(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0081617
(43) 공개일자 2020년07월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/5355 (2006.01) *A61K 31/537* (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01) *G01N 33/573* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0170985
(22) 출원일자 2018년12월27일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
가천대학교 산학협력단
경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
(72) 발명자
김미현
인천광역시 연수구 함박뫼로 191
최한석
서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 14 항

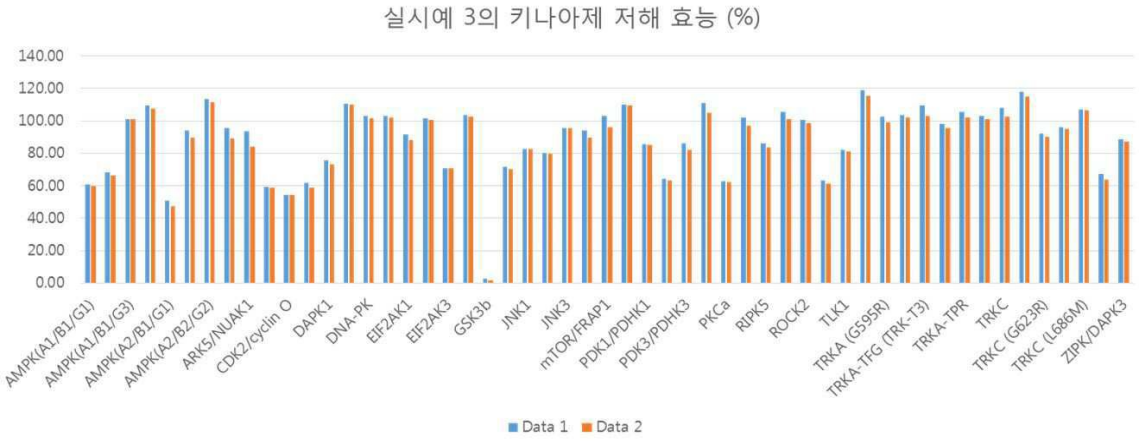
(54) 발명의 명칭 **신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 제조방법 및 이의 용도**

(57) 요 약

신규 GSK3 저해 화합물, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 GSK3 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로,

본 발명의 GSK-3β 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 GSK-3β에 대한 선택적 억제 활성이 우수하므로, GSK-3 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/5355 (2013.01)
A61K 31/537 (2013.01)
C07D 413/08 (2013.01)
C12N 5/0068 (2013.01)
G01N 33/573 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
C12N 2501/727 (2013.01)
G01N 2333/912 (2013.01)

(72) 발명자
이상윤
인천광역시 남동구 성말로53번길 55-5 104동 501호 (구월동,한솔리치빌)

김선여
인천광역시 연수구 함박뫼로 191

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711060573
부처명 미래부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 이공분야기초연구사업
연구과제명 분자 빅 데이터를 활용한 신규 신경 보호 활성 물질의 다약리 구조 활성 연구
기 여 율 50/100
주관기관 가천대학교
연구기간 2017.11.01 ~ 2022.10.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711056056
부처명 미래부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 바이오.의료기술개발
연구과제명 효율적인 전분화능 줄기세포의 배양기술개발
기 여 율 50/100
주관기관 울산대학교
연구기간 2017.04.01 ~ 2020.03.31

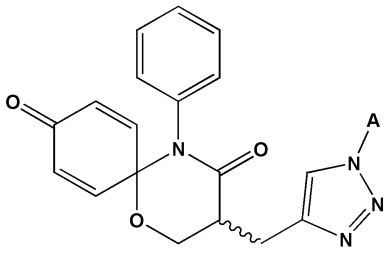
명 세 서

청구범위

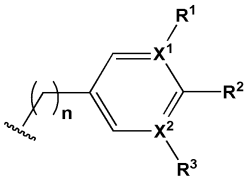
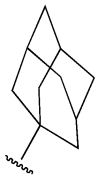
청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



(상기 화학식 I에서,

A는  또는  이고;

상기 X^1 및 X^2는 독립적으로 탄소 또는 질소 원자이고;

상기 R^1, R^2 및 R^3는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_{6-10}의 아릴 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고; 및

상기 n은 0 내지 2의 정수이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1, R^2 및 R^3는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의

직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고; 및

상기 n은 0 또는 1의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R^1 및 R^3는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이고,

상기 R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고, 상기 X^1 및 X^2가 모두 동시에 탄소 원자일 때 R^1, R^2 및 R^3 중 어느 하나는 -H가 아니고; 및

상기 n은 0의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

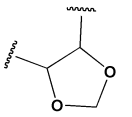
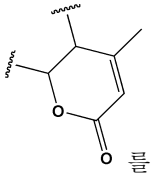
청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R^1은 -H, 벤질, 또는 $-OCH_3$ 이고,

상기 R^2는 -H, -F, -Br, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-S(=O)_2CF_3$, 또는 $-NHC(=O)CH_3$ 이고,

상기 R^3는 -H, -Cl, -CN, 또는 $-OCH_3$ 이거나,

상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어  또는  를 형성하고;

상기 X^1 및 X^2가 모두 동시에 탄소 원자일 때 R^1, R^2 및 R^3 중 어느 하나는 -H가 아니고; 및

상기 n은 0의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 I로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

(1) 5-페닐-3-((1-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(2) 3-((1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(3) 3-((1-(3-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(4) 3-((1-(4-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(5) 5-페닐-3-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(6)
3-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조나이트릴;

(7) 3-((1-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(8) 3-((1-(4-(메틸티오)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(9) 3-((1-(3-벤질페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(10) 5-페닐-3-((1-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(11) N-(4-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)아세트아미드;

(12) 3-((1-(3,5-디메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(13) 3-((1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(14) 3-((1-(벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(15) 3-((1-(4-메틸-2-옥소-2H-크로멘-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(16) 3-((1-((3R,5S)-아다만탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(17) 3-((1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온; 및

(18) 5-페닐-3-((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화학식 I로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

(1) 5-페닐-3-((1-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(2) 3-((1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(3) 3-((1-(3-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(4) 3-((1-(4-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(5) 5-페닐-3-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(6)
3-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조나이트릴;

(8) 3-((1-(4-(메틸티오)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(9) 3-((1-(3-벤질페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(10) 5-페닐-3-((1-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(11) N-(4-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)아세트아미드;

(12) 3-((1-(3,5-디메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(13) 3-((1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

(14) 3-((1-(벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데

카-7,10-디엔-4,9-디온;

(15) 3-((1-(4-메틸-2-옥소-2H-크로멘-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온; 및

(16) 3-((1-((3R,5S)-아다만탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온.

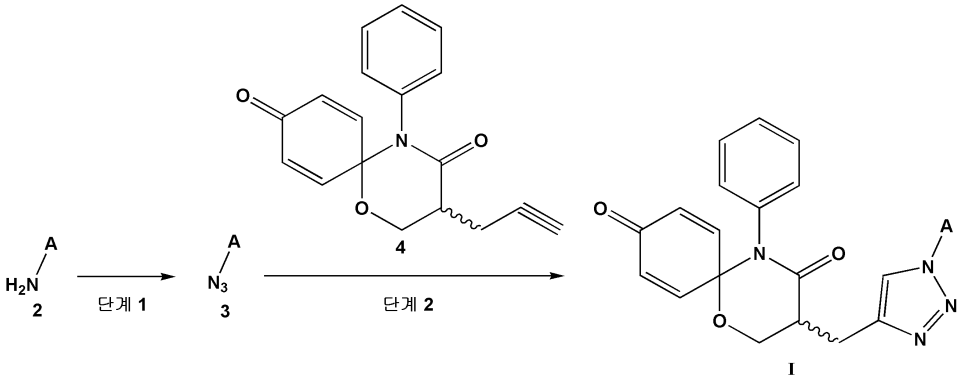
청구항 7

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 를 포함하는, 제1항의 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

A는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같다).

청구항 8

제1항의 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 질환은 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3)의 과발현으로 인하여 발병하는 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 화합물은 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3)의 발현을 억제함으로써 상기 질환을 예방 또는 치료하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 질환은 당뇨병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 투사형 뇌염(pugilistic encephalitis), 피크 병, 피질기저핵 퇴행, 전두측두엽 치매, 헌팅턴병, AIDS 연관 치매, 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 뇌졸중, 간질, 우울증, 정신분열증, 양극성 장애, 탈모, 비만, 심장혈관 죽상경화증, 고혈압, 다낭성 난소 증후군, X 증후군(syndrome X), 허혈, 외상성 뇌손상, 암, 백혈구 감소증, 다운증후군, 루이체 질환, 과다증식성 질환 및 면역결핍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항의 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 13

제1항의 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 진단용 조성물.

청구항 14

제1항의 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 처리 성분으로 하는 세포 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 신규 GSK3 저해 화합물, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 GSK3 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 글리코겐 합성효소 키나아제(GSK-3)는 α 및 β 동종형을 포함하는 세린/트레오닌 단백질 키나아제로, 이들 동종형은 별개의 유전자들에 의해 각각 암호화된다(비특허문헌 1, 2).

[0005] 트레오닌/세린 키나아제 GSK-3은 각종 수용체-연결된 신호 경로들에서 중추적인 역할을 수행한다(비특허문헌 3).

[0006] 이 경로들 내에서의 지질 대사 및 인슐린, 성장인자 이상조절은 몇몇 인간에 만연한 질환들, 예로서 II 형 당뇨병(비특허문헌 4), 알츠하이머병(비특허문헌 5), 조울성 질환 및 신경퇴행성 질환들과 같은 중추신경계(CNS) 질환 및 만성 염증성 증상(비특허문헌 6)의 발생에 있어 결정적인 경우로 여겨진다. 이 질병들은 GSK-3이 어떤 역할을 하는 특정 세포 신호 경로들의 비정상적 작동에 의해 유발되거나, 또는 그러한 비정상적 작동을 일으킬 수 있다.

[0008] GSK-3은 인산화 작용을 하여 다수의 조절 단백질들의 활성을 조정하는 것으로 밝혀졌다. 이들 단백질들은 글리코겐 합성에 필요한 속도 제한 효소인 글리코겐 합성효소, 미세소관 연관 단백질 Tau, 유전자 전사 인자 β-카테닌, 번역 개시 인자 e1F2B, 및 ATP 시트레이트 리아제, 액신(axin), 열충격인자-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, 및 CEPBa를 포함한다. 이들 각종 단백질 타겟들은 세포 대사, 증식, 분화 및 발생의 여러 측면에서 GSK-3와 관련된다.

[0009] 즉, GSK-3의 저해가 인슐린 모방, tau 탈인산화 및 아밀로이드(amyloid) 가공 또는 전사적 조정 각각을 통해 해결되지 않는 질환들(비특허문헌 7)의 치료를 위한 신규한 의약적 실체를 개발하기 위한 실용 가능한 전략을 제시하는 것으로 보인다.

[0010] GSK-3의 억제가 배아 줄기세포 (ESC)의 뉴런 분화를 유발하고 인간 및 마우스 ESC의 재생 및 이들의 다능성 유지를 돕는다는 것이 보고되었고, 이는 GSK-3의 억제제를 재생 의학에 적용할 수 있음을 시사한다 (비특허문헌 8).

[0012] 현재까지 제안된 GSK-3 저해제의 종류는 그 결합 부위와 방식에 따라서 7가지로 분류할 수 있으며, 기질인 ATP와의 경쟁 여부에 따라 3가지로 분류할 수 있다. 이 두 기준을 적용하여 기존 GSK-3 저해제는 'AR-A014418', 'Hepes', 'GS-2', 'VP0.7' 등의 25가지 저해제 타입으로 분류할 수 있다.

[0013] 이를 다시 용도별로 분류하면 '9-ING-41'처럼 항암제로 임상시험 하거나, 'NP031112' 나 'Lithium'처럼 알츠하이머나 퇴행성 뇌질환 혹은 양극성 장애 등 뇌신경 질환에 임상시험을 시도하였다.

[0015] 현재까지 임상 허가에 성공한 GSK3 저해제는 없지만,

[0016] 그 조절 기전과 결합 부위 적합성을 고려하면 지질 대사 및 인슐린 등 대사이상, 성장인자 이상, 중추신경계(CNS) 질환, 만성 염증성 질환 및 항암제로 그 개발이 필요한 상황이다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0018] (비특허문헌 0001) Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000).

(비특허문헌 0002) Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000).

(비특허문헌 0003) J. Cell Sci. 116, 1175 (2003).

(비특허문헌 0004) Expert Opin. Ther. Targets, 2002, 6:555.

(비특허문헌 0005) Prog. Neurobiol. 2001, 65:391.

(비특허문헌 0006) Nature 2000, 406:86-90.

(비특허문헌 0007) Med. Res. Rev., 2002, 22:373.

(비특허문헌 0008) PLoS One, 6, 2237-2247, 2008.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명의 일 측면에서의 목적은 신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0021] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 GSK-3 저해 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0027] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상(subject) 및/또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 치료방법을 제공한다.

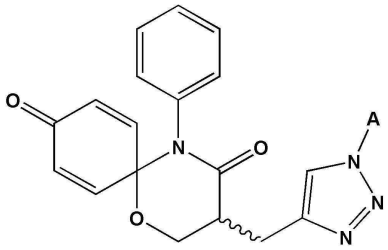
[0029] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 신규 GSK-3 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 진단용 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

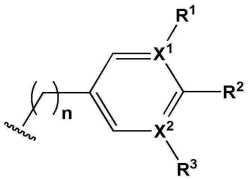
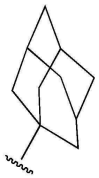
[0031] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0032] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0033] [화학식 I]

[0034] 

[0035] (상기 화학식 I에서,

[0036] A는  또는  이고;

[0038] 상기 X^1 및 X^2는 독립적으로 탄소 또는 질소 원자이고;

[0040] 상기 R^1, R^2 및 R^3는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는

분지쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_{6-10}의 아릴 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

[0041] 상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

[0042] 상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

[0043] 단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고; 및

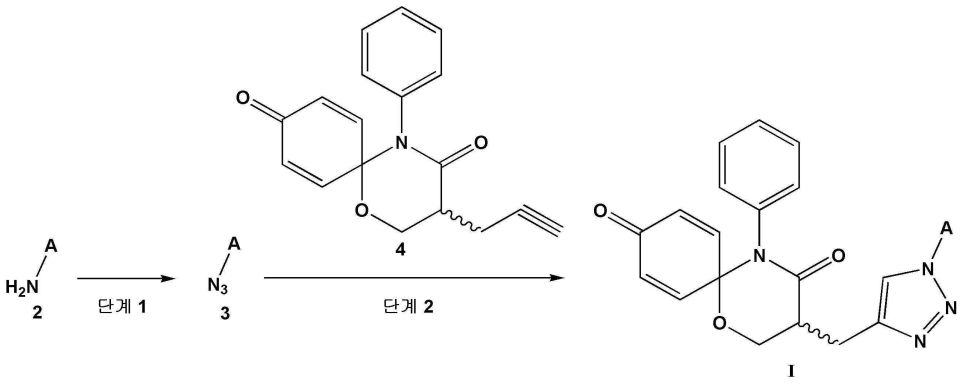
[0045] 상기 n은 0 내지 2의 정수이다).

[0047] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0048] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0049] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 를 포함하는, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0050] [반응식 1]



[0051]

[0052] (상기 반응식 1에서,

[0053] A는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0055] 나아가, 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0056] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0058] 나아가, 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상(subject) 및/또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 치료방법을 제공한다.

[0059] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료에 사용하는 약제(medicament)를 제조하기 위한, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 용도를 제공한다.

[0061] 나아가, 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 진단용 조성물을 제공한다.

[0063] 또한, 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 처리 성분으로 하는 세포 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0065] 본 발명의 GSK-3β 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 GSK-3β에 대한 선택적 억제 활성이 우수하므로, GSK-3 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0067] 도 1은 본 발명 실시예 3 화합물의 키나아제 저해 효능(%)을 검색한 도면이며, 기존 선행특허 물질로부터는 도출되지 않았던 GSK-3β에 대한 높은 선택성을 확인할 수 있다.

도 2는 본 발명 실시예 3 화합물의 GSK-3β 저해 효능이 농도(30, 10, 3.3, 1, 0.3, 0.1, 0.04. 0.004, 0.0015 uM) 의존적임을 나타내는 도면이다.

도 3은 본 발명 실시예 9 화합물의 GSK-3β 저해 효능이 농도 의존적임을 나타내는 도면이다.

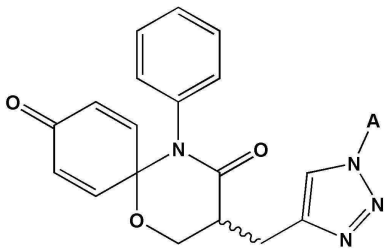
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

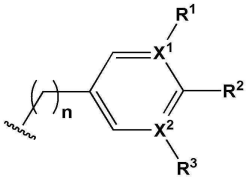
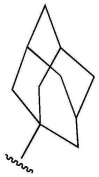
[0070] 한편, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0072] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0073] [화학식 I]

[0074] 

[0075] 상기 화학식 I에서,

[0076] A는  또는  이고;

[0078] 상기 X^1 및 X^2는 독립적으로 탄소 또는 질소 원자이고;

[0080] 상기 R^1, R^2 및 R^3는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_{6-10}의 아릴 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

[0081] 상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

[0082] 상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

[0083] 단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고; 및

[0084] 상기 n은 0 내지 2의 정수일 수 있다.

[0086] 다른 측면에서,

[0087] 상기 R^1, R^2 및 R^3는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

[0088] 상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

[0089] 상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

[0090] 단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고; 및

[0091] 상기 n은 0 또는 1의 정수일 수 있다.

[0093] 또 다른 측면에서,

[0094] 상기 R^1 및 R^3는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의 직

쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이고,

[0095] 상기 R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설파닐, C_6의 아릴 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬설포닐, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬카보닐아미노 이거나,

[0096] 상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리를 형성하고,

[0097] 상기 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리는 C_{1-3}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 옥소(oxo) 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 5 내지 6 각환의 헤테로고리이되,

[0098] 단, 상기 X^1이 질소 원자이면 R^1은 부재이고, 상기 X^2가 질소 원자이면 R^3은 부재이고, 상기 X^1 및 X^2가 모두 동시에 탄소 원자일 때 R^1, R^2 및 R^3 중 어느 하나는 -H가 아니고; 및

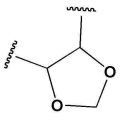
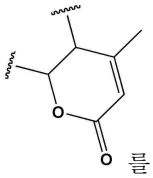
[0099] 상기 n은 0의 정수일 수 있다.

[0101] 다른 측면에서,

[0102] 상기 R^1은 -H, 벤질, 또는 $-OCH_3$ 이고,

[0103] 상기 R^2는 -H, -F, -Br, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-S(=O)_2CF_3$, 또는 $-NHC(=O)CH_3$ 이고,

[0104] 상기 R^3는 -H, -Cl, -CN, 또는 $-OCH_3$ 이거나,

[0105] 상기 R^2 및 R^3는 이들이 결합된 원자들과 함께 연결되어  또는  를 형성하고;

[0107] 상기 X^1 및 X^2가 모두 동시에 탄소 원자일 때 R^1, R^2 및 R^3 중 어느 하나는 -H가 아니고; 및

[0108] 상기 n은 0의 정수일 수 있다.

[0110] 또 다른 측면에서,

[0111] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물일 수 있다.

[0112] (1) 5-페닐-3-((1-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0113] (2) 3-((1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0114] (3) 3-((1-(3-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0115] (4) 3-((1-(4-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0116] (5) 5-페닐-3-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카

-7,10-디엔-4,9-디온;

[0117] (6) 3-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조나이트릴;

[0118] (7) 3-((1-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0119] (8) 3-((1-(4-(메틸티오)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0120] (9) 3-((1-(3-벤질페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0121] (10) 5-페닐-3-((1-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0122] (11) N-(4-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)아세트아미드;

[0123] (12) 3-((1-(3,5-디메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0124] (13) 3-((1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0125] (14) 3-((1-(벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0126] (15) 3-((1-(4-메틸-2-옥소-2H-크로멘-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0127] (16) 3-((1-((3R,5S)-아다만탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온;

[0128] (17) 3-((1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온; 및

[0129] (18) 5-페닐-3-((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온.

[0131] 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0132] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 I의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0133] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

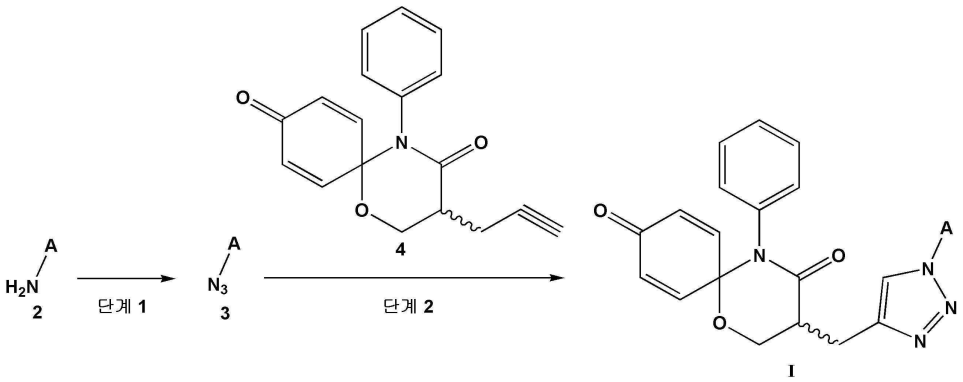
[0135] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0137] 본 발명의 다른 일 측면은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0138] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0139] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 를 포함하는, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0140] [반응식 1]



[0141]

[0142] 상기 반응식 1에서,

[0143] A는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0145] 상기 제조방법은, 상기 화학식 2의 말단 아민기를 NaN_3와 반응시켜 $-N_3$ 기로 전환하고, 이 $-N_3$ 기와 상기 화학식 4로 표시되는 C≡C 결합을 반응시켜, 최종적으로 상기 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로 이루어진다.

[0146] 단계 1 사용시약: $NaNO_2$, NaN_3, 6N HCl

[0147] 단계 2 사용시약: $CuSO_4$, THF:H_2O, Sodium Ascorbate

[0149] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0150] 상기 질환은 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3)의 과발현으로 인하여 발병하는 질환일 수 있고, 이에 상기

화합물은 GSK-3의 발현을 억제함으로써 상기 질환을 예방 또는 치료하는 것일 수 있다.

[0151] 상기 질환은 당뇨병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 투사형 뇌염(pugilistic encephalitis), 피크 병, 피질기저핵 퇴행, 전두측두엽 치매, 헌팅턴병, AIDS 연관 치매, 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 뇌졸중, 간질, 우울증, 정신분열증, 양극성 장애, 탈모, 비만, 심장혈관 죽상경화증, 고혈압, 다낭성 난소 증후군, X 증후군(syndrome X), 허혈, 외상성 뇌손상, 암, 백혈구 감소증, 다운증후군, 루이체 질환, 과다증식성 질환 및 면역결핍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환일 수 있으나, GSK-3와 관련된 질환이라 공지된 것이라면 제한 없이 적용될 수 있다.

[0153] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다.

[0155] 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0156] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0158] 상기 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달리질 수 있으며, 바람직하게는 0.01 내지 1000 mg/kg/일의 양으로 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간 간격을 1일 수회, 바람직하게는 1일 1회 내지 3회로 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

[0160] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0162] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0164] 본 발명에 따른 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0166] 또한, 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0168] 나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 I로 표시되는 화합은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0170] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상(subject) 및/또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 치료방법을 제공한다.

[0171] 본 발명의 다른 일 측면은 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 예방 또는 치료에 사용하는 약제(medicament)를 제조하기 위한, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물의 용도(use)를 제공한다.

[0173] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3) 매개 질환의 진단용 조성물을 제공한다.

[0174] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 기발현된 GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3)의 효소활성을 억제하는 방법과, 억제하는 용도, 그리고 이들을 포함하는 산업적인 용도를 제공한다.

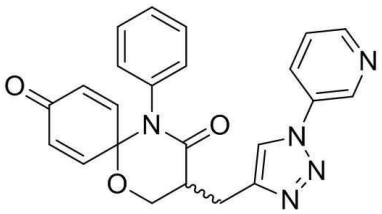
[0175] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 라세미 화합물, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하 이성질체, 입체 이성질체, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 처리 성분으로 하는 세포 조성물을 제공한다.

[0177] 본 발명의 GSK-3β 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 GSK-3β에 대한 선택적 억제 활성이 우수하므로, GSK-3 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 이는 후술하는 실시예 및 실험예에 의해 직접적으로 뒷받침된다.

[0179] 이하, 본 발명을 후술하는 실시예와 실험예를 통해 상세히 설명한다.

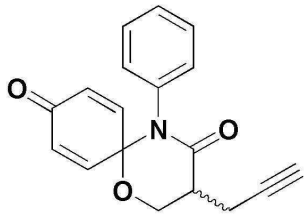
[0180] 단, 후술하는 실시예와 실험예는 본 발명을 일부 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0182] **<실시예 1> 5-페닐-3-((1-(피리딘-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0183] 

[0184] 하기 화학식 A로 표시되는 3-(2-프로피닐)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5,5]운데카-7,10-디엔-4,9-디온 화합물을, 한국 공개특허 10-2018-0028391의 실시예 38을 참조하여 준비하였다.

[0185] [화학식 A]

[0186] 

[0188] 상기 화학식 A로 표시되는 3-(2-프로피닐)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5,5]운데카-7,10-디엔-4,9-디온 화합물(1 mmol)을, 5℃의 테트라하이드로퓨란(THF)과 증류수(H_2O)가 1:1(v/v) 비율로 혼합된 용매에 녹인 뒤, 3-아지도피리딘(피리딘-3-아민으로부터 $NaNO_2$, NaN_3, 6N HCl을 사용하여 준비) (1.5 mmol)과 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2 mmol)을 첨가하였다. 이후, 소듐 아스코르베이트 (1 mmol)를 첨가하고 교반하면서, 서서히 온도를 실온(약 20~23℃)으로 올려준다.

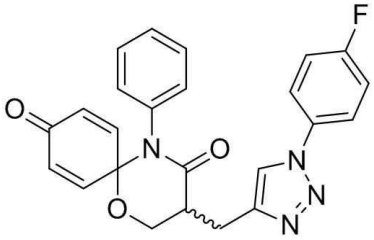
[0189] 출발물질의 소모를 TLC로 확인한 후, 에틸아세테이트로 추출한 뒤, 유기층은 브라인 용액으로 씻어내고, 소듐 설페이트로 건조하였다. 압력을 낮추어 용매를 제거한 뒤 실리카겔 상의 컬럼크로마토그래피(flash column chromatography)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0190] Dark brown liquid; 92% yield; IR (neat): 2972, 2854, 2760, 1708, 1697 1619,, 1535, 1479, 1260, 867, 715 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 24.5, 6.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 4H), 7.19 (dd, J = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 15.0, 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.87, 169.46, 144.56, 142.76, 136.28, 129.80 (2 C), 129.77 (2 C), 129.67 (2 C), 129.03 (3 C), 128.97, 128.89, 127.79, 120.80, 119.83, 83.40, 63.65, 41.41, 23.53 ppm.

[0192] 상기 실시예 1의 합성 Script를 토대로, 하기 실시예 2 내지 18 화합물을 제조하였다.

[0194] **<실시예 2> 3-((1-(4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-**

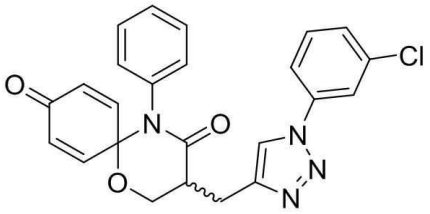
7,10-디엔-4,9-디온



[0195]

[0196] Yellow liquid; 88% yield; IR (neat): 2980, 2935, 2719, 1720, 1673 1640, 1538, 1261, 882, 705 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.76, 169.34, 163.01, 161.36, 145.01, 144.49, 142.67, 136.20, 133.02, 129.63, 129.60, 129.56, 128.86 (2 C), 128.79, 122.16, 122.10, 120.91, 116.63, 116.47, 83.23, 63.52, 41.31, 23.40 ppm.

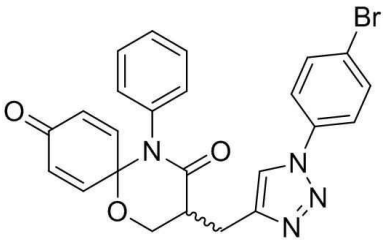
[0198] **<실시예 3> 3-((1-(3-클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**



[0199]

[0200] Light yellow liquid; 90% yield; IR (neat): 2930, 2926, 2836, 2738, 1738, 1671 1646, 1478, 715 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.96, 169.56, 145.37, 144.68, 142.82, 137.77, 136.37, 135.65, 130.87, 129.86, 129.84, 129.77 (2 C), 129.10 (2 C), 129.04, 128.83, 120.91, 120.64, 118.29, 83.45, 63.68, 41.51, 23.62 ppm.

[0202] **<실시예 4> 3-((1-(4-브로모페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

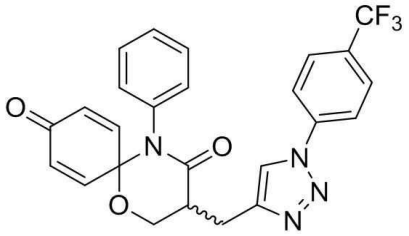


[0203]

[0204] Light brown liquid; 95% yield; IR (neat): 2932, 2864, 2736, 1728, 1680, 1578, 1439, 705 cm^{-1}; ^{1}H NMR

(600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.28-7.28 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.1, 9.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.95, 169.54, 144.68, 142.83, 136.39, 135.91, 132.94, 129.86, 129.82, 129.76 (3 C), 129.09 (4 C), 129.02, 122.40, 121.73, 120.79, 83.45, 63.71, 41.52, 23.61 ppm.

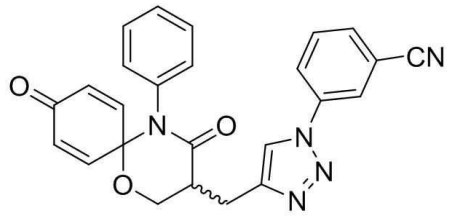
[0206] **<실시예 5> 5-페닐-3-((1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0207] 

[0208] Pale yellow liquid; 89% yield; IR (neat): 2920, 2860, 2698, 1718, 1678, 1568, 1438, 715 cm^{-1};

[0209] ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.0, 6.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.93, 169.52, 145.69, 144.65, 142.77, 129.90, 129.86, 129.75 (2 C), 129.12 (4 C), 129.06, 127.16, 127.14, 124.42, 120.82, 120.77, 120.28 (2 C), 83.48, 63.73, 41.53, 23.61 ppm.

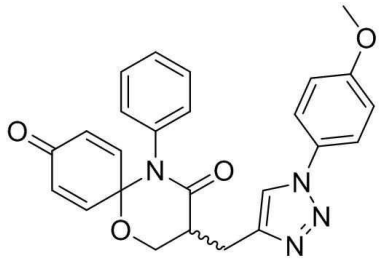
[0211] **<실시예 6> 3-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조나이트릴**

[0212] 

[0213] Brown liquid; 87% yield; IR (neat): 2932, 2867, 2678, 1715, 1658, 1430, 715 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.17 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 15.0, 6.7 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 15.0, 4.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.72, 169.37, 144.39, 142.54, 136.12, 131.84, 130.71, 129.72, 129.69 (2 C), 129.54, 128.93 (4 C), 128.90, 128.79, 124.01, 123.30, 119.70, 114.06, 83.31, 63.53, 41.30, 23.43 ppm.

[0215] **<실시예 7> 3-((1-(4-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-**

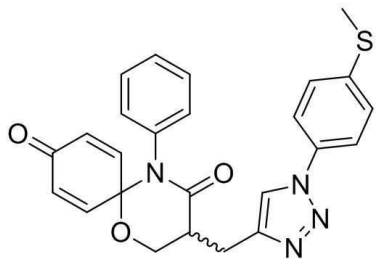
7,10-디엔-4,9-디온



[0216]

[0217] Yellow liquid; 93% yield; IR (neat): 2920, 2851, 1728, 1678, 1518, 1392, 1094, 698 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 15.0, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.02, 169.59, 159.83, 144.78, 142.96, 136.47, 130.44, 129.83, 129.80 (3 C), 129.07 (2 C), 128.97 (2 C), 122.02 (2 C), 121.11, 114.80 (2 C), 83.43, 63.74, 55.65, 41.54, 31.94 ppm.

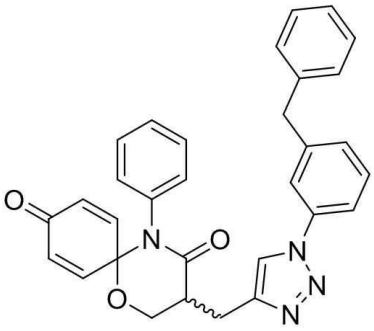
[0219] **<실시예 8> 3-((1-(4-(메틸티오)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**



[0220]

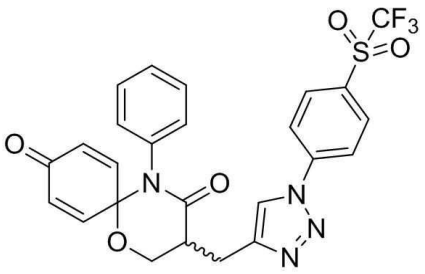
[0221] Dark yellow liquid; 92% yield; IR (neat): 2996, 2838, 2748, 1718, 1680, 1520, 1379, 715 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 15.0, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 1H); 2.66 (s, 3H) ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.81, 169.39, 144.55, 142.71, 139.79, 136.24, 129.65, 129.62, 129.59, 129.57 (2 C), 128.92, 128.89 (4 C), 128.81, 126.97, 120.56, 83.25, 63.53, 41.34, 31.75, 22.51, 13.94 ppm.

[0223] **<실시예 9> 3-((1-(3-벤질페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0224] 

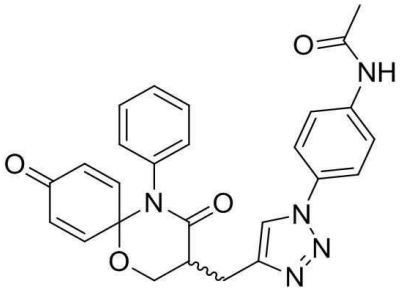
[0225] Pale brown liquid; 84% yield; IR (neat): 2960, 2920, 2836, 2789, 2672, 1715, 1587, 1314, 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.41 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.9, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.01, 169.58, 144.95, 144.75, 143.37, 142.93, 139.96, 137.12, 136.43, 129.85, 129.83, 129.80, 129.79 (2 C), 129.40, 129.07 (2 C), 128.98, 128.91 (2 C), 128.71 (2 C), 126.54, 121.05, 120.92, 118.21, 83.43, 63.70, 41.75, 41.54, 23.63.

[0227] **<실시예 10> 5-페닐-3-((1-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0228] 

[0229] Light Yellow liquid; 80% yield; IR (neat): 2960, 2951, 2852, 2790, 2672, 1720, 1687, 1214, 790 cm^{-1} ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.1, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.0, 4.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.95, 169.59, 146.49, 144.59, 142.73, 142.70, 136.35, 133.00, 130.90, 130.03, 129.99, 129.80 (3 C), 129.22 (4 C), 129.08, 120.77, 83.60, 63.80, 41.58, 23.70 ppm.

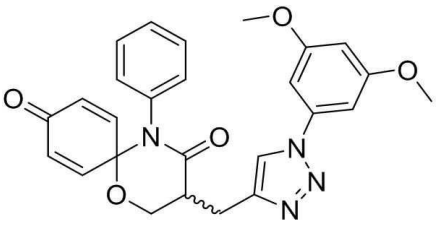
[0231] **<실시예 11> N-(4-(4-((4,9-디옥소-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-3-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)아세트아미드**



[0232]

[0233] Brown gummy liquid; 78% yield; IR (neat): 3246, 2989, 2942, 2780, 2670, 1720, 1688, 1314, 710 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (dd, *J* = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 12.1, 9.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 181.77, 169.46, 168.20, 144.75, 144.53 (2 C), 142.71, 136.22, 129.70, 129.66 (2 C), 129.63, 129.58, 128.88 (4 C), 128.82, 120.84, 120.60, 120.30, 83.26, 63.52, 41.21, 23.36, 22.50 ppm.

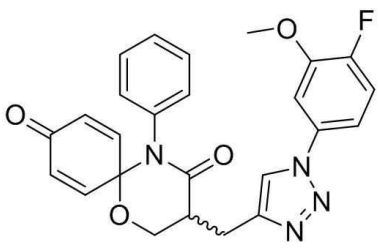
[0235] **<실시예 12> 3-((1-(3,5-디메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**



[0236]

[0237] Pale yellow liquid; 74% yield; IR (neat): 2980, 2842, 2765, 2679, 1708, 1687, 1414, 710 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 12.2, 9.7 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 12.8, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 182.95, 168.54, 147.10, 147.03, 143.69, 141.85, 135.39, 128.82 (2 C), 128.79 (2 C), 128.75 (2 C), 128.06, 127.98, 119.96, 115.09 (2 C), 112.69, 108.43, 82.42, 62.70, 55.51 (2 C), 40.49, 22.58 ppm.

[0239] **<실시예 13> 3-((1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

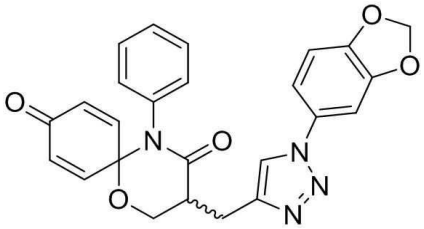


[0240]

[0241] Dark yellow liquid; 74% yield; IR (neat): 2984, 2832, 2865, 2568, 1718, 1584, 1320, 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR

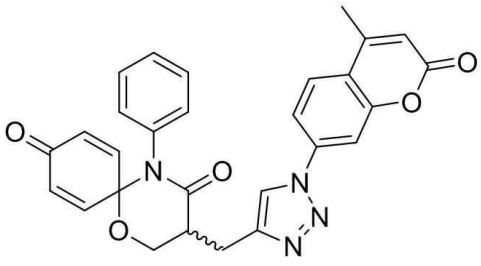
(600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 11.9, 6.9 Hz, 3H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.1, 9.7 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 14.9, 6.8 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.9, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 183.93, 169.52, 148.08, 148.00, 144.67, 142.83, 136.37, 129.80, 129.77, 129.73 (2 C), 129.04 (4 C), 128.96, 120.94, 116.06, 113.67, 109.41, 83.40, 63.68, 56.49, 41.47, 22.65 ppm.

[0243] **<실시예 14> 3-((1-(벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0244] 

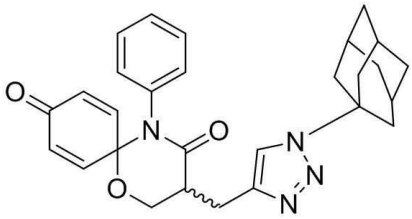
[0245] Pale dark liquid; 96% yield; IR (neat): 2918, 2852, 2825, 1715, 1679, 1584, 1320, 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.04 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 14.9, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 180.08, 169.59, 144.84, 144.75, 144.28, 142.92, 136.43, 129.83, 129.80, 129.79 (2 C), 129.08 (4 C), 128.99, 121.24, 114.04, 108.52, 102.59, 102.13, 83.43, 63.72, 41.51, 22.70 ppm.

[0247] **<실시예 15> 3-((1-(4-메틸-2-옥소-2H-크로멘-7-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0248] 

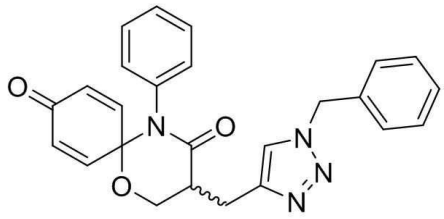
[0249] Brown gummy liquid; 85% yield; IR (neat): 2988, 2862, 2718, 1740, 1710, 1689, 1489, 1270, 1098, 733 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 12.1, 9.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 15.0, 6.8 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.00, 169.59, 159.96, 151.51, 144.68, 142.89, 136.41, 133.40, 129.94, 129.90, 129.81 (3 C), 129.17 (4 C), 129.11, 126.29, 120.81, 115.78, 115.74, 108.40, 83.53, 63.80, 41.51, 23.67, 18.76 ppm.

[0251] **<실시예 16> 3-((1-((3R,5S)-아다만탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0252] 

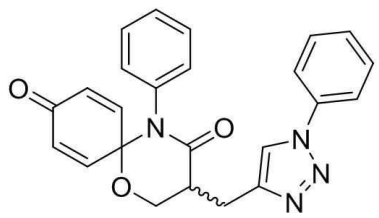
[0253] Light brown liquid; 89% yield; IR (neat): 2957, 2922, 2852, 1708, 1690, 1592, 1486, 1356, 760, 697 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 7.09 (dd, *J* = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.1, 9.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 14.8, 3.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.82 (q, *J* = 12.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.08, 169.66, 144.86, 143.08, 136.57, 129.78 (2 C), 129.74, 129.70, 129.01 (2 C), 128.92, 123.98, 119.19, 83.32, 63.71, 59.50, 43.06 (2 C), 41.50, 35.91 (2 C), 31.94, 29.67, 29.44 (2 C), 29.37, 22.70 ppm.

[0255] **<실시예 17> 3-((1-벤질-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-5-페닐-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0256] 

[0257] Brown liquid; 82% yield; IR (neat): 2989, 2939, 2852, 1715, 1590, 1448, 1378, 1170, 715, cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 12.1, 9.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.2, 6.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.0, 3.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 183.99, 177.33, 169.45, 144.71, 142.85, 136.39, 134.79, 130.50, 129.73, 129.67 (3 C), 129.18 (2 C), 129.04 (2 C), 128.90, 128.86, 128.06 (2 C), 83.27, 63.60, 54.20, 41.29, 23.61 ppm.

[0259] **<실시예 18> 5-페닐-3-((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-1-옥사-5-아자스피로[5.5]언데카-7,10-디엔-4,9-디온**

[0260] 

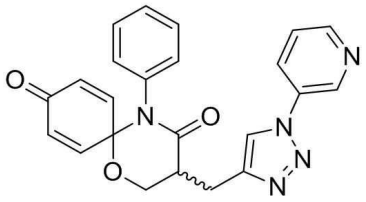
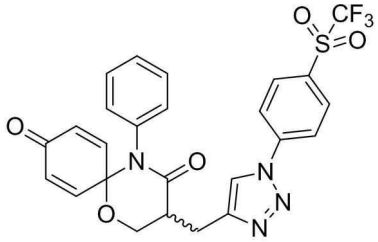
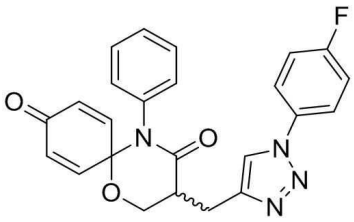
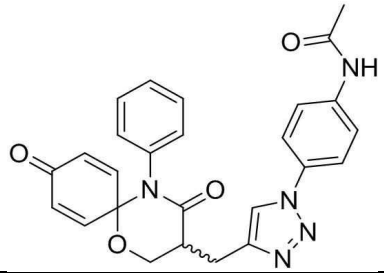
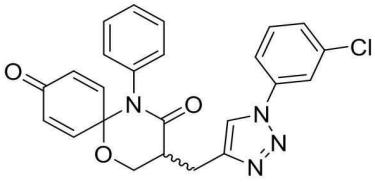
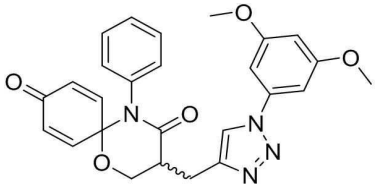
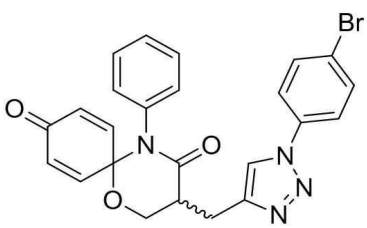
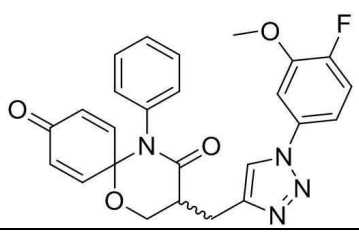
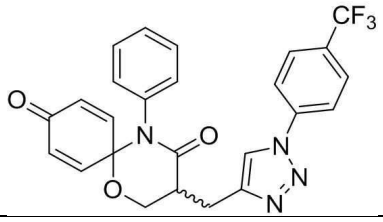
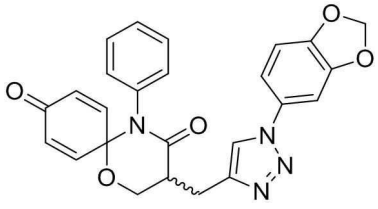
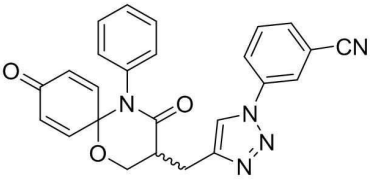
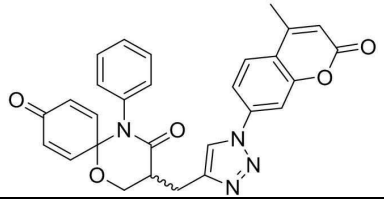
[0261] Light brown liquid; 94% yield; IR (neat): 2978, 2940, 2856, 2758, 1710, 1686, 1538, 1518, 1489, 1358,

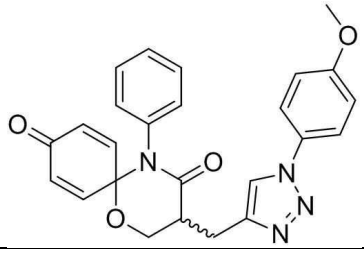
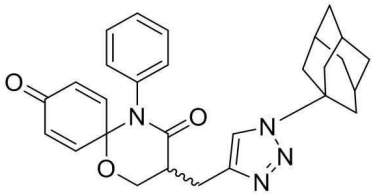
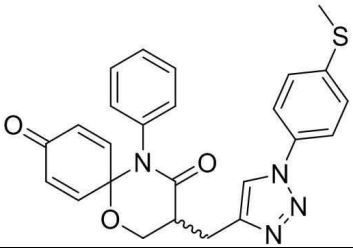
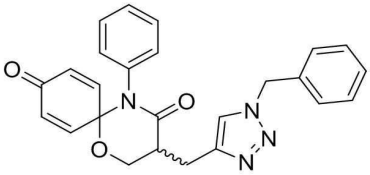
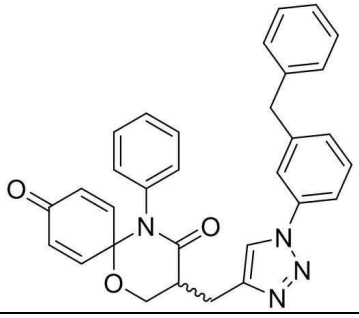
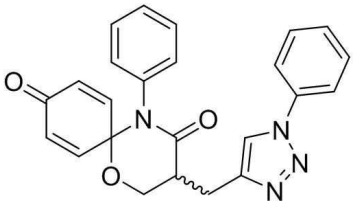
1260, 868, 705 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 184.02, 169.61, 144.74, 142.93, 136.97, 136.43, 129.84, 129.81 (4 C), 129.08 (3 C), 128.99, 128.80 (2 C), 121.00, 120.40 (2 C), 83.44, 63.71, 41.55, 23.65 ppm.

[0263] 상기 실시예 1 내지 18에서 제조한 화합물의 화학구조를 정리하여 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0264]

실시예	구조	실시예	구조
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	

7		16	
8		17	
9		18	

[0266] **<실험예 1> 효소 저해 활성 선택성 평가**

[0267] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 다양한 효소 저해 활성에 대한 선택성을 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[0269] 키나아제 패널(Reaction Biology Corp)에 대한 본 발명 실시예 화합물의 선택성을 조사하였다. 방사성 표지된 ATP([γ-^{33}P] ATP)를 사용하여, 기질을 ^{33}P-인산화 기질로 대체되는 정도를, 방사성 표지된 인산화 기질의 측정으로부터 키나제의 활성 변화를 측정하였다. 10 μM의 ATP 농도 및 10 μM의 기질 농도에 대하여 실시예 화합물을 30 μM로 처리하여 시험하였다.

[0270] 대조 화합물로, 스타우로스포린(Staurosporine) 또는 PI-103, NH125, GSK-2606414, JNKi VIII, SB202190, GW5074를 20 또는 100 μM에서 시작하는 4배 단계 희석으로 10회 투여 IC_{50} 모드에서 시험하였다. 실시예 화합물은 10, 20 또는 100 μM에서 시작하는 3 배 또는 4 배 연속 희석액을 갖는 10 회 투여 IC_{50} 모드에서 시험하였다. 가장 높은 농도의 화합물에서 효소 활성이 65 % 미만인 대조 화합물의 곡선 맞춤을 수행하였고, DMSO의 농도를 조절하고, 로우 데이터를 토대로, DMSO 대조군에 대한 효소 활성을 계산하였고, 산출된 각각의 369개 효소에 대한 실시예 화합물의 저해 활성 중, 유의적인 결과를 나타내는 효소와 그에 대한 저해활성(%)을 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0271]

키나아제	잔여 효소 활성(%) (DMSO 대조군 대비 산출값)	
	1회차	2회차
GSK3β	**2.81**	**1.64**
AMPK(A2/B1/G1)	50.81	47.50
CDK2/cyclin O	54.36	54.15
CDK1/cyclin B	59.28	58.64

AMPK(A1/B1/G1)	60.89	60.04
CDK3/cyclin E	61.64	59.02
PKCa	62.98	62.24
STK25/YSK1	63.29	61.07
PDK2/PDHK2	64.28	63.30
TRPM7/CHAK1	67.49	63.76
AMPK(A1/B1/G2)	68.01	66.48
EIF2AK3	70.78	70.64
Haspin	71.58	70.31
DAPK1	75.82	73.41
JNK2	80.30	79.67
TLK1	82.06	81.34
JNK1	82.70	82.67
PDK1/PDHK1	85.62	85.01
PDK3/PDHK3	85.93	82.28
RIPK5	86.12	83.85
ZIPK/DAPK3	88.84	86.95
EIF2AK1	91.72	87.95
TRKC (G623R)	92.10	90.32
ARK5/NUAK1	93.57	84.16
AMPK(A2/B2/G1)	94.05	89.86
MST3/STK24	94.20	89.43
JNK3	95.45	95.42
AMPK(A2/B2/G3)	95.82	88.96
TRKC (G623R/L686M)	96.00	95.31
TRKA-TPM3	98.17	95.56
ROCK2	100.46	98.38
AMPK(A1/B1/G3)	101.13	100.85
EIF2AK2	101.35	100.73
PKN2/PRK2	101.83	97.21
TRKA (G595R)	102.66	99.08
DNA-PK	102.84	101.60
EEF2K	103.09	101.96
TRKB	103.12	101.29
mTOR/FRAP1	103.16	96.09
TRKA (G667C)	103.46	101.95
EIF2AK4	103.68	102.49
ROCK1	105.45	101.05
TRKA-TPR	105.68	101.99
TRKC (L686M)	107.04	106.77
TRKC	108.18	102.60
TRKA-TFG (TRK-T3)	109.31	102.82
AMPK(A1/B2/G1)	109.51	107.43
P38b/MAPK11	110.21	109.52
DAPK2	110.63	109.81
PDK4/PDHK4	111.00	105.05
AMPK(A2/B2/G2)	113.71	111.36
TRKC (G623E)	117.78	114.78
TRKA	119.15	115.47

[0273] 상기 표 2와 도 1에 확인되는 바와 같이,

[0274] 본 발명 실시예 3 화합물은 모핵의 공통성에도 불구하고, 선행 특허물질(실시예 7, 17, 18에 해당함)의 JNK1, CDK2/cyclin O, DAPK1, PKCa, CDK1/cyclin B, MST3/STK24, TLK1, JNK2, RIPK5, CDK3/cyclin E, PKN2/PRK2, Haspin, STK25/YSK1, ARK5/NUAK1, PKCb2, 및 JNK3에 대하여 유의미한 효소 저해 활성값을 전혀 나타내지 않았으며, GSK3β 에 대하여 높은 타겟 선택성을 나타내 바, GSK3β에 대해 선택성이 필요한 치료, 진단 및 약학 조

성물에 적절한 응용이 가능함을 알 수 있다.

[0276] 하기 표 3에 본 발명 실시예 1 내지 18 화합물의 GSK3β에 대한 억제 활성값을 나타내었다.

표 3

[0277]

실시예	GSK3β 잔여 효소 활성(%) (DMSO 대조군 대비 산출값)		선행 물질 특허 여부
	1회차	2회차	
실시예1	87.05	87.86	
실시예2	81.03	88.50	
실시예3	**46.74**	**55.42**	
실시예4	66.04	73.19	
실시예5	84.57	107.94	
실시예6	42.45	41.22	
실시예7	114.87	108.52	선행물질
실시예8	58.86	75.00	
실시예9	**11.90**	**9.07**	
실시예10	32.14	38.08	
실시예11	123.88	120.67	
실시예12	117.58	111.24	
실시예13	84.18	86.97	
실시예14	75.51	74.48	
실시예15	38.37	33.08	
실시예16	72.66	70.62	
실시예17	71.51	51.98	선행물질
실시예18	63.92	60.62	선행물질

[0279] 상기 표 3에 나타난 바와 같이,

[0280] 본 발명 실시예 3, 6, 8, 9, 10, 15 화합물은, 선행 특허물질(실시예 7, 17, 18에 해당함)에 비해 GSK3β에 대한 억제 활성값이 상대적으로 우수한 것으로 나타났다.

[0282] 이로부터, 본 발명의 GSK-3β 저해 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 GSK-3β에 대한 선택적 억제 활성이 우수하므로, GSK-3 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음이 직접적으로 뒷받침된다.

[0284] **<제제예 1> 약학적 제제의 제조**

[0285] 1-1. 산제의 제조

[0286] 본 발명의 GSK-3 저해제 500 ㎎

[0287] 유당 100 ㎎

[0288] 탈크 10 ㎎

[0289] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0291] 1-2. 정제의 제조

[0292] 본 발명의 GSK-3 저해제 500 ㎎

[0293] 옥수수전분 100 ㎎

[0294] 유당 100 ㎎

[0295] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[0296] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0298] 1-3. 캅셀제의 제조

[0299] 본 발명의 GSK-3 저해제 500 ㎎

[0300] 옥수수전분 100 ㎎

[0301] 유당 100 ㎎

[0302] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[0303] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0305] 1-4. 주사제의 제조

[0306] 본 발명의 GSK-3 저해제 500 ㎎

[0307] 주사용 멸균 증류수 적량

[0308] pH 조절제 적량

[0309] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0311] 1-5. 액제의 제조

[0312] 본 발명의 GSK-3 저해제 100 ㎎

[0313] 이성화당 10 g

[0314] 만니톨 5 g

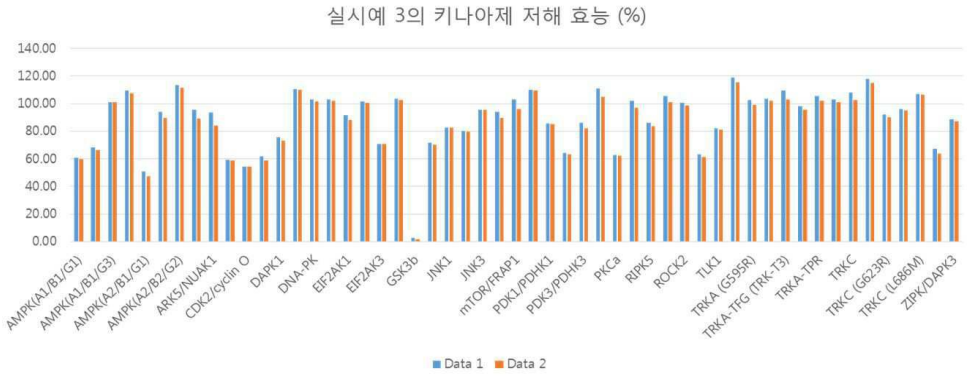
[0315] 정제수 적량

[0316] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ㎖로 조절한 후 갈색 병에 충진하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

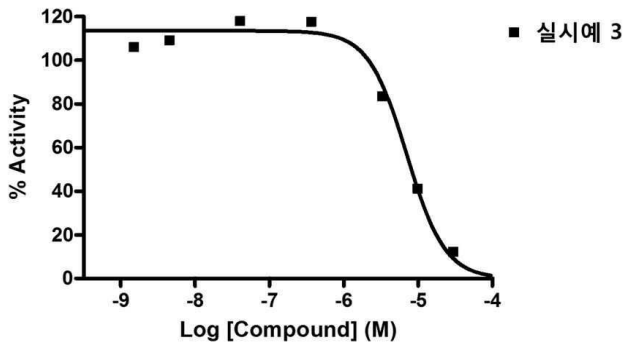
[0318] 이상, 본 발명을 바람직한 실시예, 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 본 발명의 범위는 특정 실시예에 한정되는 것은 아니며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다. 또한, 이 기술분야에서 통상의 지식을 습득한 자라면, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서도 많은 수정과 변형이 가능함을 이해하여야 할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

