기타 유형의 유도성 2차 골다공증을 포함함)에서 사용된다. 이것 이외에도, 이들 GSK3 억제제는 또한 골수종의 치료에서도 사용될 수 있다. 이들 GSK3 억제제는 상기 상태를 치료하기 위해 상이한 제제 투여섭생으로 국부적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다.
- <569> 골 형성의 촉진 및 증가는 포유동물에서 골절 발생률의 감소, 골절 속도의 감소 및/또는 골절 치유 속도의 증가, 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성의 증가에 적합한 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 의해 이루어진다.
- <570> 새로운 골 형성을 촉진하고 증가시키기 위한 사용은 수술과 연관될 수 있다. 이러한 본 발명의 화합물은 수술 동안 사용될 수 있고, 이때 치료 외과의는 적절한 제형의 본 발명의 화합물을 결손 골 및/또는 체강 내에 국부적으로 사용할 것이다. 예를 들어 뼈는 부서질 수 있고, 이때 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 본 발명의 화합물을 개방성 골절의 회복 동안 골절 내에서 또는 골절 근처에서 사용할 것이다. 일부 예에서, 뼈 조각이 분실될 수 있고 (예를 들어, 종양 제거 또는 심각한 사상사고 후), 이때 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 본 발명의 화합물을 구조적 뼈 수술 부위 근처에서 사용할 것이다.
- <571> 본 발명은 또한 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료용 의약의 제조에 있어서의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <572> 본 발명은 또한 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.
- <573> 특정 질환의 치료적 또는 예방적 처치를 위해 요구되는 투여량은 치료되는 숙주, 투여 경로 및 치료되는 질병의 경증도에 따라 반드시 달라질 것이다.
- <574> 수의학적 용도를 위해, 상이한 양의 성분, 투여 형태 및 의약의 투여량은 달라질 수 있고, 예를 들어 치료되는 동물의 개별 요건과 같은 다양한 인자에 의존적일 것이다.
- <575> 본 명세서의 내용에서, 용어 "요법"은 또한 달리 특정하여 언급하지 않는 한은 "예방"까지도 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료상"도 이와 같이 해석되어야 한다.
- <576> 본 명세서의 내용에서, 용어 "장애"는 또한 달리 특정하여 언급하지 않는 한 "상태"까지도 포함한다.
- <577> **약리**
- <578> **섬광 근접(Scintillation Proximity) GSK3 β 검정에서의 ATP 경쟁 측정**
- <579> GSK3 β 섬광 근접 검정
- <580> 경쟁 실험은 투명한 바닥의 미량역가 플레이트 (왈락(Wallac), 핀란드)에서 10가지 상이한 농도의 억제제를 사용하여 2벌로 수행하였다. 바이오티닐화된 펩티드 기질인 바이오틴-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (룬트 소재의 아스트라제네카(AstraZeneca))를 1 mU 재조합 인간 GSK3 β (영국 소재의 던디 유니버시티(Dundee University)), 12 mM 모르폴린프로판술포산 (MOPS)(pH 7.0), 0.3 mM EDTA, 0.01 % β -머캅토에탄올, 0.004% Brij 35 (천연 세정제), 0.5% 글리세롤 및 0.5 μ g BSA/25 μ l를 함유하는 검정 완충제 중에 1 μ M의 최종 농도로 첨가하였다. 0.04 μ Ci [γ -³³P]ATP (영국 소재의 아머삼(Amersham)) 및 비-표지 ATP를 최종 농도 1 μ M 및 25 μ l의 검정 부피로 첨가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 20분 동안 인큐베이

션한 후에, 5 mM EDTA, 50 μ M ATP, 0.1% 트리톤(Triton) X-100 및 스트렙타비딘 코팅된 섬광 근접 검정 (SPA) 비드 (영국 소재의 아머샴) 0.25 mg을 함유하는 정지 용액 25 μ l를 첨가하여 각각의 반응을 종결시켰다. 6시간 후에, 액체 섬광 계수기 (1450 마이크로베타 트릴룩스(1450 MicroBeta Trilux), 월락)에서 방사능을 측정 하였다. 미국 소재의 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 사용한 비-선형 회귀법으로 억제 곡선을 분석하였다. GSK3 β 에 대한 ATP의 K_m 값은 다양한 화합물의 억제 상수 (K_i)를 계산하는데 사용되며, 그 값은 20 μ M이었다.

<581> 하기하는 약어를 사용하였다:

<582> MOPS 모르폴린프로판술포산

<583> EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산

<584> BSA 소 혈청 알부민

<585> ATP 아데노신 트리포스페이트

<586> SPA 섬광 근접 검정

<587> GSK3 글리코젠 신타제 키나제 3

<588> **결과**

<589> 본 발명의 화합물에 대한 전형적인 K_i 값은 약 0.001 내지 약 10,000 nM이다. K_i 에 대한 다른 값은 약 0.001 내지 약 1000 nM이다. K_i 에 대한 또다른 값은 약 0.001 nM 내지 약 300 nM이다.

표 1

검정으로부터의 표본 결과

실시에 번호	K_i (nM)	실시에 번호	K_i (nM)
1	220	25	210
2	49	26	75
3	530	27	330
4	2600	28	280
5	28	29	48
6	1100	30	200
10	64	31	39
12	260	33	210
13	290	34	87
14	10	35	120
15	1300	36	16
16	75	37	140
17	760	38	57
18	42	39	36
19	210	40	31
20	37	41	120
21	79	42	91
22	150	43	53
23	170	44	80
24	230		

<590>