

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0052884 (43) 공개일자 2009년05월26일
(51) Int. Cl. <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/435</i> (2006.01) <i>A61K 31/505</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7005783 (22) 출원일자 2009년03월20일 심사청구일자 2009년03월20일 번역문제출일자 2009년03월20일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2007/002390 국제출원일자 2007년08월13일 (87) 국제공개번호 WO 2008/023239 국제공개일자 2008년02월28일 (30) 우선권주장 60/823,267 2006년08월23일 미국(US)	(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크. 미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 (72) 발명자 레프커, 브루스, 앨런 미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트 브로드니, 마이클, 아론 미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김영, 양영준

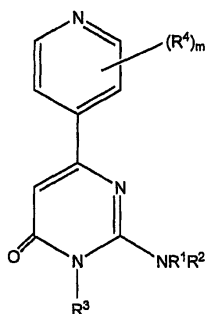
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) GSK-3 억제제로서의 피리미돈 화합물

(57) 요약

본 발명은 GSK-3 억제제로서의 활성을 갖는 피리미돈 유도체 I에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 유도체를 포함하는 제약 조성물, 및 특정 장애를 치료하는 데 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



(72) 발명자

사카, 스바스, 맨

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트

해이, 브루스, 앨런

미국 06333 코네티컷주 이스트 라임 카디널 로드
52

베셀, 매튜, 데이비드

미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트

콘, 에드워드, 리

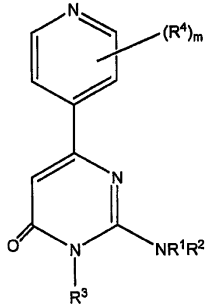
미국 06340 코네티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨로프먼트

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식 중,

R^1 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

R^2 는 -(4 내지 15원의) 헤테로시클로알킬, -(5 내지 10원의) 헤테로아릴 또는 C_1 - C_6 알킬기이고, 여기서 상기 알킬은 -(4 내지 15원의) 헤테로시클로알킬 또는 -(5 내지 10원의) 헤테로아릴에 의해 치환되고, R^2 의 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 기 R^7 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

또는 NR^1R^2 는 함께 (8 내지 15원의) 헤테로시클로알킬 또는 -(5 내지 10원의) 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 둘 다 기 R^7 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^3 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

R^4 는 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시 또는 C_1 - C_6 할로알콕시이고;

각각의 R^7 은 -OH, 할로젠, $-C_1$ - C_6 알킬, $-C_3$ - C_8 시클로알킬, $-C_2$ - C_6 알케닐, $-C_2$ - C_6 알키닐, $-C_1$ - C_6 알콕시, $-C_2$ - C_6 알켄옥시, $-C_2$ - C_6 알킨옥시, $-C_1$ - C_6 히드록시알킬, -CN, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-(C_0$ - C_6 알킬렌)- C_6 - C_{15} 아릴, $-(C_0$ - C_6 알킬렌)-(5 내지 15원의) 헤테로시클로알킬, $-(C_0$ - C_6 알킬렌)-(5 내지 15원의) 헤테로아릴, $-(C_0$ - C_6 알킬렌)- C_6 - C_{15} 아릴옥시 및 $-(C_0$ - C_6 알킬렌)-(5 내지 15원의) 헤테로아릴옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^7 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 히드록시알킬, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시는 각각 할로젠, $-C_1$ - C_{12} 알킬, $-C_1$ - C_4 알콕시, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$ 또는 -OH로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;

각각의 R^8 및 R^9 는 -H, $-C_1$ - C_{15} 알킬, $-C_2$ - C_{15} 알케닐, $-C_2$ - C_{15} 알키닐, $-(C_0$ - C_4 알킬렌)-(C_3 - C_{15} 시클로알킬), $-(C_0$ - C_4 알킬렌)-(C_4 - C_8 시클로알케닐), $-(C_0$ - C_4 알킬렌)-((5 내지 15원의) 헤테로시클로알킬), $-(C_0$ - C_4 알킬렌)-(C_6 - C_{15} 아릴) 및 $-(C_0$ - C_4 알킬렌)-((5 내지 15원의) 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^8 및 R^9 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 -OH, $-C_1$ - C_{12} 알킬, $-C_2$ - C_{12} 알케닐, $-C_2$ - C_{12} 알키닐, C_1 - C_6 알콕시, $-C_2$ - C_6 알켄옥시, $-C_2$ - C_6 알킨옥시, $-C_1$ - C_6 히드록시

알킬, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;

n 은 0, 1 또는 2이고;

m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원의})$ 헤테로아릴인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 4

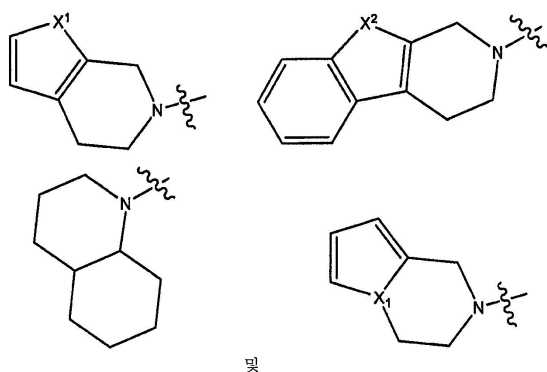
제1항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원의})$ 헤테로아릴에 의해 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 함께 8-, 9- 또는 10-원의 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 함께 테트라히드로이소퀴놀리닐, 가교된 아자바이시클릭기, 가교된 디아자바이시클릭기, 및



및

(식 중, X^1 는 NR^{13} 또는 S이고, X^2 는 O 또는 NR^{13} 이고, 여기서 R^{13} 은 존재하지 않거나, 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬임)로부터 선택된 기로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 8-, 9- 또는 10-원의 헤테로시클로알킬이 $-\text{OH}$, 할로젠, $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬렌})\text{-C}_6\text{-C}_{15}$ 아릴, $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬렌})\text{-(5 내지 15원의) 헤테로시클로알킬}$ 또는 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬렌})\text{-(5 내지 15원의) 헤테로아릴}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.

청구항 8

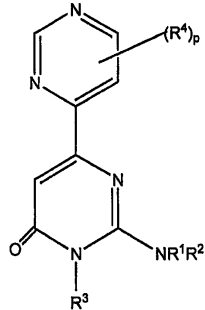
제1항에 있어서, R^2 가 R^7 에 의해 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬이고; 여기서 R^7 이 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$,

$-C(=O)OR^8$ 또는 $-S(O)_nR^8$ 이고, R^8 이 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴인 화합물.

청구항 9

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:

<화학식 II>



상기 식 중,

R^1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬기이고;

R^2 는 $-(4 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬, $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})$ 의 헤테로아릴 또는 C_1-C_6 알킬기이고, 여기서 상기 알킬은 $-(4 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})$ 의 헤테로아릴에 의해 치환되고, R^2 의 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 기 R^7 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

또는 $-NR^1R^2$ 는 함께 $(8 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})$ 의 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 둘 다 기 R^7 로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^3 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 는 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;

각각의 R^7 은 $-OH$, 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄옥시, $-C_2-C_6$ 알킨옥시, $-C_1-C_6$ 히드록시알킬, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로아릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴옥시 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로아릴옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^7 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 히드록시알킬, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시는 각각 할로젠, $-C_1-C_{12}$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$ 또는 $-OH$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;

각각의 R^8 및 R^9 은 $-H$, $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_2-C_{15}$ 알케닐, $-C_2-C_{15}$ 알키닐, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{15} \text{ 시클로알킬})$, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_4-C_8 \text{ 시클로알케닐})$, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-((5 \text{ 내지 } 15\text{원}) \text{의 헤테로시클로알킬})$, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{15} \text{ 아릴})$ 및 $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-((5 \text{ 내지 } 15\text{원}) \text{의 헤테로아릴})$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^8 및 R^9 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 $-OH$, $-C_1-C_{12}$ 알킬, $-C_2-C_{12}$ 알케닐, $-C_2-C_{12}$ 알키닐, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄옥시, $-C_2-C_6$ 알킨옥시, $-C_1-C_6$ 히드록시알킬, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;

n 은 0, 1 또는 2이고;

p 는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 10

제9항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})$ 의 헤테로아릴인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 12

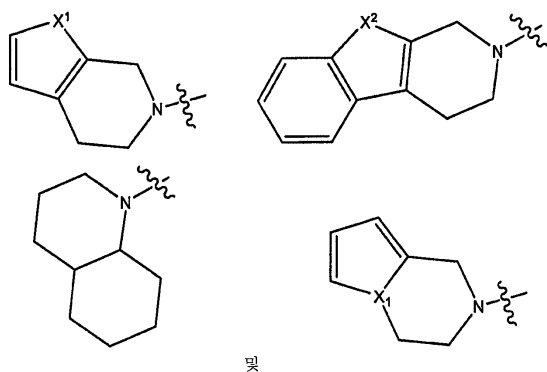
제9항에 있어서, R^2 가 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원})$ 의 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬기인 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 함께 8-, 9- 또는 10-원의 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 14

제9항에 있어서, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 가 함께 테트라히드로이소퀴놀리닐, 가교된 아자바이시클릭기, 가교된 디아자바이시클릭기, 및



(식 중, X^1 는 NR^{13} 또는 S이고, X^2 는 O 또는 NR^{13} 이고, 여기서 R^{13} 은 존재하지 않거나, 수소 또는 C_1-C_6 알킬임)로부터 선택된 기로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 8-, 9- 또는 10-원의 헤테로시클로알킬이 $-\text{OH}$, 할로젠, $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 알킬렌})-\text{C}_6-\text{C}_{15}$ 아릴, $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬 또는 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.

청구항 16

제9항에 있어서, R^2 가 R^7 에 의해 치환된 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원})$ 의 헤테로시클로알킬이고; 여기서 R^7 이 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ 이고, R^8 이 $-(\text{C}_0-\text{C}_6 \text{ 알킬렌})-\text{C}_6-\text{C}_{15}$ 아릴인 화합물.

청구항 17

제1항 또는 제9항의 유효량의 화합물, 및 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

알츠하이머병, 암, 당뇨병, X 증후군, 비만, 모발 손실, 염증, 기분 장애, 신경원세포 사멸, 졸중, 양극성 장애, 근육 질량 및 기능 손실로부터 발병하는 증상, 노약 및 심장보호로부터 선택된 장애의 치료를 위한 제1항 또는 제9항의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

명세서

<1> 본 출원은 2006년 8월 23일에 출원된 미국 가출원 60/823,267을 우선권으로 청구한다.

기술 분야

<2> 본 발명은 GSK-3 억제제로서의 활성을 갖는 피리미돈 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 유도체를 포함하는 제약 조성물, 및 특정 장애를 치료하는 데 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<3> 단백질 키나제는 세포질 및 핵에서 세포외 사건의 신호전달을 조절하고, 유사분열, 분화 및 세포사멸을 비롯한, 세포의 생활 및 죽음과 관련된 실질적으로 많은 사건에 참여한다. 특정 키나제가 잘못 조절되지는 않지만 그럼에도 불구하고 질환 유지에 필수적인 경우, 상기 특정 키나제의 억제제는 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 키나제 활성의 억제는 이들 질환의 치유 또는 완화에 작용하고, 이로써 단백질 키나제의 억제제는 바람직한 약물 표적을 갖는다.

<4> 2가지 이소형태 (GSK-3 α 및 GSK-3 β)가 확인되는 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3) (프롤린-지정 세린/트레오닌 키나제)는 글리코겐 합성의 속도-제한 효소, 즉 글리코겐 신타제 (GS)를 인산화시킨다. 예를 들어, 문헌 [Embi, et al., Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980)]를 참조한다. GSK-3 α 및 GSK-3 β 가 고도로 발현된다. 예를 들어, 문헌 [Woodgett, et al., EMBO, 9, 2431-2438 (1990); 및 Loy, et al., J. Peptide Res., 54, 85-91(1999)]를 참조한다. GS 이외에도, 대사 단백질, 신호전달 단백질 및 구조 단백질을 비롯한 다수의 기타 GSK-3 기질이 확인된 바 있다. 특히 GSK-3에 의해 조절되는 신호전달 단백질이 활성인자 단백질-1; 시클릭 AMP 반응 원소 결합 단백질 (CREB); 활성화된 T-세포의 핵 인자 (NF); 열 충격 인자-1; 베타-카테닌; c-Jun; c-Myc; c-Myb; 및 NF- κ B를 비롯한 다수의 전사 인자임에 주목한다. 예를 들어, 문헌 [C. A. Grimes, et al., Prog. Neurobiol., 65, 391-426 (2001), H. Eldar-Finkelman, Trends in Molecular Medicine, 8, 126-132 (2002); 및 P. Cohen, et al., Nature, 2, 1-8, (2001)]을 참조한다.

<5> GSK-3 활성을 표적화하는 것은 알츠하이머병 (문헌 [A. Castro, et al., Exp. Opin. Ther. Pat., 10, 1519-1527 (2000)]); 천식 (문헌 [P. J. Barnes, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 42, 81-98 (2002)]); 암 (문헌 [Beals, et al., Science, 275, 1930-1933 (1997); L. Kim, et al., Curr. Opin. Genet. Dev., 10, 508-514 (2000); 및 Q. Eastman, et al., Curr. Opin. Cell Biol., 11, 233 (1999)]); 당뇨병 및 그의 관련 후유증, 예를 들어, X 증후군 및 비만 (문헌 [S. E. Nikoulina, et al., Diabetes, 51, 2190-2198 (2002); Orena, et al., JBC, 15765-15772 (2000); 및 Summers, et al., J. Biol. Chem., 274 17934-17940 (1999)]); 모발 손실 (문헌 [S. E. Millar, et al., Dev. Biol., 207, 133-149 (1999); 및 E. Fuchs, et al., Dev. Cell, 1, 13-25 (2001)]); 염증 (문헌 [P. Cohen, Eur. J. Biochem., 268, 5001-5010 (2001)]); 기분 장애, 예컨대 우울증 (문헌 [A. Adnan, et al., Chem. Rev., 101, 2527-2540 (2001); 및 R. S. B. Williams, et al., Trends Pharmacol. Sci., 21, 61-64 (2000)]); 신경원세포 사멸 및 졸중 (문헌 [D. A. E. Cross, et al., J. Neurochem., 77, 94-102 (2001); 및 C. Sasaki, et al., Neurol. Res., 23, 588-592 (2001)]); 양극성 장애 (문헌 [Klein, et al., PNAS, 93, 8455-8459 (1996)]); 및 심장보호 (문헌 [C. Badorff, et al., J. Clin. Invest., 109, 373-381(2002); S. Haq, et al., J. Cell Biol., 151, 117-129 (2000); 및 H. Tong, et al., Circulation Res., 90, 377-379 (2002)])를 비롯한 증상의 치료에서 중요한 치료 잠재성을 갖는다.

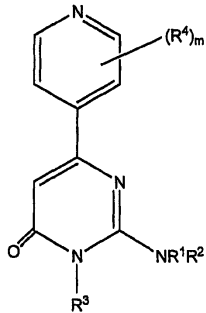
<6> GSK-3은 근육 세포 증식 및 분화를 제어하는, 인슐린, IGF-I 및 Wnt 신호전달 캐스케이드를 비롯한 다중 세포 경로에서 음성 매개인자로서 작용한다 (문헌 [Glass, Int. J. Biochem. and Cell Biol., 37, 1974 (2005); McManus, et al., EMBO J., 24, 1571(2005); 및 Rochat, et al., Mol. Biol. Cell., 15, 4544 (2004)]).

GSK-3의 단백질 수준 및 활성은 래트 및 인간 둘다에서 노화 및 부동과 같은 근위축성 증상에서 (문헌 [Cosgrove, et al., *Frontiers in Myogenesis*, p. 71(2006); 및 Funai, et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 290, R1080 (2006)]); 탈신경-유도성 위축에서, 및 제II형 당뇨병 및 비만 대상체에 서 (문헌 [Frame, et al., *Expert Opin. Ther. Targets*, 10, 429 (2006)]) 증가된다. RNA 간섭 또는 소분자에 의한 GSK-3 억제제 근관세포(myotube) 형성을 자극하고, 근세포(myocyte) 세포 배양물 및 동물 모델에서 단백질 가수분해를 감소시킨다 (문헌 [Van der Velden, et al., *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 290, C453-(2006); Li, et al., *Int. J. Biochem. and Cell Biol.*, 37, 2207 (2005); Fang, et al., *Endocrinology*, 146, 3141 (2005); Evenson, et al., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 37, 2226 (2005)]). 따라서, GSK-3 활성의 억제는 근육 질량 및 기능으로부터 발생하거나 이와 연관되거나 이를 감소시키는 증상 또는 기능이상의 치료에서 치료 잠재성을 갖는다. 이러한 증상 또는 기능이상은, 예를 들어, 청년에서의 유전적 또는 외상성 신경학적 근육 증상 (예를 들어, 근이영양증); 만성 질병으로부터 발병하는 증상 (예를 들어, 울혈성 심부전, 만성 신부전, 암, 졸중 등); 장기간의 침상 안정으로 인한 급성 질병; 중장년 환자에서 감소된 신체 활동과 관련된 증상; 및/또는 장기간의 부동 및/또는 침상 안정으로 인한 급성 손상/질병을 경험하는 증상 (예를 들어, 고관절 치환, 대 수술 등)을 포함한다.

<7> <발명의 요약>

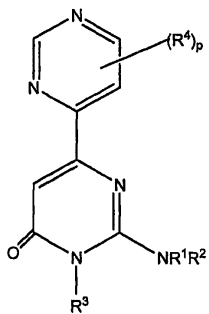
<8> 본 발명은 화학식 I 및 II의 GSK-3 억제제, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



<9>

화학식 II



<10>

<11> 상기 식 중,

<12> R¹은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

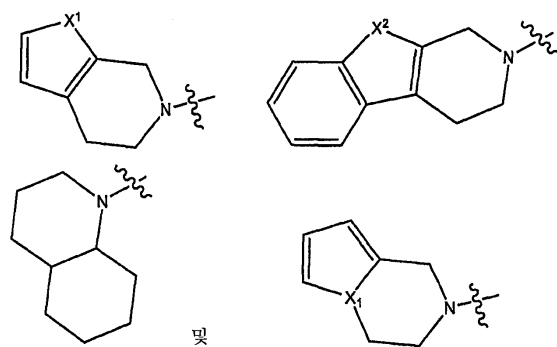
<13> R²는 -(4 내지 15원의) 헤테로시클로알킬, -(5 내지 10원의) 헤테로아릴 또는 C₁-C₆ 알킬기이고, 여기서 상기 알킬은 -(4 내지 15원의) 헤테로시클로알킬 또는 -(5 내지 10원의) 헤테로아릴에 의해 치환되고, R²의 상기 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 기 R⁷로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

<14> 또는 -NR¹R²는 함께 (8 내지 15원의) 헤테로시클로알킬 또는 -(5 내지 10원의) 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 둘 다 기 R⁷로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

- <15> R^3 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- <16> R^4 는 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 할로알콕시이고;
- <17> 각각의 R^7 은 -OH, 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알케닐, $-C_2-C_6$ 알키닐, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄옥시, $-C_2-C_6$ 알킨옥시, $-C_1-C_6$ 히드록시알킬, -CN, $-NO_2$, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로아릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴옥시 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로아릴옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^7 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 히드록시알킬, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시는 각각 할로젠, $-C_1-C_{12}$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알콕시, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-NR^9C(=O)R^8$, $-NR^9SO_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-S(O)_nR^8$ 또는 -OH로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;
- <18> 각각의 R^8 및 R^9 는 -H, $-C_1-C_{15}$ 알킬, $-C_2-C_{15}$ 알케닐, $-C_2-C_{15}$ 알키닐, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{15} \text{ 시클로알킬})$, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_4-C_8 \text{ 시클로알케닐})$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-((5 \text{ 내지 } 15\text{원의}) \text{ 헤테로시클로알킬})$, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_6-C_{15} \text{ 아릴})$ 및 $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^8 및 R^9 의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 -OH, $-C_1-C_{12}$ 알킬, $-C_2-C_{12}$ 알케닐, $-C_2-C_{12}$ 알키닐, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄옥시, $-C_2-C_6$ 알킨옥시, $-C_1-C_6$ 히드록시알킬, 할로젠, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(=O)N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)OH$ 및 $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 독립적으로 치환되고;
- <19> n은 0, 1 또는 2이고;
- <20> m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- <21> p는 0, 1, 2 또는 3이다.

발명의 상세한 설명

- <22> 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <23> 화학식 I 또는 II에 대한 본 발명의 한 실시양태에서, R^2 는 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원의})$ 헤테로아릴이다.
- <24> 화학식 I 또는 II에 대한 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^2 는 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬이다.
- <25> 화학식 I 또는 II에 대한 본 발명의 또다른 실시양태에서, R^2 는 $-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬 또는 $-(5 \text{ 내지 } 10\text{원의})$ 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬기이다.
- <26> 화학식 I 또는 II에 대한 본 발명의 또다른 실시양태에서, $-NR^1R^2$ 는 함께 8, 9 또는 10원의 헤테로시클로알킬을 형성한다. 또다른 실시양태에서, 8, 9 또는 10원의 헤테로시클로알킬은 -OH, 할로젠, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-C_6-C_{15}$ 아릴, $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로시클로알킬, 또는 $-(C_0-C_4 \text{ 알킬렌})-(5 \text{ 내지 } 15\text{원의})$ 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.
- <27> 화학식 I 또는 II에 대한 본 발명의 또다른 실시양태에서, $-NR^1R^2$ 는 함께 테트라히드로이소퀴놀리닐, 가교된 아자바이시클릭기, 가교된 디아자바이시클릭기, 및



<28>

<29> (식 중, X¹은 NR¹³ 또는 S이고, X²는 O 또는 NR¹³이고, 이때 R¹³은 존재하지 않거나, 수소 또는 C₁-C₆ 알킬임)로부터 선택된 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<30> 또다른 실시양태에서, R²는 R⁷에 의해 치환된 -(5 내지 15원의) 헤테로시클로알킬이고; 여기서 R⁷은 -C(=O)R⁸, -C(=O)OR⁸ 또는 -S(O)_nR⁸이고, R⁸은 (C₀-C₆ 알킬렌)-C₆-C₁₅ 아틸이다.

<31> 화학식 I 또는 II의 화합물은 광학 중심을 가질 수 있고, 따라서 상이한 거울상이성질성 및 부분입체이성질성 배열로 나타낼 수 있다. 본 발명은 이러한 화학식 I 또는 II의 화합물의 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기타 입체이성질체, 및 이의 라세미 화합물, 혼합물, 및 입체이성질체의 기타 혼합물을 포함한다.

<32> 화학식 I 또는 II의 화합물의 제약상 허용되는 염은 이의 산 부가염 및 염기 염을 포함한다.

<33> 적합한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예에는, 이에 제한되지 않지만, 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이술페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포네이트, 스타네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 크시노포에이트 염이 포함된다.

<34> 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예에는, 이에 제한되지 않는 한, 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염이 포함된다.

<35> 산 및 염기의 헤미염은 또한, 예를 들어 헤미술페이트 및 헤미칼슘 염으로 형성될 수 있다.

<36> 이들 및 기타 적합한 염에 대한 검토를 위해, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)]을 참조한다.

<37> 화학식 I 또는 II의 화합물의 제약상 허용되는 염은

<38> (i) 화학식 I 또는 II의 화합물을 바람직한 산 또는 염기와 반응시키거나;

<39> (ii) 화학식 I 또는 II의 화합물의 적합한 전구체로부터 또는 바람직한 산 또는 염기를 사용하여 적합한 시클릭 전구체, 예를 들어, 락톤 또는 락탐의 개환에 의해 산- 또는 염기-불안정성 보호기를 제거하거나; 또는

<40> (iii) 화학식 I 또는 II의 화합물의 하나의 염을 적절한 산 또는 염기와의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 컬럼에 의해 또다른 염으로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.

<41> 염 형성 반응은 전형적으로 용액 중에서 수행된다. 생성된 염은 침전되거나 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염 중 이온화 정도는 완전 이온화부터 거의 비-이온화로 다양할 수 있다.

<42> 본 발명의 화합물은 완전 부정형부터 완전 결정질까지 다양한 고체 상태로 존재할 수 있다. 용어 '부정형'은 물질이 분자 수준에서 긴 범위 질서가 결핍된 상태를 지칭하고, 온도에 따라 고체 또는 액체의 물성을 나타낼 수 있다. 전형적으로, 이러한 물질은 특징적인 X-선 회절 패턴을 나타내지 않고, 고체의 물성을 나타내면서,

액체로서 더 형식적으로 설명된다. 가열함에 따라, 상태 변화, 전형적으로 2차 변화 ('유리 전이')를 특징으로 하는, 고체에서 액체 성질로의 변화가 나타난다. 용어 '결정질'은 물질이 분자 수준에서 규칙적인 순서의 내부 구조를 갖는 고체 상을 지칭하고, 정의된 피크를 갖는 특징적인 X-선 회절 패턴을 나타낸다. 충분히 가열된 경우 이러한 물질은 또한 액체의 성질을 나타낼 것이지만, 고체에서 액체로의 변화는 상 변화, 전형적으로 1차 변화 ('용점')를 특징으로 한다.

- <43> 본 발명의 화합물은 또한 비용매화 및 용매화 형태로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물'은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 분자 착물을 기재하기 위해 본원에 사용된다. 용어 '수화물'은 상기 용매가 물인 경우 사용된다.
- <44> 유기 수화물을 위한 현재 용인되는 분류 시스템은 분리 위치, 채널 또는 금속-이온 배위된 수화물을 정의하는 것이다. 예를 들어, 문헌 [Polymorphism in Pharmaceutical Solids; K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)]를 참조한다. 분리 위치 수화물은 물 분자들이 유기 분자의 개재에 의해 서로 직접 접촉되지 않고 분리된 것이다. 채널 수화물에서, 물 분자는 이들이 다른 물 분자 옆에 있는 경우 격자 채널에 존재한다. 금속-이온 배위 수화물에서, 물 분자는 금속 이온에 결합된다.
- <45> 본 발명의 화합물은 또한 적합한 조건에 적용되는 경우 준결정 상태 (메조상 또는 액체 결정)로 존재할 수 있다. 준결정 상태는 진성 결정질 상태와 진성 액체 상태 (용융 또는 용액)의 중간이다. 온도에서의 변화의 결과로서 나타나는 메조형태는 '온도전이형'으로서 기재되고, 물 또는 또다른 용매와 같은 제2 성분의 첨가로부터 생성되는 메조 형태는 '농도전이형'으로서 기재된다. 농도전이형 메조상을 형성하는 것에 대한 잠재성을 갖는 화합물은 '양친매성'으로서 기재되고, 이온성 (예컨대 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 또는 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) 또는 비-이온성 (예컨대 $\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$) 극성 헤드(head) 기를 보유한 분자로 이루어져 있다. 추가 정보를 위해, 문헌 [Crystals and the polarizing Microscope; N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)]을 참조한다.
- <46> 본 발명의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 모든 다형체 및 이의 결정 성질, 이의 전구약물 및 이성질체 (광학적, 기하학적 및 호변이성질체성 이성질체 포함), 및 동위원소-표지된 화학식 I 또는 II의 화합물을 비롯한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물을 포함한다.
- <47> 나타낸 바와 같이, 화학식 I 또는 II의 화합물의 소위 '전구 약물'은 또한 본 발명의 범주 내에 있고, 화학식 I 또는 II의 화합물에 존재하는 적절한 관능기를 '프로-잔기'로서 당업자들에게 공지된 특정 잔기로 대체함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]를 참조한다.
- <48> 본 발명에 따른 전구약물의 일부 예에는:
- <49> (i) 카르복실산 관능기 (-COOH)를 함유한 화학식 I 또는 II의 화합물, 이의 에스테르, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 카르복실산 관능기의 수소를 ($\text{C}_1\text{-C}_8$)알킬로 대체한 화합물;
- <50> (ii) 알킬 관능기 (-OH)를 함유한 화학식 I 또는 II의 화합물, 이의 에테르, 예를 들어, 화학식 I 또는 II의 화합물의 알코올 관능기의 수소를 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)알카노일옥시메틸로 대체한 화합물; 및
- <51> (iii) 1급 또는 2급 아미노 관능기 (-NH_2 또는 -NHR , 여기서 $\text{R} \neq \text{H}$)를 함유한 화학식 I 또는 II의 화합물, 이의 아마이드, 예를 들어, 가능한 경우 화학식 I 또는 II의 화합물의 아미노 관능기의 수소 중 하나 또는 둘다가 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)알카노일로 대체될 수 있는 화합물
- <52> 이 포함된다.
- <53> 하기 실시예 및 다른 전구약물 유형의 예에 따른 대체 기의 추가 예는 상기 참조문헌에서 발견될 수 있다.
- <54> 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유한 화학식 I 또는 II의 화합물은 2개 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화학식 I 또는 II의 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유한 경우, 기하학적 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 구조적 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 경우, 호변이성질체성 이성질체 ('호변이성질체')가 발생할 수 있다. 이것은, 예를 들어, 이미노, 케토 또는 옥심 기를 함유한 화학식 I 또는 II의 화합물에서 양성자 호변이성질화의 형태, 또는 방향족 잔기를 함유한 화합물에서, 소위 원자가 호변이성질화의 형태를 취할 수 있다. 이후, 단일 화합물은 하나 이상의 유형의 이성질화를 나타낼 수 있다.

- <55> 본 발명의 범주내에는 하나 이상의 유형의 이성질화를 나타내는 화합물, 및 이의 하나 이상의 혼합물을 비롯한, 화학식 I 또는 II의 화합물의 모든 입체이성질체, 기하학적 이성질체 및 호변이성질체 형태가 포함된다. 또한, 카운터이온이 광학 활성, 예를 들어, d-락테이트 또는 l-라이신, 또는 라세미, 예를 들어, dl-타르트레이트 또는 dl-아르기닌인 산 부가염 또는 염기염이 포함된다.
- <56> 시스/트랜스 이성질체는 당업자들에게 공지된 통상의 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.
- <57> 개별 거울상이성질체의 제조/분리를 위한 통상의 기술에는 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터 키랄 합성, 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할이 포함된다.
- <58> 별법으로, 라세미체 (또는 라세미 전구체)는 적합한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, 알코올과 반응시킬 수 있거나, 또는 화학식 I 또는 II의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유한 경우, 염기 또는 산, 예컨대 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산과 반응시킬 수 있다. 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 하나 또는 둘다의 부분입체이성질체는 당업자에게 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상이성질체(들)로 전환될 수 있다.
- <59> 본 발명의 키랄 화합물 (및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50 부피%의 이소프로판올, 전형적으로 2% 내지 20%, 및 0 내지 5 부피%의 알킬아민, 전형적으로 0.1% 디에틸아민을 함유한 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 이용한 거울상이성질체상-풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용출액을 농축하여 풍부한 혼합물을 수득한다.
- <60> 임의의 라세미체를 결정화시키는 경우, 2개의 상이한 유형의 결정이 가능하다. 첫번째 유형은 상기 지칭된 라세미 화합물 (진성 라세미체)이고, 여기서 거울상이성질체 둘다를 동물량으로 함유한 하나의 균질 결정 형태가 생성된다. 두번째 유형은 라세미 혼합물 또는 고체 라세미 혼합물(conglomerate)이고, 여기서 각각 단일 거울상이성질체를 포함하는 동물량의 2개 형태의 결정이 생성된다.
- <61> 라세미 혼합물에 존재하는 결정 형태 둘다가 동일한 물성을 갖는 경우, 이들은 진성 라세미체와 비교하여 상이한 물성을 가질 수 있다. 라세미 혼합물은 당업자들에게 공지된 통상의 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Stereochemistry of Organic Compounds; E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)]을 참조한다.
- <62> 본 발명은 모든 제약상 허용되는 동위원소-표지된 화학식 I 또는 II의 화합물을 포함하고, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 천연적으로 우세한 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다.
- <63> 본 발명의 화합물에서 포집에 적합한 동위원소의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소, 예컨대 ^{18}F , 요오드, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예컨대 ^{32}P , 및 황, 예컨대 ^{35}S 가 포함된다.
- <64> 특정 동위원소-표지된 화학식 I 또는 II의 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 혼입시킨 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 3중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 특히 혼입의 용이성 및 검출의 용이한 수단의 관점에서 상기 목적에 유용하다.
- <65> 동위원소-표지된 화학식 I 또는 II의 화합물은 일반적으로 당업자들에게 공지된 통상의 기술 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- <66> 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물에는 결정화의 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것인, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO가 포함된다.
- <67> 본 발명의 특정 실시양태에는 하기 실시예에 예시된 화합물, 및 이들의 제약상 허용되는 염, 착물, 용매화물, 다형체, 입체이성질체, 대사물질, 전구약물, 및 이의 기타 유도체가 포함된다.
- <68> 본 발명은 또한 상기 장애 또는 증상을 치료하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

- <69> 본 발명은 또한 알츠하이머병, 암, 당뇨병, X 증후군, 비만, 모발 손실, 염증, 기분 장애, 신경원세포 사멸, 졸중, 양극성 장애, 근육 질량 및 기능 손실로부터 발병하는 증상, 정자 활동 감소 및 심장보호로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 상기 장애를 치료하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- <70> 본 발명은 또한 기분 장애 또는 무드 에피소드를 치료하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 인간을 비롯한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 기분 장애 또는 무드 에피소드를 치료하는 방법을 제공한다.
- <71> 본 발명은 또한 PDE10을 억제하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 기분 장애 또는 무드 에피소드를 치료하는 방법을 제공한다.
- <72> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기분 장애 및 무드 에피소드의 예에는, 이에 제한되지 않지만, 경증, 중간증 또는 중증 유형의 주요 울성 에피소드, 조증 또는 혼합 무드 에피소드, 경조증 무드 에피소드; 비정형적 특징을 갖는 울성 에피소드; 우울증 특징을 갖는 울성 에피소드; 긴장성 특징을 갖는 울성 에피소드; 산후 발생 무드 에피소드; 졸중 후 우울증; 주요 울성 장애; 기분부전 장애; 경우울 장애; 월경전 불쾌 장애; 정신분열증의 정신병 후 울증 장애; 망상 장애 또는 정신분열증과 같은 정신병 장애에 더해진 주요 울성 장애; 양극성 장애, 예를 들어 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 및 순환기질 장애가 포함된다.
- <73> 본 발명은 추가로 신경퇴행성 장애 또는 증상을 치료하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 신경퇴행성 장애 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다.
- <74> 본 발명은 추가로 PDE10을 억제하기 위한 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 신경퇴행성 장애 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다.
- <75> 본원에 사용된 바와 같이, 또한 달리 나타내지 않는 한, "신경퇴행성 장애 또는 증상"은 중추 신경계에서 뉴런의 기능이상 및/또는 사멸에 의해 발병되는 장애 또는 증상을 지칭한다. 이러한 장애 및 증상의 치료는 이들 장애 또는 증상에서 기능이상 또는 뉴런 사멸의 위험을 예방하고/하거나, 기능이상 또는 뉴런 사멸의 위험에 의해 발생된 기능 손실을 보완하는 방법으로, 손상된 또는 건강한 뉴런의 기능을 향상시키는 제제의 투여에 의해 용이해질 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "신경영양성 제제"는 일부 또는 모든 이러한 성질을 갖는 성분 또는 제제를 지칭한다.
- <76> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 신경퇴행성 장애 및 증상의 예에는, 파킨슨병; 헌팅톤병; 치매, 예를 들어 알츠하이머병, 다발성 경색성 치매, AIDS-관련 치매, 및 전측두엽 치매; 뇌 외상과 연관된 신경퇴행; 졸중과 연관된 신경퇴행, 뇌 경색과 연관된 신경퇴행; 저혈당-유도된 신경퇴행; 간질성 발작과 연관된 신경퇴행; 신경독소 중독과 연관된 신경퇴행; 및 다발성 뇌신경계 위축이 포함된다.
- <77> 본 발명의 한 실시양태에서, 신경퇴행성 장애 또는 증상은 인간을 비롯한 포유동물에서 신경퇴행 중형 돌기 뉴런을 포함한다.
- <78> 본 발명의 추가 실시양태에서, 신경퇴행성 장애 또는 증상은 헌팅톤병이다.
- <79> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 직쇄 또는 분지쇄 잔기를 갖는 포화 1가 탄화수소 라디칼을 포함한다. 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 tert-부틸이 포함된다.
- <80> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "알케닐"은, 달리 나타내지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬 잔기를 포함하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 알케닐의 예에는 에테닐 및 프로페닐이 포함된다.
- <81> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "알키닐"은, 달리 나타내지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 알킬 잔기를 포함하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 알키닐기의 예에는 에티닐 및 2-프로피닐이 포함된다.
- <82> 본원에 사용되는 바와 같은, 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로서의 용어 "알콕시"는, 달리 나타내지 않는 한, 산소 원자에 연결된 알킬 기를 지칭한다.
- <83> 본원에 사용되는 바와 같은, 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로서의 용어 "알킬티오"는, 달리 나타내지 않는

한, 황 원자를 통해 연결된 임의의 상기 알킬 기를 지칭한다.

- <84> 본원에 사용되는 바와 같은, 단독으로 또는 또다른 기의 부분으로서의 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드를 지칭한다.
- <85> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 알킬기에 연결된 하나 이상의 할로젠 원자를 지칭한다. 할로알킬기의 예에는, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 플루오로메틸기가 포함된다.
- <86> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "시클로알킬"은, 달리 나타내지 않는 한, 비-방향족 포화 시클릭 알킬 잔기를 포함하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 시클로알킬의 예에는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함된다.
- <87> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 달리 나타내지 않는 한, 수소 원자의 제거에 의해 방향족 탄화수소로부터 유래된 유기 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 인데닐 및 플루오레닐을 포함한다. "아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 융합 고리기를 포함한다.
- <88> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로시클릭", "헤테로시클로알킬" 등의 용어는 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 바람직하게는 각각 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자를 함유한 비-방향족 시클릭기를 지칭한다. 본 발명의 헤테로시클릭기는 또한 하나 이상의 옥소 잔기로 치환된 고리계를 포함할 수 있다. 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예는, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제피닐, 피페라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐, 퀴놀리지닐, 퀴누클리디닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데실, 1,4-디옥사스피로[4.4]노닐, 1,4-디옥사스피로[4.3]옥틸 및 1,4-디옥사스피로[4.2]헵틸이다.
- <89> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은, 하나 이상의 헤테로원자 (바람직하게는 산소, 황 및 질소), 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 방향족기를 지칭한다. 하나 이상의 고리가 방향족인, 하나 이상의 헤테로원자를 함유한 다중시클릭기는 "헤테로아릴"기이다. 본 발명의 헤테로아릴기는 또한 하나 이상의 옥소 잔기로 치환된 고리계를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기의 예에는 피리디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 디히드로퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 디히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 푸로피리디닐, 피롤로피리미디닐 및 아자인돌릴이 있다.
- <90> 달리 나타내지 않는 한, 탄화수소로부터 유래된 상기 모든 기는 약 1 내지 약 20개의 탄소 원자 (예를 들어, C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 알케닐, C₃-C₂₀ 시클로알킬, 3 내지 20원의 헤테로시클로알킬; C₆-C₂₀ 아릴, 5 내지 20원의 헤테로아릴 등) 또는 1 내지 약 15개의 탄소 원자 (예를 들어, C₁-C₁₅ 알킬, C₂-C₁₅ 알케닐, C₃-C₁₅ 시클로알킬, 3 내지 15원의 헤테로시클로알킬, C₆-C₁₅ 아릴, 5 내지 15원의 헤테로아릴 등), 또는 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.
- <91> 일반적으로 본 발명의 바람직한 GSK-3 억제제의 Ki 값은 약 10 μM 이하, 보다 바람직하게는 약 0.1 μM 이하이다.
- <92> "장애를 치료하는 방법"에서 용어 "치료하는"은 상기 용어가 적용하는 장애의 진행 또는 상기 장애의 하나 이상의 징후를 회복시키거나 완화시키거나 억제하는 것을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 또한 환자의 증상에 따라, 장애 또는 그와 관련된 임의의 증상의 발병을 예방하고, 발병 전에 장애 또는 그의 임의의 징후의 중증도를 감소시키는 것을 비롯한 장애의 예방을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "치료하는"은 또한 장애의 재발을 예방하는 것을 지칭한다.
- <93> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "포유동물"은 인간, 개 및 고양이를 비롯하여 "포유류" 강의 임의의 구성원을 지칭한다.

- <94> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체와 함께 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다. 적합한 제약 담체에는 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매가 포함된다. 이어서, 이에 따라 형성된 제약 조성물은 다양한 투여 형태, 예컨대 정제, 산제, 로젠지제, 액상 제제, 시럽제, 주사가능한 용액제 등으로 용이하게 투여될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 추가 성분, 예컨대 향미제, 결합제, 부형제 등을 임의로 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 경구, 구강, 비내, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하), 경피 (예를 들어, 패치제) 또는 직장 투여용으로, 또는 흡입 또는 취입 투여에 적합한 형태로 제제화될 수 있다.
- <95> 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 전젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로오스 또는 인산칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산 마그네슘, 활석 또는 실리카); 봉해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트)와 함께 통상의 수단에 의해 제조된, 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태를 취할 수 있다. 정제는 공지된 방법으로 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는, 예를 들어 용액제, 시럽제 또는 현탁액제의 형태를 취할 수 있거나, 이들은 사용전에 물 또는 기타 적합한 비히클과의 구성을 위한 건조 제품으로서 존재할 수 있다. 이러한 액상 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수용성 비히클 (예를 들어, 아몬드유, 오일성 에스테르 또는 에틸 알킬); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 통상의 방식으로 제제화될 수 있다.
- <96> 구강 투여를 위해, 조성물은 통상의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지제의 형태를 취할 수 있다.
- <97> 본 발명의 화합물은 통상의 카테터화 기술 또는 주입법을 사용하는 것을 포함하는, 주사에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사를 위한 제제화는 첨가된 보존제와 함께, 예를 들어 앰플 또는 다중-투여 용기에서 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 이들은 오일성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 유액과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열성물질 제거수로 재구성하기 위한 산제 형태일 수 있다.
- <98> 생성물 용액이 요구되는 경우, 이것은 환자에게 경구 또는 비경구 투여를 위해 필요한 농도의 용액을 제조하기에 충분한 양의 단리된 포집 착물을 물 (또는 기타 수성 매질) 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 화합물은 구강에서 활성 성분을 방출하기 위해 고안된, 속성 분산 투여 형태를 위해 제제화될 수 있다. 이들은 종종 신속 가용성 젤라틴-기재의 매트릭스를 사용하여 제제화된다. 이러한 투여 형태는 공지되어 있고, 광범위한 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 가장 신속한 분산 투여 형태는 담체 또는 구조-형성 작용제로서 젤라틴을 사용한다. 전형적으로, 패키징으로부터의 제거 동안 파손을 방지하기 위해 투여 형태에 충분한 강도를 제공하기 위해 젤라틴을 사용하지만, 일단 입에 들어가면, 젤라틴은 투여 형태를 즉시 분해시킨다. 별법으로, 다양한 전분이 동일한 효과를 위해 사용된다.
- <99> 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌제 기재를 함유한, 좌제 또는 보유 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수 있다.
- <100> 비내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 환자에 의해 압착되거나 또는 펌핑되는 펌프 분무 용기로부터 용액제 또는 현탁액제의 형태로, 또는 적합한 추진제, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하는, 가압 용기 또는 네블라이저(nebulizer)로부터의 에어로졸 분무 제제로서 통상적으로 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정될 수 있다. 가압 용기 또는 네블라이저는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐제 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로부터 제조됨)는 본 발명의 화합물 및 적합한 분말 염기, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.
- <101> 평균 성인 인간에서 상기 지칭된 증상 (예를 들어, 편두통)의 치료를 위한 에어로졸 제제는 바람직하게는 에어로졸의 각각의 계량된 용량이 약 20 mg 내지 약 1,000 mg의 본 발명의 화합물을 함유하도록 배열된다. 에어로졸에 의한 전체 일일 투여량은 약 100 mg 내지 약 10 mg일 것이다. 투여는 일일 수회, 예를 들어 2, 3, 4 또는 8회일 수 있고, 예를 들어, 각 회수 당 1, 2 또는 3번 용량을 제공한다.
- <102> 평균 인간 성인에 대한 경구, 비경구, 직장 또는 구강 투여를 위한 본 발명의 화합물의 제안된 일일 투여량은

단위 투여량 당 약 0.01 mg 내지 약 2,000 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 200 mg의 화학식 I 또는 II의 활성 성분일 수 있고, 이것은 예를 들어, 일일 1 내지 4회 투여될 수 있다.

<103> 평균 인간 성인에 대한 경구, 비경구, 직장 또는 구강 투여를 위한 본 발명의 화합물의 제안된 일일 투여량은 단위 투여량 당 약 0.01 mg 내지 약 2,000 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 200 mg의 화학식 I 또는 II의 활성 성분일 수 있고, 이것은 예를 들어, 일일 1 내지 4회 투여될 수 있다.

<104> 유도성 세포주에서의 GSK-3 β (글리코젠 신타제 키나제) 전세포 활성화에 대한 검정 프로토콜

<105> 인간 재조합 GSK-3 β 및 인간 재조합 Tau를 CHO Tet-Off 세포주에서 발현시켰다. 유도된 세포주의 세포 용해물을 사용하여 세린 202 및 트레오닌 205에서 tau의 특이적 인산화를 검출하는 면역검정을 이용하여 GSK-3 β 활성을 측정하였다. 세포를 10% 테트라사이클린 인가된 FBS (BD 바이오사이언시스 클론테크(Biosciences Clontech)) 및 400 pg/ml 독시사이클린 (시그마(Sigma))이 보강된 최소 필수 배지 알파(Minimum Essential Medium Alpha) (인비트로젠(Invitrogen))에서 성장시켰다. tau 및 GSK-3 β 의 발현은 72시간 동안 독시사이클린 무함유 배지에서 성장시킴으로써 유도하였다. 세포를 시험 제제와 함께 90분 동안 인큐베이션한 다음, 배지를 제거하고, 세포를 250 mM NaCl, 50 mM Tris pH 7.5, 5 mM EDTA, 0.1% NP40, 5 mM DTT, 1 mM 나트륨 오르토바나테이트, 1 uM 오카다산 및 1X 프로테아제 억제제 (로체(Roche) - 완전 정제)를 함유한 완충액으로 용해시켰다. 세포 용해물을 PBS (시그마) 중 0.5% BSA (로체), 0.5% Tween 20 (시그마)을 함유한 완충액 중에 16 ng/웰의 바이오티닐화된 항체 HT7 (피어스(Pierce)), 20 ng/웰의 루테닐화된 항체 AT8, 10 ug/웰의 스트렙타비딘 자기성 비드 M-280 (바이오베리스(Bioveris))을 함유한 샌드위치 면역검정(sandwich immunoassay)에서 사용하였다. 검정 신호의 판독은 진탕시키면서 4°C에서 밤새 인큐베이션한 후에 M-8 분석기 (바이오베리스(Bioveris)) 상에서 수행하였다.

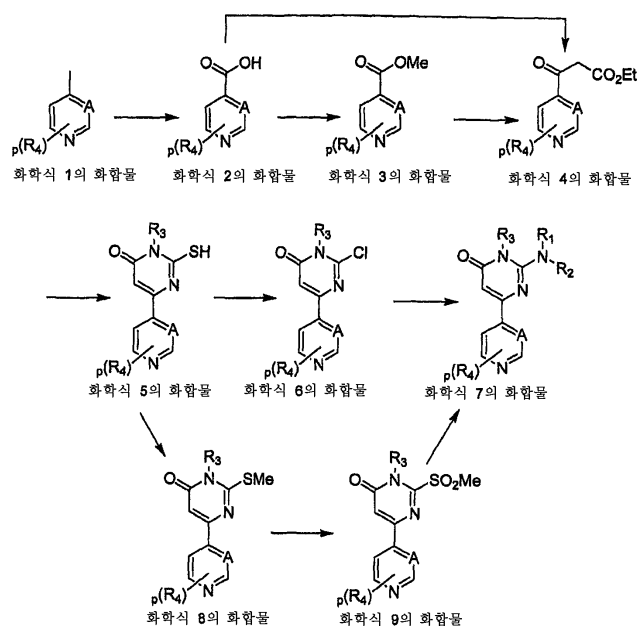
<106> 무세포 효소 검정에서 GSK-3 β (글리코젠 신타제 키나제)를 위한 검정 프로토콜

<107> 재조합 인간 GSK3 β 를 SF9/Baculo 바이러스 세포에서 발현시켰다. His-tag 단백질은 Ni-NTA 수퍼플로우(Superflow) 컬럼에 대한 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 효소 활성은 [³³P]ATP (퍼킨엘머(PerkinElmer))의 감마 포스페이트로부터의 [³³P]를 바이오티닐화 펩티드 기질인 바이오-LC-S-R-H-S-S-P-H-Q-pS-E-D-E-E-E-OH (아나스펙(Anaspec)) 내로 혼입함으로써 검정하였다. 8 mM MOPS (pH 7.0), 10 mM 마그네슘 아세테이트, 0.2 mM EDTA, 1mM DTT 및 2 uM 저온 ATP를 함유한 완충액에서 반응을 수행하였다. ³³P-ATP를 0.025 uCi/웰 (120 uL)를 위해 첨가하고, 기질의 최종 농도는 1.0 uM이었다. 효소를 30분 동안 실온에서 시험 제제와 함께 예비인큐베이션한 다음, 기질 혼합물을 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. Ca 또는 Mg가 없는 PBS 중 12.5 mM EDTA, 0.25% 트리톤(Triton)-X 100, 125 uM ATP 및 6.2 mg/ml 스트렙타비딘 코팅된 SPA 비드 (아머샴(Amersham))를 함유한 완충액 0.66 부피를 첨가함으로써 반응을 중단시켰다. 비드와 연관된 방사성을 트릴룩스 카운터(Trilux counter) (퍼킨엘머(PerkinElmer))에서 CPM의 섬광 계수로 정량화하였다.

<108> 하기 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 도시한다. 반응식에서 설명된 다양한 치환기 (예를 들어, P, Cap, X1 등)가 예식 목적으로만 설명되고, 상기 및 특허청구범위에서 언급된 것에 대해 독립적일 수 있음을 주의해야 한다.

<109> 하기 반응식은 실시예의 제법에 사용되는 방법의 예시적인 기제를 제공하는 것으로 의도된다. 그러나, 이들 반응식에 따라 제조된 화합물이 본 발명의 범주내에서 새로운 실시예를 추가로 제공하기 위해 변형될 수 있음을 주의한다. 예를 들어, 에스테르 관능기는 당업자들에게 공지된 절차를 추가로 이용하여 반응시켜 또다른 에스테르, 아마이드, 카르비놀 또는 케톤을 제공할 수 있다.

반응식 1



<110>

<111> 반응식 1에 따라, A가 탄소 또는 질소이고, R¹, R², R³ 및 R⁴가 상기 기재된 바와 같은 것인 반응식 1에서의 중간체 화합물은, 시판 구입가능하거나 또는 용매, 예컨대 피리딘 중 이산화셀레늄을 사용한 산화와 같은 당업자들에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 화학식 1 및 화학식 4의 화합물로부터 제조될 수 있다.

<112> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 3의 화합물은 메탄올 (MeOH), 에탄올 (EtOH), 또는 이소프로판올과 같은 용매 중에서 황산 또는 염산과 같은 산을 사용하여 화학식 2의 화합물을 에스테르화시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 67℃, 바람직하게는 20℃ 내지 67℃의 온도에서 황산을 산으로 사용한 경우 에탄올이다.

<113> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 4의 화합물은 극성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 (THF), 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 EtOAc 중에서 염기, 예컨대 수소화나트륨, 칼륨 tert-부톡시드 또는 금속화 핵사메틸디실라진을 사용하여 에틸 아세테이트 (EtOAc)를 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 바람직한 염기는 칼륨 tert-부톡시드이고, 바람직한 용매는 0℃ 내지 67℃, 바람직하게는 20℃ 내지 67℃의 온도에서 EtOAc/THF이다.

<114> 별법으로, 화학식 4의 화합물은 용매, 예컨대 THF 중에서 화학식 2의 화합물을 N,N-카르보닐디이미다졸 (CDI)로 처리하여 반응성 중간체를 형성하고, 이것을 에틸 말로네이트의 마그네슘 염으로 알킬화시킨 다음 가열하여 탈 카르복실화된 생성물을 수득함으로써 제조될 수 있다

<115> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 5의 화합물은 염기, 예컨대 수소화나트륨, 칼륨 tert-부톡시드 또는 DBU의 존재하에 용매, 예컨대 MeOH 또는 EtOH 중에서 1-메틸-2-티오우레아의 축합에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 60℃ 내지 80℃의 온도에서 바람직한 염기로서 DBU를 사용한 경우 에탄올이다.

<116> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 6의 화합물은 용매, 예컨대 DMF 또는 DCE 중에서 염소화제, 예컨대 옥시염화인 또는 오염화인을 사용하여 화학식 5의 화합물을 염소화시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 110℃, 바람직하게는 40℃ 내지 80℃의 온도에서 바람직한 염소화제로서 옥시염화인을 사용한 경우 DMF이다.

<117> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 7의 화합물은 용매, 예컨대 DMF, DMSO 또는 NMP 중에서 염기, 예컨대 트리에틸아민 (TEA), 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 DBU의 존재하에 화학식 6 또는 화학식 9의 아민에 의한 친핵성 아민 치환에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 110℃, 바람직하게는 40℃ 내지 80℃의 온도에서 바람직한 염기로서 DBU를 사용한 경우 DMF이다.

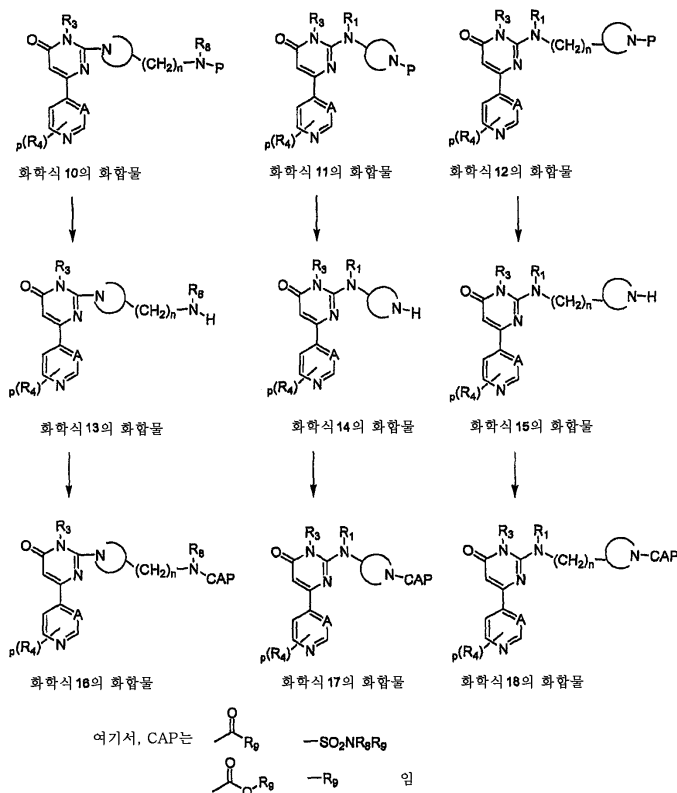
<118> 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 8의 화합물은 용매, 예컨대 THF, 물, MeOH 또는 아세토니트릴 중에서 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수소화나트륨, 칼륨-tert-부톡시드 또는 DBU의 존재하에 화학식 5의 화합물을 사용한

메틸 요오다이드의 대체에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 0℃ 내지 40℃의 온도에서 바람직한 염기로서 수산화나트륨을 사용한 경우 물과 THF의 혼합물이다.

<119>

반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 9의 화합물은 용매, 예컨대 THF 또는 디클로로메탄 중에서 mCPBA 또는 과산화수소의 존재하에 술폰아이드의 산화에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 0℃ 내지 40℃의 온도에서 mCPBA를 사용한 경우 디클로로메탄이다.

화학식 2



<120>

<121>

화학식 10, 11 및 12의 화합물은 반응식 1에서 제조된 바와 같은 화학식 7의 화합물을 지칭하며, 여기서 화학식 7의 -NR₁R₂ 기는 보호기로 보호된 아민기를 함유한다 (예를 들어, P가 보호기, 예컨대 Boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타내는 것인 화학식 10, 11 및 12의 화합물). 반응식 2에 따라서, 화학식 10, 11 및 12의 화합물을 탈보호시킨 다음 커플링하여 화학식 16, 17 또는 18의 화합물을 얻을 수 있다. 보호/탈보호 방법의 사용은 당업자들에게 공지되어 있다. 문헌 [T.W. Greene; Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

<122>

반응식 2에 따라서, 화학식 10, 11 및 12의 화합물의 탈보호는 공지된 방법에 따라 수행하여 화학식 13, 14 및 15의 화합물을 수득한다. 바람직한 보호기는 BOC이고, 이것은 공지된 방법에 의해, 바람직하게는 -78℃ 내지 67℃, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃의 온도에서 DCE 중 트리플루오로아세트산에 의해 제거될 수 있다.

<123>

반응식 2에 따라서, CAP가 측쇄 R₉를 갖는 아미드기를 지칭하는 것인 화학식 16, 17 및 18의 목적 화합물은 용매, 예컨대 DMSO, DMF, THF, DCE 또는 아세토니트릴 중 아민 염기, 예컨대 TEA, DIPEA 또는 피리딘의 존재하에 화학식 13, 14 및 15의 화합물을 산 클로라이드를 사용하여 아실화시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 20℃ 내지 120℃, 바람직하게는 20℃ 내지 60℃의 온도에서 바람직한 염기로서 TEA를 사용한 경우 DMSO이다.

<124>

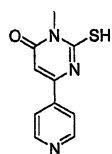
별법으로, CAP 기가 측쇄로서의 아미드기 R₉인 화학식 16, 17 및 18의 화합물은 적합한 커플링 시약, 예컨대 DCC 또는 HATU 및 염기, 예컨대 TEA, DIPEA, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨을 사용하여 화학식 13, 14 및 15의 화합물을 카르복실산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 바람직한 염기는 적합한 불활성 용매, 예컨대 DMF, THF, 메틸렌 클로라이드 또는 디옥산 중 DIPEA이다. 바람직한 커플링제는 HATU이다. 바람직한 용매는 -40℃ 내지 40℃, 바람직하게는 20 내지 40℃의 온도에서 DMF이다.

<125> 반응식 2에 따라, CAP 기가 측쇄로서 R_9 를 갖는 카르바메이트인 화학식 16, 17 및 18의 목적 화합물은 용매, 예컨대 DMSO, DMF, THF, DCE 또는 아세토니트릴 중 아민 염기, 예컨대 TEA, DIPEA 또는 피리딘의 존재하에 화학식 13, 14 및 15의 화합물을 클로로포르메이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 120℃ 바람직하게는 0℃ 내지 30℃의 온도에서 바람직한 아민 염기로서 TEA를 사용한 경우 DCE이다.

<126> 반응식 2에 따라, CAP가 측쇄 NR_9R_9 를 갖는 술폰아미드기인 화학식 16, 17 및 18의 목적 화합물은 용매, 예컨대 DMSO, DMF, THF, DCE 또는 아세토니트릴 중 염기, 예컨대 TEA, DIPEA 또는 피리딘의 존재하에 화학식 13, 14 및 15의 화합물과 술폰닐클로라이드로부터 제조될 수 있다. 바람직한 용매는 0℃ 내지 120℃, 바람직하게는 0℃ 내지 30℃에서 바람직한 아민 염기로서 TEA를 사용한 경우 DCE이다.

<127> 반응식 2에 따라, CAP가 R_9 로서 제조된 바와 같은 것인 화학식 16, 17 및 18의 화합물은 환원제, 예컨대 붕수소화나트륨, 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드 또는 나트륨 시아노보로하이드리드, 및 임의의 첨가제, 예컨대 아세트산 또는 나트륨 아세테이트의 존재하에 알데히드 또는 케톤으로 처리함으로써 화학식 13, 14 및 15의 화합물의 환원성 아민화에 의해 제조될 수 있다. 바람직한 환원제는 용매, 예컨대 EtOH, THF, 메틸렌 클로라이드, 디옥산 또는 톨루엔 중 나트륨 시아노보로하이드리드이다. 바람직한 용매는 -78℃ 내지 67℃, 바람직하게는 0 내지 50℃의 온도에서 EtOH이다.

<128> 제조예 1: 2-클로로-3-메틸-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온

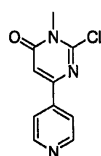


<129>

<130> 단계 A: 2-머캅토-3-메틸-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온:

<131> 에틸 이소니코티노일아세테이트 (아크로스(Across) (40.6 g, 210 mmol), 1-메틸-2-티오우레아 (56.8 g, 630 mmol), DBU (31.4 ml, 31.9 g, 210 mmol) 및 EtOH (400 ml)의 혼합물을 4시간 동안 환류에서 가열하였다. 빙수조에서 냉각시킨 후에, 물 (70 ml) 중 메탄술폰산 (13.6 ml, 20.2 g, 210 mmol)의 용액을 서서히 첨가하고, 두꺼운 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하였다. 고체를 밤새 공기-건조시켜 표제 화합물 (32.6 g)을 수득하였다. 모액으로부터 결정을 수집하고 세척하고 상기와 같이 건조시켜 추가의 표제 화합물 (1.45 g)을 수득하였다. 회백색 고체의 총 수율 = 34.03 g (74%).

<132> $^1\text{H-NMR(DMSO)}$: δ ppm 12.88 (s, 1 H), 8.69 - 8.72 (m, 2 H), 7.68 - 7.71 (m, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 3.55 (s, 3 H).



<133>

<134> 단계 B: 2-클로로-3-메틸-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온:

<135> 새로 증류시킨 POCl_3 (21.8 ml, 35.8 g, 0.23 mol)을 질소 분위기 하에서 교반하면서 DMF (245 ml)에 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 제조예 1, 단계 A의 생성물 (33.2 g, 0.15 mol)을 부분씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 밤새 냉각시킨 후에 (4℃), 혼합물을 질소하에 밀폐시키고, EtOAc (865 ml)를 교반하면서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 침전물을 수집하고 EtOAc로 세척하고 건조시켰다. 고체를 물 (550 ml) 중에 용해시키고, 15% 수성 수산화나트륨으로 pH를 10으로 조정하였다. 침전물을 수집하고 물로 세척하였다. 고체를 펌프에서 건조시킨 다음 진공오븐에서 오산화인 상에서 45-50℃에서 4일 동안 건조시킨 다음 조 생성물 (27.4 g)을 수득하였다. 이 고체를 EtOAc (최종 부피 대략 170 ml)로부터 재결정화하여 (고온 여과) 표제 화합물 (21.0 g)을 연베이지색 고체로서 수득하였다. m.p. = 147.8 - 148℃. 모액을 증발시켜 추가의 생성물 (5.60 g)을 수득하였다. 총 수율 (26.6 g, 79%).

<136> $^1\text{H-NMR(DMSO)}$: δ ppm 8.65 - 8.72 (m, 18 H), 7.89 - 7.96 (m, 21 H), 7.25 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H).

<137> 제조예 2: 2-클로로-1-메틸-1H-[4,4']바이피리미디닐-6-온



<138>

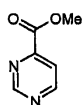
<139> 단계 A: 피리미딘-4-카르복실산의 제조:

<140> 피리딘 (100 ml) 중 4-메틸 피리미딘 (알드리치(Aldrich)) (10 g, 0.10 mmol)의 용액에 SeO₂ (17.8 g, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 2시간 동안 가열한 다음, 85℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 36시간 동안 교반하였다. 고체를 규조토를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 MeOH 100 ml 중에 용해시켰다. 침전물을 수집하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다 (9.7 g, 78%).

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ

ppm 13.4-14.0(broad, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (d, J=4.98 Hz, 1H) 및 8.02(d, J=4.98 Hz, 1H).

질량: C₅H₄N₂O₂에 대한 계산치 (M+1) 125



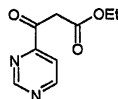
<141>

<142> 단계 B: 피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르의 제조:

<143> MeOH (60 ml) 중 제조예 2, 단계 A의 생성물 (6.17 g, 49.7 mmol)의 용액을 황산 (0.3 ml)에 첨가하고, 16시간 동안 환류로 가열하였다. 과량의 용매를 진공하에 제거하여 잔류물을 얻고, 이것을 10% MeOH/CHCl₃ (100 ml) 중에 용해시키고 실리카겔 상에 흡수시켰다. 조물질을 CHCl₃에 이어 10% MeOH/CHCl₃으로 용출하는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (5.8 g, 85%).

¹H-NMR(DMSO): δ 9.4(s, 1H), 9.0(d, J=4.9 Hz, 1H), 8.0(d, J=4.9 Hz, 1H) 및 4.0(s,

3H). 질량: C₆H₇N₂O₂에 대한 계산치 (M+H) 140



<144>

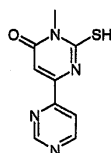
<145> 단계 C: 3-옥소-3-피리미딘-4-일-프로피온산 에틸 에스테르:

<146> EtOAc (180 ml) 중 제조예 2, 단계 B의 생성물 (5.8 g, 42 mmol)의 용액에 THF 중 1M 칼륨 tert-부톡시드 (85 ml, 85 mmol)를 기계적 교반하면서 4부분으로 첨가하였다. 반응물을 40시간 동안 환류시켰다. 물 (200 ml)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (2 X 100 ml)로 세척하였다. 수층을 진한 HCl로 pH 2-3으로 산성화시킨 다음 CHCl₃ (3 X 100 ml)으로 추출하였다. 유기물을 합치고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (7.07 g, 86%).

<147> (케토 및 에놀 형태의 혼합물) 케토:

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm 12.22 (s, 1

H), 9.23(s, 1H), 8.89 (d, J=4.98 Hz, 1 H), 7.83 - 7.85 (m, 1 H), 7.26(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.30 (q, J=7.05 Hz, 2 H), 1.34 (t, J=7.26 Hz, 3 H).



<148>

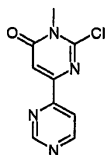
<149> 단계 D: 2-머캅토-1-메틸-1H-[4,4']바이피리미디닐-6-온:

<150> EtOH (70 ml) 중 제조예 2, 단계 C의 생성물 (8 g, 41.2371 mmol)의 용액에 N-메틸 티오우레아 (7.43 g, 82.47 mmol) 및 DBU (6.27 g, 41.29 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 조질 잔류물을 용출 용매로서 DCM 중 40% EtOAc를 사용하는 60-120 메시 실리카겔 컬럼 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 수득하였다 (6 g,

66%).

¹H-NMR

(DMSO): δ ppm 10.5-10.8(broad, 1H), 9.4(s, 1H), 9.0(d, J=5 Hz, 1 H), 7.8(d, J=5 Hz, 1 H), 6.6(s, 1H) 및 3.75(s, 3H). 질량: C₉H₆N₄OS에 대한 계산치 (M+H) 221



<151>

<152>

단계 E: 2-클로로-1-메틸-1H-[4,4']바이피리미딘-6-온:

<153>

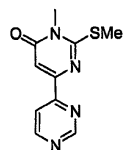
빙조에서 냉각시킨 DMF (50 ml)에 POCl₃ (11 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 제조예 2, 단계 C의 생성물 (5 g, 22.7 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃ 오일조에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙수 (약 200 ml)에 붓고, 혼합물이 RT으로 가온될 때까지 교반하였다. 용액을 고체 중탄산나트륨으로 pH 약 7로 중성화시켰다. 형성된 고체를 수집하여 갈색 고체 (3.42 g)를 수득하였다. 조질 잔류물을 EtOAc 중에 재용해시키고, 1N NaOH (2x100 ml)에 이어 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 황갈색 고체로서 수득하였다 (1.44 g). 중성화된 수성층을 EtOAc (3X)로 추출하였다. 유기물을 1 N NaOH (100 ml)에 이어 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 황갈색 고체 (0.933 g)로서 수득하였다. 총 수율은 2.37 g였다.

¹H-NMR(DMSO): δ ppm 9.32(s, 1H), 9.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1H) 및 3.57 (s, 3H).

<154>

<155>

제조예 3: 3-메틸-2-(메틸술폰닐)-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온



<156>

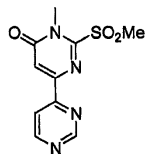
<157>

단계 A: 3-메틸-2-(메틸티오)-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온:

<158>

THF (3 ml) 중 제조예 2, 단계 D의 생성물 (250 mg, 1.1 mmol)의 현탁액에 MeI (0.08 ml, 1.2 mmol)를 첨가한 다음 1N NaOH (1.4 ml, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시킨 다음, CHCl₃ (3X)으로 추출하였다. 유기물을 합치고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 수득하였다 (277 mg, 100%).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ppm 9.30 (s, 1 H), 9.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H).



<159>

<160>

단계 B: 3-메틸-2-(메틸술폰닐)-6-피리딘-4-일-3H-피리미딘-4-온:

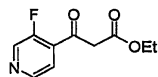
<161>

THF (55 ml) 중 제조예 3, 단계 A의 생성물 (550 mg, 2.3 mmol)의 용액에 mCPBA (1.0 g, 5.8 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CHCl₃ 중에 재용해시키고, 실리카겔 상에 흡수시켰다. 잔류물을 헥산 중 50% EtOAc로 용출하는 60-120 메쉬 실리카겔 컬럼 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 (625 mg, 54%)를 수득하였다.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ ppm 9.35 (s, 1 H), 9.06 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H).

<162>

<163> 제조예 4: 2-클로로-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온

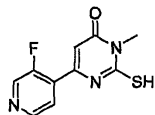


<164>

<165> 단계 A: 에틸 3-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트:

<166> THF (50 ml) 중 3-플루오로이소니코틴산 (3 g, 21.3 mmol)의 현탁액에 CDI (3.6 g, 22.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 약 16 내지 18시간 동안 50℃에서 가열하였다. 별도 플라스크에서, 칼륨 에틸 말로네이트 (4.7 g, 27.7 mmol) 및 마그네슘 클로라이드 (3.2 g, 33.2 mmol)를 THF 중에 현탁시키고, 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 이전 단계로부터의 무수 혼합물을 첨가하였다. 합친 혼합물을 1시간 동안 환류에서 가열한 다음, 50℃에서 16 내지 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 HCl (1 N)로 pH 약 5까지 산성화시켰다. 물 (5 ml)을 첨가한 후에, 유기층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc (3 X 30 ml)로 더 추출하고, 합친 유기층을 건조시키고 (황산나트륨) 조 오일로 증발시켰다. MeOH를 첨가하여 표제 생성물 3.9 g (86.4%)을 백색 고체로서 침전시켰다:

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1H), 8.41(q, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.16 (t, 3H); LCMS 212.2 (M+H).

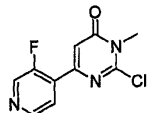


<167>

<168> 단계 B: 6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-머캅토-3-메틸피리미딘-4(3H)-온:

<169> 톨루엔 (40 ml) 중 제조예 4, 단계 A의 생성물 (3.9 g, 18.4 mmol)의 현탁액에 N-메틸티오우레아 (5.6 g, 62.6 mmol) 및 DBU (3.0 ml, 20.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. EtOH 30 ml를 첨가하고, 반응물을 100℃에서 약 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (18 ml) 및 메탄술폰산 (2 ml)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 수성층을 적은 부피로 농축시키고, 형성된 침전물을 수집하여 황색 고체 2.4 g (55%)을 수득하였다.

¹H-NMR (MeOH-d₄) δ 8.65 (d, 1H), 8.55(d, 1H), 7.63 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS 238.2 (M+H).



<170>

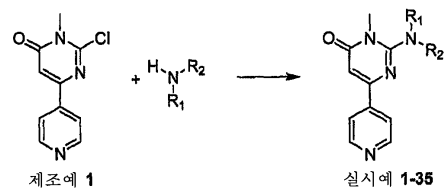
<171> 단계 C: 2-클로로-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온 제조:

<172> 옥시염화인 (0.41 ml, 4.43 mmol)을 DMF (5 ml)에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 제조예 4, 단계 B의 생성물 (700 mg, 2.95 mmol)을 부분씩 첨가하고, 혼합물을 62℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 및 농축 후에, 물을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (5 X 30 ml)으로 추출하고 건조시키고 (황산나트륨) 농축하여 표제 생성물 (365 mg, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.68 (d, 1H), 8.57(q, 1H), 7.99 (q, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS 240.3 (M+H).

<173>

<174> 실시예 1-35의 화합물에 대한 일반적인 절차



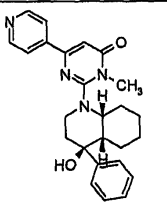
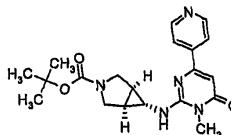
<175>

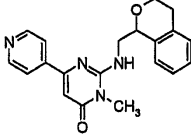
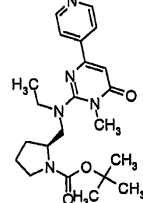
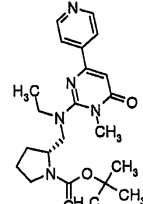
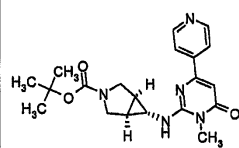
<176> 아민 (80 μmol)에 DMF (400 μl) 중 제조예 1의 생성물 (15.5 mg, 70 μmol) 및 TEA (16 mg, 160 μmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밀폐하고, 진탕시키면서 12시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (2 ml) 및 물 (2 ml)로 희석시킨 다음 진탕시켰다. 유기층을 타르화된 바이알에 옮기고, 수성층을 EtOAc (2 ml)로 추

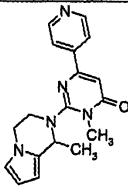
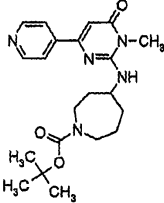
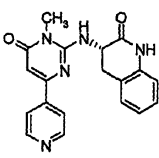
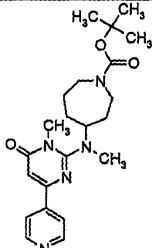
출하였다. 유기층을 타르화된 바이알에 옮겼다. 유기물을 증발시키고, 바이알을 초기 질량을 위해 칭량하였다. 잔류물을 DMSO (930 μ l) 중에 용해시키고 1시간 동안 60℃로 가열하였다. 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

실시예

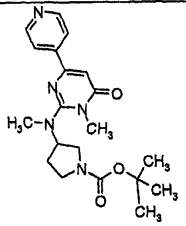
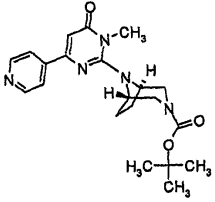
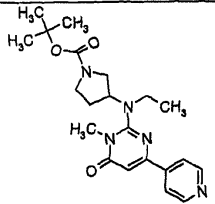
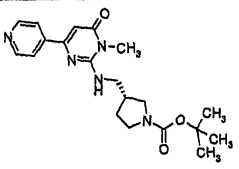
하기 실시예 1 내지 35의 화합물을 상기 기재된 일반 절차에 따라 제조하였다.

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
1		2-[(4S,4aS,8aR)-4-히드록시-4-메틸옥타히드로퀴놀린-1(2H)-일]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	417.1	0.7
2		tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트	384.1	2.2

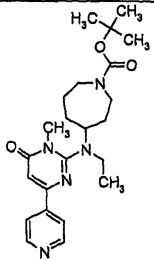
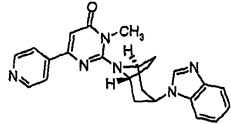
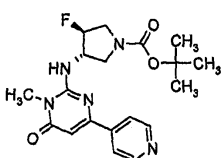
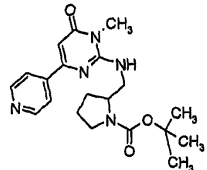
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
3		2-[(3,4-디히드로-1H-이소크로멘-1-일메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	349.1	23
4		tert-부틸 (2S)-2-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]-1-메틸-1-옥소-1-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트	414.1	4.2
5		tert-부틸 (2R)-2-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]-1-메틸-1-옥소-1-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트	414.1	2.1
6		tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트	384.2	2.8

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
7		3-메틸-2- (1-메틸-3,4- 디히드로피롤로 [1,2-a]피라진- 2(1H)-일)-6- 피리딘-4- 일피리미딘- 4(3H)-온	322.1	10.7
8		tert-부틸 4- [(1-메틸-6- 옥소-4-피리딘 -4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 아제판-1- 카르복실레이트	400.1	9.1
9		(3S)-3-[(1- 메틸-6-옥소- 4-피리딘-4- 일-1,6- 디히드로피리미딘- 2-일)아미노]-3,4- 디히드로퀴놀린 -2(1H)-온	348.1	30
10		tert-부틸 4- [메틸(1-메틸-6- 옥소-4-피리딘 -4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 아제판-1- 카르복실레이트	414.1	14.4

<180>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
11		tert-부틸 3- [메틸(1-메틸-6- 옥소-4-피리딘 -4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 피롤리딘-1- 카르복실레이트	386.1	17.7
12		tert-부틸 (1R,5S) -8-[(1-메틸- 6-옥소-4- 피리딘-4-일-1,6- 디히드로피리미딘- 2-일)-3,8- 디아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-3- s카르복실레이트	398.1	32.4
13		tert-부틸 3- [메틸(1-메틸-6- 옥소-4-피리딘- 4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 피롤리딘-1- 카르복실레이트	400.1	16.5
14		tert-부틸 (3R) -3-[[[(1-메틸- 6-옥소-4-피리딘 -4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 메틸]피롤리딘-1- 카르복실레이트	386.1	74

<181>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
15		tert-부틸 4- [에틸(1-메틸-6- 옥소-4-피리딘- 4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 아제판-1- 카르복실레이트	428.2	31
16		2-(1R,5S)-3- (1H-벤즈이미다졸 -1-일)-8- 아자바이시클로 [3.2.1]옥트-8-일] -3-메틸-6-피리딘 -4-일피리미딘- 4(3H)-온	413.1	20.5
17		tert-부틸 (3S,4S)-3- 플루오로-4-(1- 메틸-6-옥소-4- 피리딘-4-일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노] 피롤리딘-1- 카르복실레이트	390.1	26.3
18		tert-부틸 2- {(1-메틸-6-옥소 -4-피리딘-4- 일-1,6- 디히드로피리미딘 -2-일)아미노} 메틸} 피롤리딘-1- 카르복실레이트	386.1	107.5

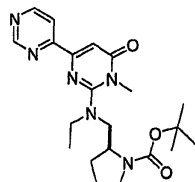
<182>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
19		tert-부틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	386.1	42
20		tert-부틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트	400.1	24.1
21		tert-부틸 ((1R,3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]시클로펜틸)카르바메이트	386.1	52.5
22		2-(1-벤질-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	409.1	37
23		3-메틸-2-[(3aS,5S,7aR)-3a-메틸옥타하드로-1H-인돌-5-일]아미노-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	354.2	47

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
24		tert-부틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-yl-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	372.1	43
25		tert-부틸 (4aR,8aR)-4-(1-메틸-6-옥소-4-yl-1,6-디히드로피리미딘-2-일)옥타히드로퀴녹살린-1(2H)카르복실레이트	426.1	40
26		tert-부틸 (3aR,6aR)-1-(1-메틸-6-옥소-4-yl-1,6-디히드로피리미딘-2-일)헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-카르복실레이트	398.1	97
27		2-[[4-(3-tert-부틸페닐)테트라히드로-2H-피란-4-일]아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	419.1	12

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
28		2-[[[1S,2R]-5-메톡시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	377.1	3.9
29		3-메틸-2-[[2-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)에틸]아미노]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	16
30		1-{2-[(1-메틸-6-옥소-4-yl-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]에틸}퀴놀린-2(1H)-온	374.1	25
31		tert-부틸 (3aS,SR,7aR)-3a-메틸-5-[메틸(1-메틸-6-옥소-4-yl-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]옥타히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트	454.2	30.1

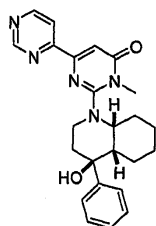
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
32		tert-부틸 (2R)-2-([(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	386.1	71
33		tert-부틸 (3S,4R) 3-플루오로-4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	390.1	77
34		tert-부틸 3-([(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	386.1	113.5
35		tert-부틸 2-([(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트	400.1	168.5



실시예 36: tert-부틸 (2S)-2-[(에틸(1-메틸-6-옥소-4-피리미딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-메틸]피롤리딘-1-카르복실레이트:

DMF (1.5 ml) 중 제조예 2의 생성물 (67 mg, 0.30 mmol)의 용액에 (S)-tert-부틸-2-((에틸아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (82 mg, 0.36 mmol)에 이어 TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 물에 분배하고, 유기층을 분리하고 실리카겔 상에 흡수시켰다. 조질 잔류물을 hexan 중 50-100% EtOAc 구배로 용출하는 60-120 메쉬 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 반고체로서 수득하였다 (104 mg, 83%).

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.22(s, 1H) 8.90 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.18(s, 1H), 4.19(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.47-3.29(m, 5H), 2.00-1.70(m, 4H), 1.42(s, 9H), 1.25(t, J=7 Hz, 3H), 계산치 MW: 414.5, 실측치 : 415.4 (MH⁺).

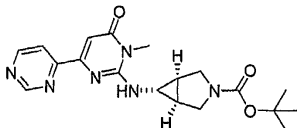


실시예 37: 2-[(4S,4aS,8aR)-4-히드록시-4-페닐옥타히드로퀴놀린-1(2H)-일]-3-메틸-6-피리미딘-4-일피리미딘-4(3H)-온:

<188>

DMF (1.5 ml) 중 제조예 2의 생성물 (67 mg, 0.30 mmol)의 용액에 (4S,4aS,8aR)-4-페닐-테카히드로퀴놀린-4-올 (82 mg, 0.36 mmol)에 이어 TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응물을 EtOAc 및 물에 분배하고, 유기물을 분리하고 실리카겔 상에 흡수시켰다. 조질 잔류물을 헥산 중 50-100% EtOAc 구배로 용출하는 60-120 메쉬 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 반고체로서 수득하였다 (47 mg, 37%).

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.32(s, 1H), 9.05 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.2 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 4.95(s, 1H), 3.49(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.22-3.06(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.66-1.49(m, 3H), 1.29-0.97(m, 5H). 계산치 MW: 417.5, 실측치: 418.5 (MH⁺).



<189>

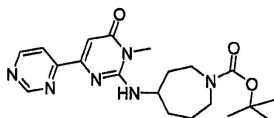
<190>

실시예 38: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-[(1-메틸-6-옥소-4-피리미딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트:

<191>

DMF (0.5 ml) 중 제조예 3의 생성물 (20 mg, 0.07 mmol)의 용액에 (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-아미노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (20 mg, 0.10 mmol)를 첨가한 다음, TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 80℃에 첨가하고 냉각시키고 DMSO (0.5 ml)로 희석시켰다. 조질 혼합물을 0.01% 수산화암모늄 개질제를 갖는 아세토니트릴과 물의 혼합물로 용출하는 정제용 HPLC 상에서 정제하여 표제 화합물을 황색 반고체로서 수득하였다 (19.9 mg, 68%).

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.22(s, 1H), 8.93 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5 Hz, 1 H), 6.99(s, 1H), 3.75(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.51(m, 2H), 3.40(s, 3H), 2.55(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.48(s, 1H). 계산치 MW: 384.4, 실측치 385.4 (MH⁺).



<192>

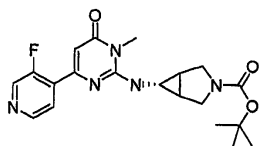
<193>

실시예 39: tert-부틸 4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리미딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트:

<194>

DMF (1.0 ml) 중 제조예 3의 생성물 (80 mg, 0.30 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-아미노아제판-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.35 mmol)를 첨가한 다음, TEA (0.15 ml, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 16시간 동안 80℃로 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 DMSO (1.5 ml)로 희석시키고, 0.01% 수산화암모늄 개질제를 갖는 아세토니트릴과 물의 혼합물로 용출하는 정제용 HPLC로 정제하여 황색 반고체를 수득하였다 (23.2 mg, 19%).

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.21(s, 1H), 8.91 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5 Hz, 1 H), 6.94(s, 1H), 4.27(m, 1H), 3.68-3.36(m, 7H), 2.23(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.99-1.64(m, 4H), 1.49 (d, J=5 Hz, 9 H) 계산치 MW: 400.4, 실측치: 401.4 (MH⁺).



<195>

<196>

실시예 40: 2-(6-아미노-3-아자-바이시클로[3.1.0]헥산-3-tert-부틸 카르복실레이트)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온:

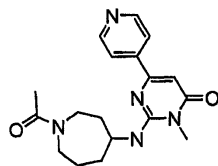
<197>

DMF (0.5 ml) 중 제조예 4, 단계 C의 생성물 (50 mg, 0.21 mmol), TEA (58 mg, 0.42 mol) 및 (1R,5S,6s)-tert-부틸 6-아미노-3-바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.25 mmol)의 용액에 마이크로파 (바이오티지(Biotage))에서 150℃에서 5분 동안 가열하였다. 물 (5 ml)을 첨가하여 침전물을 생성하고, 이것을 EtOAc (2 X 5 ml)로 추출하였다. 조질 잔류물을 이동상으로서 100% EtOAc를 사용하는 정제용 TLC로 정제하여 백색 고체

(31 mg, 37%)를 수득하였다.

¹H-NMR

(500 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.57(d, 1H), 8.51 (d, 1 H), 8.16 (q, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.5 (t, H), 1.9 (m, 2H), 1.46 (s, 9 H). 계산치 MW: 401.4, 실측치: 402.5 (MH⁺).



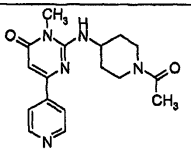
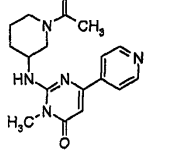
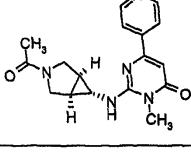
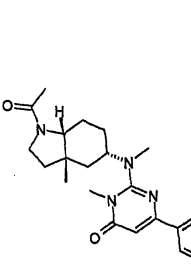
실시예 41: 2-(1-아세틸아제판-4-일아미노)-3-메틸-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온:

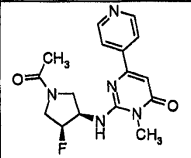
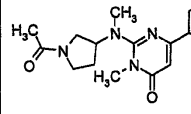
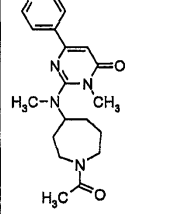
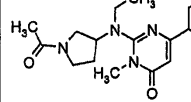
실시예 8의 생성물 (80 μmol)에 DCE (2 ml) 중 TFA (2 ml)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 진탕시켰다. 용매를 증발시켜 조질 잔류물을 얻고, 이것을 DMF (500 μl) 중에 용해시켰다. DMF (0.2 ml) 중 TEA (160 μmol)를 첨가한 다음, DMF (0.2 ml) 중 1-히드록시벤조트리아졸/디메틸술포시드-N-메틸피롤리딘 (HBTU) (80 μmol)을 첨가하였다. 여기에 DMF (0.1 ml) 중 아세트산 (80 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간 동안 진탕시켰다. 조질 혼합물을 증발시키고 DMSO 중에 용해시키고 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (1.9 mg)을 수득하였다. 계산치 MW: 341.2, 실측치: 342 (MH⁺), 체류 시간 1.37분.

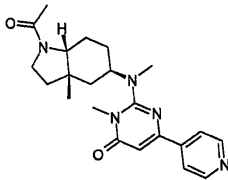
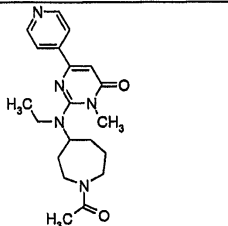
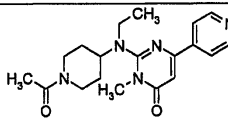
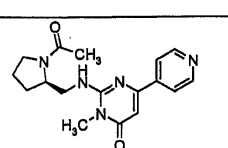
실시예 42 내지 60의 화합물의 일반적인 절차

실시예 42 내지 60의 화합물을 실시예 41의 화합물을 제조하기 위해 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시예 1 내지 35)을 대체하고 적절한 산과 커플링시켜 제조하였다. 이용된 검정 프로토콜은 상기 기재된 무세포 효소 검정법에서 GSK-3β에 대해 1 μM에서의 억제율을 나타낸다.

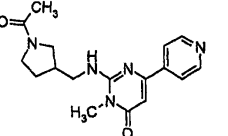
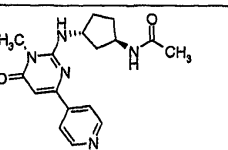
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μM에서의 %억제율
42		2-((1R,5S)-8-아세틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	340	74
43		2-[(1-아세틸아제판-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	342	84
44		2-[(1R,5S)-3-아세틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	340	72
45		2-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	314	39
46		2-[(1-아세틸아제판-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	482	51

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
47		2-[(1-아세틸피롤리딘-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	44
48		2-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	55
49		2-[(1R,5S,6s)-3-아세틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노-3-메틸피리미딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	326	75
50		2-[(3a,S5,S7,aR)-1-아세틸-3a-메틸옥타하드로-1H-인돌-5-일](메틸)아미노-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	342	82

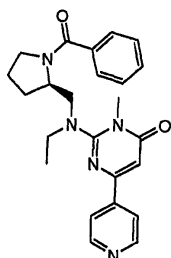
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	%억제제 1 μ M
51		2-[(3R,4S)-1-아세틸-4-플루오로피롤리딘-3-일]아미노-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	332	78
52		2-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)(메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	51
53		2-[(1-아세틸아제판-4-일)(메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	356	79
54		2-[(1-아세틸피롤리딘-1-일)(메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	342	64

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	%억제제 1 μ M
55		2-([[(3a,S5,R7,aR)-1-아세틸-3a-메틸옥타히드로-1H-인돌-5-일](메틸)아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	396	71
56		2-[(1-아세틸아제판-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	370	85
57		2-[(1-아세틸피페리딘-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	356	93
58		2-([[(2R)-1-아세틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	64

<206>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M에서의 %억제율
59		2-([[(1-아세틸피롤리딘-3-일)메틸]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	37
60		N-[(1R,3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]시클로펜틸]아세트아미드	328	77

<207>



<208>

<209>

실시예 61: (R)-2-(((1-벤조일피롤리딘-2-일)메틸)(에틸)아미노)-3-메틸-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온:

<210>

실시예 4의 생성물 (80 μ mol)에 DCE (2 ml) 중 TFA (2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 진탕시켰다. 용매 제거하고, 잔류물을 DMF (500 μ l) 중에 용해시켰다. DMF (0.2 ml) 중 TEA (160 μ mol)를 첨가한 다음, DMF (0.2 ml) 중 벤조일클로라이드 (80 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 현탁시켰다. 조질

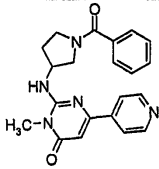
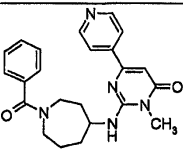
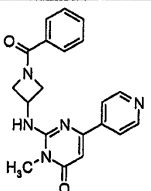
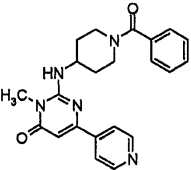
혼합물을 증발시킨 다음, DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.0 mg)을 수득하였다.
계산치 MW: 417.5, 실측치: 418 (MH^+), 체류 시간: 1.89분.

<211>

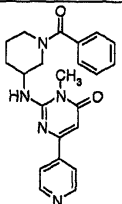
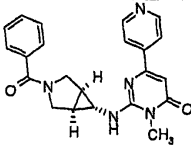
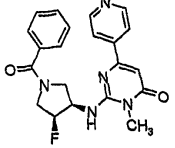
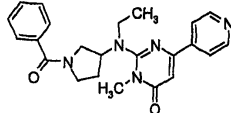
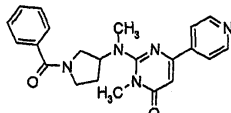
실시예 62 내지 155의 화합물을 위한 일반적인 절차

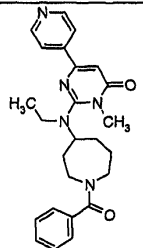
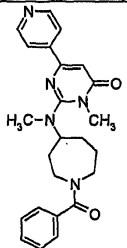
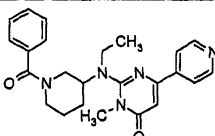
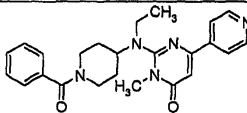
<212>

실시예 62 내지 155의 화합물을 실시예 61의 화합물을 제조하기 위해 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시예 1 내지 35)을 대체하고 적절한 산 클로라이드와 커플링시켜 제조하였다

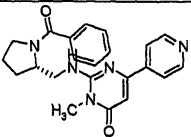
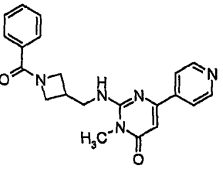
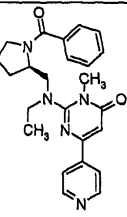
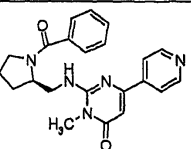
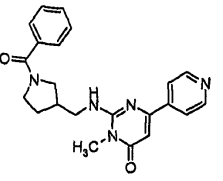
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH^+)	효소 IC_{50} (nM)
62		2-[(1-벤조일피롤리딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	376	77.5
63		2-[(1-벤조일아제판-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	12.4
64		2-[(1-벤조일아제티딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	362	367
65		2-[(1-벤조일피페리딘-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	202

<213>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
66		2-[(1-벤조일피롤리딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	1,000
67		2-[(1R,5S,6S)-3-벤조일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	388	2.00
68		2-[(3R,4S)-1-벤조일-4-플루오로피롤리딘-3-일]아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	394	56.0
69		2-[(1-벤조일피롤리딘-3-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	96.1
70		2-[(1-벤조일피롤리딘-3-일)(메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	170.3

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
71		2-[(1-벤조일아제판-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	432	36.3
72		2-[(1-벤조일아제판-4-일)(메틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	61.5
73		2-[(1-벤조일피롤리딘-3-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	345
74		2-[(1-벤조일피롤리딘-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	143.9

<214>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
75		2-([[(2S)-1- 벤조일피롤리딘-2-일] 메틸]아미노)-3-메틸 -6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	390	183
76		2-([[(1-벤조일아제티딘 -3-일)메틸]아미노)- 3-메틸-6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	376	72.4
77		2-([[(2R)-1- 벤조일피롤리딘-2-일] 메틸](에틸)아미노)- 3-메틸-6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	418	29.5
78		2-([[(2R)-1- 벤조일피롤리딘-2-일] 메틸]아미노)-3-메틸 -6-피리딘-4-일피리미딘 -4(3H)-온	390	277
79		2-([[(1-벤조일피롤리딘 -3-일)메틸]아미노)- 3-메틸-6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	390	69.9

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
80		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)아제판-4-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	53.8
81		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	111.4
82		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)아제티딘-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	376	818
83		2-([(3S,4S)-4-플루오로-1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	408	39
84		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)아제판-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	674

<215>

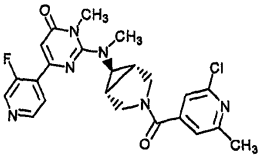
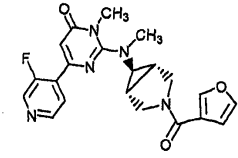
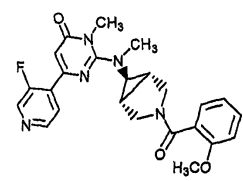
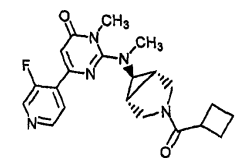
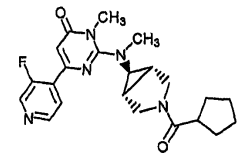
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
85		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)피페리딘-4-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	333
86		3-메틸-2-([1-(페닐아세틸)피페리딘-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	136
87		2-({[(3R,4S)-4-플루오로-1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	408	285
88		3-메틸-2-({메틸 [1-(페닐아세틸)아세트산-4-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	432	102

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
89		2-{에틸[1-(페닐아세틸)아제판-4-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	446	64.6
90		3-메틸-2-{메틸[1-(페닐아세틸)피롤리딘-3-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	132.6
91		2-{에틸[1-(페닐아세틸)피페리딘-3-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	432	147
92		2-{에틸[1-(페닐아세틸)피페리딘-4-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	432	105
93		3-메틸-2-(((2S)-1-(페닐아세틸)피롤리딘-2-일]메틸)아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	878

<216>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
99		6-(3-플루오로피리딘-4-일) -2-[(1R,5S,6s)-3- (3-메톡시벤조일)-3- -아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일)(메틸)아미노]- 3-메틸피리미딘-4(3H)-온	450	1.46
100		6-(3-플루오로피리딘 -4-일)-3-메틸-2- (메틸[(1R,5S,6s)-3- (2-메틸펜타노일)-3- -아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일)아미노} 피리미딘-4(3H)-온	414	9.02
101		6-(3-플루오로피리딘 -4-일)-2-[(1R,5S,6s) -3-[(3-메톡시페닐)아세틸] -3-아자바이시클로 [3.1.0]헥스-6-일)(메틸) 아미노]-3-메틸피리미딘 -4(3H)-온	464	13.6
102		6-(3-플루오로피리딘-4-일) -3-메틸-2-(메틸[(1R,5S,6s) -3-[3-(메틸티오) 프로파노일]-3- -아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일)아미노} 피리미딘-4(3H)-온	418	16.0
103		6-(3-플루오로피리딘 -4-일)-3-메틸-2-(메틸 [(1R,5S,6s)-3- (2-메틸부타노일)-3- -아자바이시클로[3.1.0]헥스 -6-일)아미노}피리미딘 -4(3H)-온	400	2.77

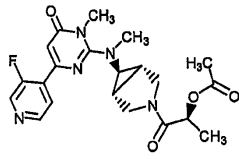
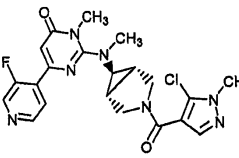
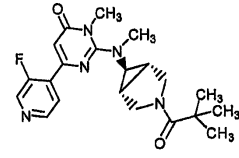
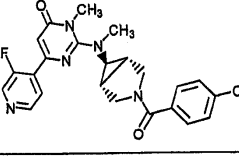
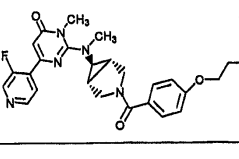
<217>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
104		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-클로로-6-메틸이소니코티노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	469	16.1
105		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3-푸로닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	410	8.81
106		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-메톡시벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	460	0.91
107		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(시클로부틸카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	398	18.4
108		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(시클로펜틸카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	412	6.39

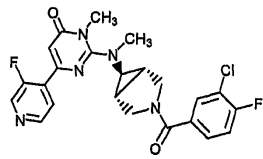
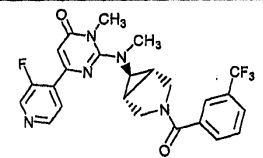
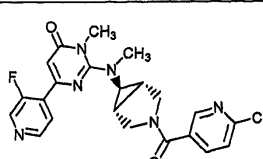
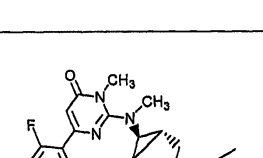
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
109		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[(1R,5S,6s)-3-[(4-메톡시페닐)아세틸]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	464	4.03
110		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-[(1R,5S,6s)-3-(3-메틸부타노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노]-4(3H)-온	400	18.3
111		2-[(1R,5S,6s)-3-[(2-클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	2.20
112		2-[(1R,5S,6s)-3-(2-클로로이소니코티노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	2.63
113		2-[(1R,5S,6s)-3-[4-(디플루오로메톡시)벤조일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	486	8.57

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
114		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-((1R,5S,6S)-3-이소부틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	386	15.3
115		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸[(1R,5S,6S)-3-(페닐아세틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](아미노)피리미딘-4(3H)-온	434	14.2
116		2-((1R,5S,6S)-3-(3,5-디클로로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	488	4.40
117		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸[(1R,5S,6S)-3-(2,4,6-트리플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](아미노)피리미딘-4(3H)-온	474	1.84
118		2-((1R,5S,6S)-3-(2-플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	438	1.11

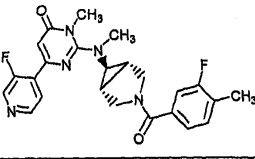
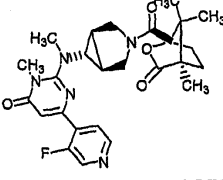
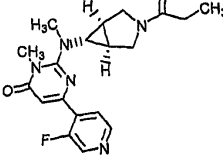
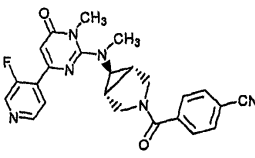
<220>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
119		(1S)-2-[(1R,5S,6R)-6- {[4-(3-플루오로피리딘- 4-일)-1-메틸-6-옥소- 1,6-디히드로피리미딘-2-일] (메틸)아미노]-3- 아자바이시클로[3.1.0]헥스 -3-일]-1-메틸-2- 옥소에틸 아세테이트	430	32.9
120		2-[(1R,5S,6s)-3- [(5-클로로-1-메틸-1H- 피라졸-4-일)카르보닐]- 3-아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일](메틸)아미노]- 6-(3-플루오로피리딘- 4-일)-3-메틸피리미딘 -4(3H)-온	458	4.52
121		2-[(1R,5S,6s)-3- (2,2-디메틸프로파노일)- 3-아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일](메틸)아미노)- 6-(3-플루오로피리딘- 4-일)-3-메틸피리미딘 -4(3H)-온	400	1.41
122		6-(3-플루오로피리딘- 4-일)-3-메틸-2-(메틸 {(1R,5S,6s)-3-[4- (트리플루오로메틸)벤조일] -3-아자바이시클로 [3.1.0]헥스-6-일}아미노) 피리미딘-4(3H)-온	488	15.1
123		2-[(1R,5S,6s)-3- (4-부톡시벤조일)-3- 아자바이시클로[3.1.0] 헥스-6-일](메틸)아미노)- 6-(3-플루오로피리딘- 4-일)-3-메틸피리미딘 -4(3H)-온	492	13.6

<221>

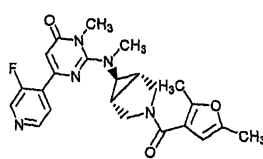
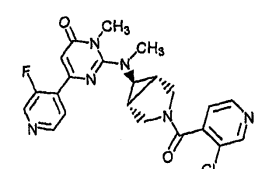
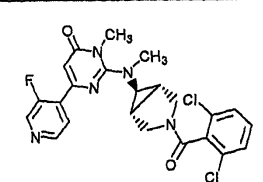
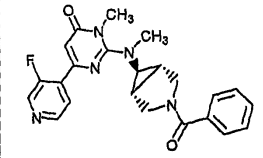
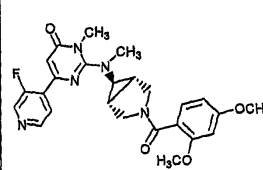
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
124		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	472	4.58
125		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸[(1R,5S,6s)-3-[3-(트리플루오로메틸)벤조일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	488	2.11
126		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[(6-클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	6.98
127		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-에틸부타노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	414	4.41

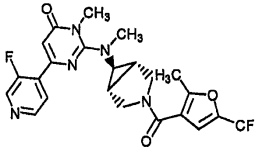
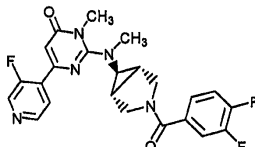
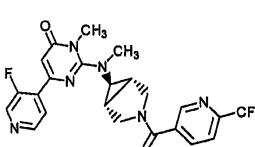
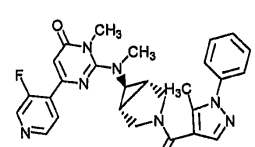
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
128		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸 [(1R,5S,6S)-3-펜타노일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	400	16.4
129		메틸 4-[(1R,5S,6S)-6-([4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일](메틸)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소부타노에이트	430	84.4
130		2-([[(1R,5S,6S)-3-(2,5-디플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	456	1.69
131		2-([[(1R,5S,6S)-3-(3,3-디메틸부타노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	414	1.57
132		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸 [(1R,5S,6S)-3-(3-메틸벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	434	1.05

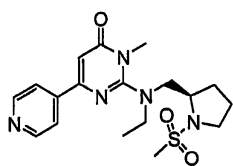
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
133		2-([[(1R,5S,6S)-3-(3-플루오로-4-메틸벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	452	2.91
134		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸[[(1R,5S,6R)-3-([[(1S,4R)-4,7,7-트리메틸-3-옥소-2-옥사바이시클로[2.2.1]헵트-1-일]카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노]피리미딘-4(3H)-온	496	65.7
135		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸(1R,5S,6S)-3-프로피오닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	372	5.46
136		4-([[(1R,5S,6S)-6-([4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일](메틸)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일]카르보닐]벤조니트릴	445	42.6

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
137		2-((1R,5S,6S)-3-(2,3-디플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	456	3.29
138		2-((1R,5S,6S)-3-부틸-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	386	13.8
139		2-((1R,5S,6S)-3-(4-플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	438	5.67
140		2-((1R,5S,6S)-3-(시클로헥스-3-엔-1-일카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	424	8.72
141		2-((1R,5S,6S)-3-[(2,5-디클로로-3-티에닐)카르보닐]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	494	1.04

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
142		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸 [(1R,5S,6S)-3-(4-메틸벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노) 피리미딘-4(3H)-온	434	3.51
143		메틸 5-[(1R,5S,6S)-6-([4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일](메틸)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일]-5-옥소펜타노에이트	444	57.4
144		2-([(1R,5S,6S)-3-(3,5-디플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	456	4.09
145		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸 [(1R,5S,6S)-3-(2-페녹시부타노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노) 피리미딘-4(3H)-온	478	13.2
146		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-((메틸 [(1R,5S,6S)-3-(2-티에닐아세틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노) 피리미딘-4(3H)-온	440	6.16

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
147		2-([[(1R,5S,6s)-3-(2,5-디메틸-3-푸로닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	438	3.70
148		2-([[(1R,5S,6s)-3-(3-클로로이소니코티노일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	36.1
149		2-([[(1R,5S,6s)-3-(2,6-디클로로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	488	3.81
150		2-([[(1R,5S,6s)-3-벤조일-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	420	1.51
151		2-([[(1R,5S,6s)-3-(2,4-디메톡시벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	480	1.22

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
152		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸-((1R,5S,6S)-3-[5-메틸-2-(트리플루오로메틸)-3-푸로닐]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온	492	11.9
153		2-((1R,5S,6S)-3-(3,4-디플루오로벤조일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)(메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	456	7.23
154		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸-((1R,5S,6S)-3-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]카르보닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온	489	26.4
155		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸-((1R,5S,6S)-3-[(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)카르보닐]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온	500	102



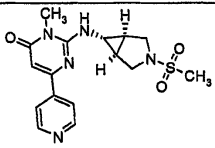
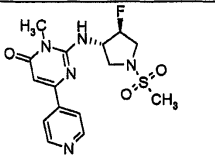
실시예 156:

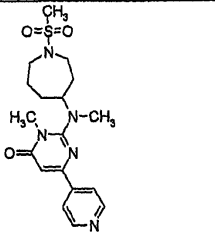
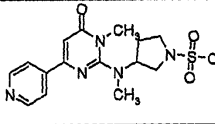
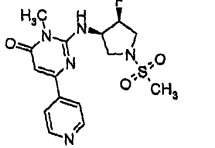
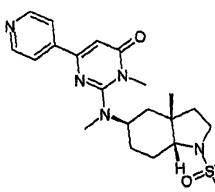
(R)-2-(에틸((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)-3-메틸-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온:

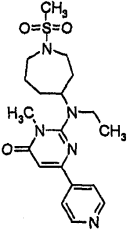
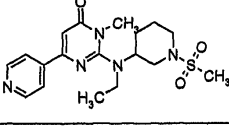
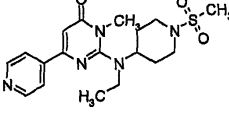
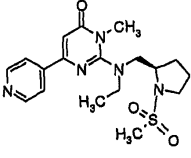
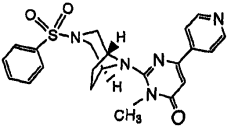
실시예 32의 생성물 (80 μ mol)에 DCE (2 ml) 중 TFA (2 ml)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 진탕시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이것을 DCE (500 μ l) 중에 용해시켰다. DCE (0.2 ml) 중 TEA (160 μ mol)를 첨가한 다음, DCE (0.2 ml) 중 메탄술포닐클로라이드 (80 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 증발시킨 다음, DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (8.9 mg)을 수득하였다. 계산치 MW: 391.5, 실측치: 392 (MH⁺), 체류 시간: 2.41분.

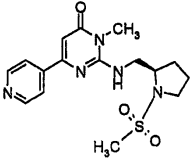
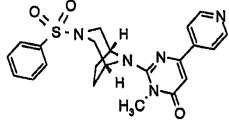
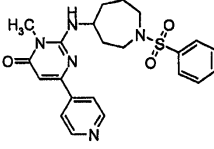
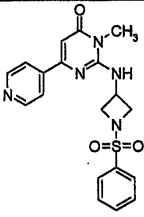
실시예 157 내지 199의 화합물에 대한 일반적인 절차

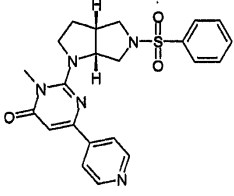
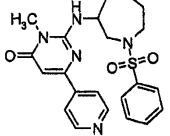
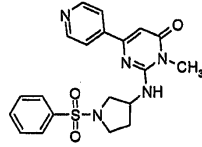
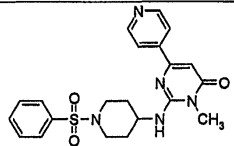
실시예 157 내지 199의 화합물을 실시예 156의 화합물에 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시예 1 내지 35)을 치환하고 적절한 술포닐 클로라이드와 커플링시켜 제조하였다.

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
157		3-메틸-2-([(1R,5S,6S)-3-(메틸술포닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	362	61
158		2-([(3S,4S)-4-플루오로-1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	368	74

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
159		3-메틸-2-{메틸[1-(메틸술포닐)아제판-4-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	392	100
160		3-메틸-2-{메틸[1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	364	79
161		2-([(3R,4S)-4-플루오로-1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	368	93
162		3-메틸-2-{메틸[(3a,S5,R7,aR)-3a-메틸-1-(메틸술포닐)옥타하이드로-1H-인돌-5-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	432	84

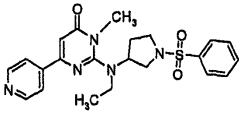
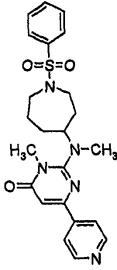
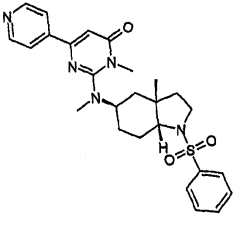
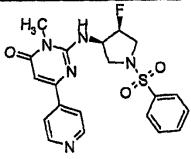
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
163		2-에틸[1-(메틸술포닐) 아제판-4-일]아미노-3- 메틸-6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	406	100
164		2-에틸[1- (메틸술포닐)피페리딘 -3-일]아미노-3-메틸 -6-피리딘-4-일- 피리미딘-4(3H)-온	392	82
165		2-에틸[1-(메틸술포닐) 피페리딘-4-일]아미노- 3-메틸-6-피리딘- 4-일피리미딘-4(3H)-온	392	80
166		2-에틸{[(2R)-1- (메틸술포닐)피롤리딘 -2-일]메틸}아미노- 3-메틸-6-피리딘- 4-일피리미딘-4(3H)-온	392	74
167		3-메틸-2-[(1R,5S) -8-(메틸술포닐)-3,8- 디아자바이시클로 [3.2.1]옥트-3-일]-6- 피리딘-4-일피리미딘 -4(3H)-온	438	98

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
168		3-메틸-2-([(2R)-1- (메틸술포닐)피롤리딘- 2-일]메틸)아미노)-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	364	78
169		3-메틸-2-[(1R,5S)-3- (메틸술포닐)-3,8- 디아자바이시클로 [3.2.1] 옥트-8-일]-6-피리딘- 4-일-피리미딘-4(3H)- 온	438	92
170		3-메틸-2-([1- (메틸술포닐)아제판-4- 일]아미노)-6-피리딘- 4-일피리미딘-4(3H)-온	440	99
171		3-메틸-2-([1- (메틸술포닐)아제티딘- 3-일]아미노)-6-피리딘- 4-일피리미딘-4(3H)-온	398	61

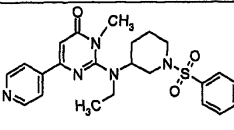
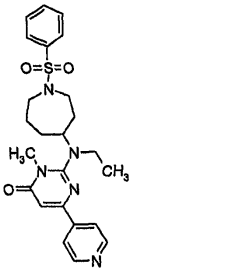
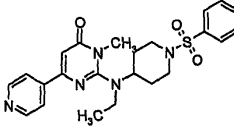
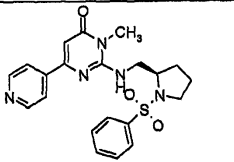
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
172		3-메틸-2-[(3a,R6,aR)-5-(페닐술포닐)헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	438	81
173		3-메틸-2-([1-(페닐술포닐)아제판-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	440	51
174		3-메틸-2-([1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	412	95
175		3-메틸-2-([1-(페닐술포닐)피페리딘-4-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	426	49

<238>

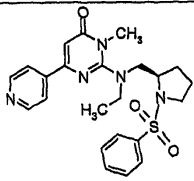
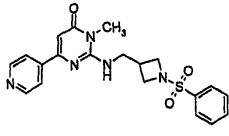
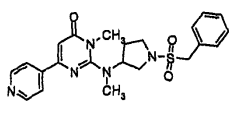
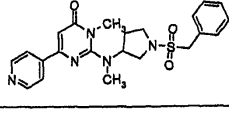
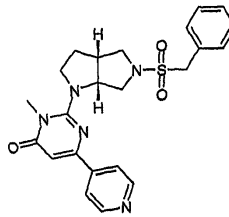
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
176		2-([(3S,4S)-4-플루오로-1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	430	96
177		3-메틸-2-(((1R,5S,6s)-3-(페닐술포닐)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	424	97
178		3-메틸-2-{[3a, S5,S7,aR)-3a-메틸-1-(페닐술포닐)옥타히드로-1H-인돌-5-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	494	100
179		3-메틸-2-{[1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	426	93
180		3-메틸-2-{[1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일]아미노}-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	426	93

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M에서의 %억제율
181		3-메틸-2-((메틸[1-(페닐술포닐)아제판-4-일]아미노)-6-피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온	454	96
182		3-메틸-2-((메틸[1-(페닐술포닐)아제판-4-일]아미노)-6-피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온	454	96
183		3-메틸-2-((메틸[(3a, S5, R7, aR)-3a-메틸-1-(페닐술포닐)옥타히드로-1H-인돌-5-일]아미노)-6-피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온	494	100
184		2-(([(3R,4S)-4-플루오로-1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온	430	100

<240>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
185		2-{에틸[1-(페닐술포닐)피페리딘-3-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	454	101
186		2-{에틸[1-(페닐술포닐)아제판-4-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	468	101
187		2-{에틸[1-(페닐술포닐)피페리딘-4-일]아미노}-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	454	102
188		3-메틸-2-(((2R)-1-(페닐술포닐)피롤리딘-2-일]메틸)아미노)-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	426	94

<241>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
189		2-(에틸-1-((2R)-1-(페닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	454	95
190		3-메틸-2-((1-(페닐술포닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	412	35
191		3-메틸-2-((1-(페닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)아미노-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	426	76
192		2-((1-(벤질술포닐)아제판-4-일)아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	454	81
193		2-[(3a,R,6,aR)-5-(벤질술포닐)헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	452	80

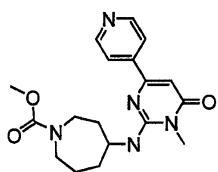
<242>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
194		2-([1-(벤질술포닐) 피롤리딘-3-일](메틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	440	90
195		2-([(3a,S5,R7,aR)-1- (벤질술포닐)-3a- 메틸옥타하드로-1H- 인돌-5-일](메틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	508	92
196		2-([1-(벤질술포닐) 아제판-4-일](메틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	468	94
197		2-([1-(벤질술포닐) 아제판-4-일](에틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	344	93

<243>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
198		2-([1-(벤질술포닐) 피롤리딘-3-일](메틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	454	97
199		2-([1-(벤질술포닐) 피페리딘-4-일](메틸) 아미노)-3-메틸-6- 피리딘-4-일피리미딘- 4(3H)-온	468	89

<244>



<245>

<246> 실시예 200: (R)-2-(에틸((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)-3-메틸-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온:

<247> 실시예 8의 생성물 (80 μ mol)에 DCE (2 ml)의 TFA (2 ml)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안

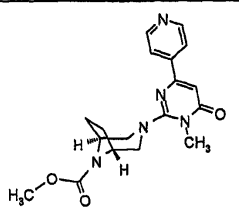
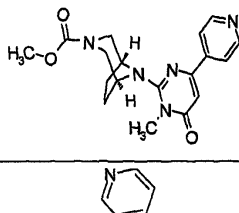
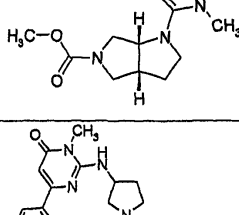
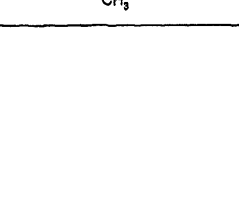
진탕시켰다. 용매를 제거하여 조질 잔류물을 얻고, 이것을 DCE (500 ml) 중에 용해시켰다. DCE (0.2 ml) 중 TEA (160 μ mol)를 첨가한 다음, DCE (0.2 ml) 중 메틸클로로포르메이트 (80 μ mol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 조질 혼합물을 증발시킨 다음, DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (3.9 mg)을 수득하였다. 계산치 MW: 357.4, 실측치: 358 (MH⁺), 체류 시간: 1.7분.

<248>

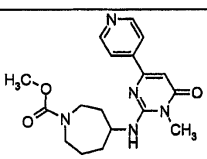
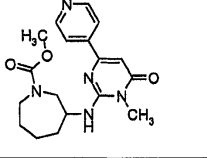
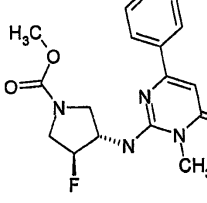
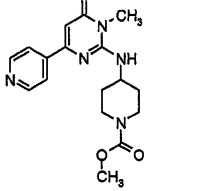
실시에 201 내지 221의 화합물을 위한 일반적인 절차

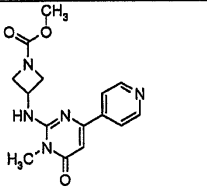
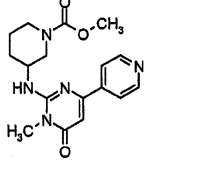
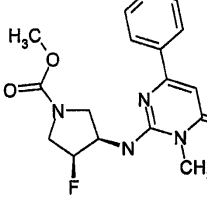
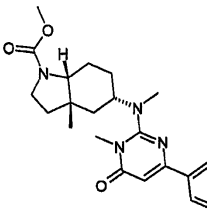
<249>

실시에 201 내지 221의 화합물을 실시에 41의 화합물을 제조하기 위해 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시에 1 내지 35)을 치환하고 적절한 술포닐 클로라이드와 커플링시켜 제조하였다.

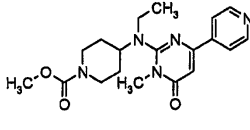
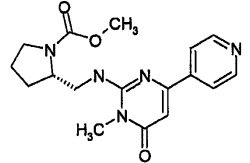
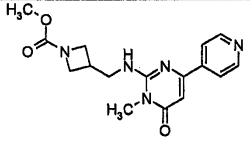
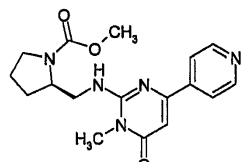
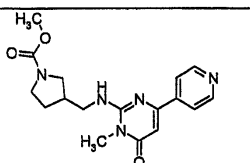
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M에서의 %억제율
201		메틸 (1R,5S)-3-(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트	314	89
202		메틸 (1R,5S)-8-(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)-3,8-디아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트	314	93
203		메틸 (3a,R6,aR)-1-(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)헥사히드로피롤로 [3,4-b]피롤-5(1H)-카르복실레이트	356	32
204		메틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	330	82

<250>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
205		메틸 4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트	358	86
206		메틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트	358	94
207		메틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	348	74
208		메틸 4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	344	77

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
209		메틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제티딘-1-카르복실레이트	356	80
210		메틸 3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	344	99
211		메틸 (3S,4R)-3-플루오로-4-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	348	67
212		메틸 (3a,S5,S7,aR)-3a-메틸-5-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]옥타히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트	356	93

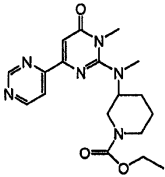
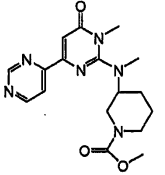
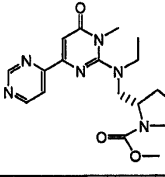
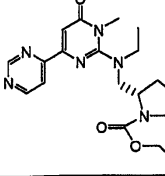
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
213		메틸 3-[메틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트	344	95
214		메틸 4-[메틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트	372	99
215		메틸 4-[에틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]아제판-1-카르복실레이트	386	93
216		메틸 (3a,S5,R7,aR)-3a-메틸-5-[메틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]옥타히드로-1H-인돌-1-카르복실레이트	412	88

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	1 μ M 에서의 %억제율
217		메틸 4-[에틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	372	84
218		메틸 (2S)-2-{[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	344	68
219		메틸 3-{[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸}아세트리딘-1-카르복실레이트	330	72
220		메틸 (2R)-2-{[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	344	91
221		메틸 3-{[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	344	71

<254>

<255>

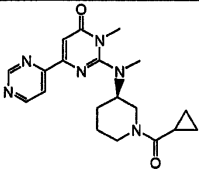
실시예 222 내지 234의 화합물을 실시예 200의 화합물에 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시예 1 내지 35)을 치환하고 적절한 클로로포르메이트와 커플링시켜 제조하였다.

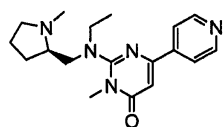
실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
222		에틸 3-[메틸(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	372	1.14
223		메틸 3-[메틸(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	358	1.04
224		메틸 (2S)-2-{[에틸(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리미딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	372	1.11
225		에틸 (2S)-2-{[에틸(메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리미딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	386	0.755

<256>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
226		메틸 (2R)-2-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	372	1.00
227		에틸 (2R)-2-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카르복실레이트	386	0.825
228		메틸 (3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	344	0.994
229		에틸 (3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	359	1.99

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
230		에틸 (3R)-3-[메틸(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	373	0.95
231		에틸 (3R)-3-[메틸(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	372	1.15
232		메틸 (3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-4-피리딘-4-일-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	344	0.854
233		피리딘-4-일메틸 (3R)-3-[(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-4,4'-바이피리딘-2-일)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트	422	5.00

실시예	구조	명칭	관찰된 질량 (MH ⁺)	효소 IC ₅₀ (nM)
234		2-{{[(3R)-1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-3-일]}(메틸)아미노}-1-메틸-4,4'-바이피리딘-6(1H)-온	369	1.68

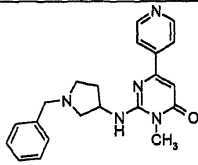
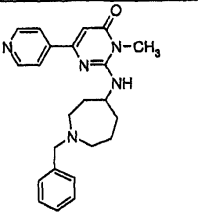
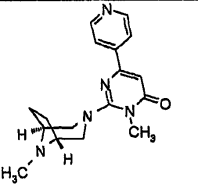
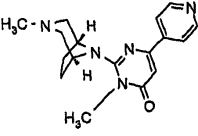
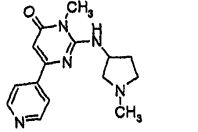


실시예 235: (R)-2-(에틸((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)미노)-3-메틸-6-(피리딘-4-일)피리미딘-4(3H)-온:

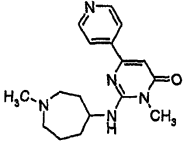
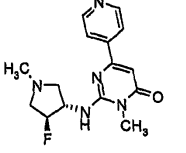
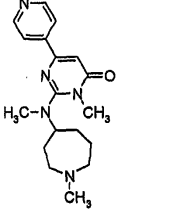
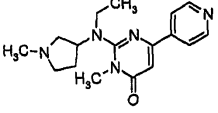
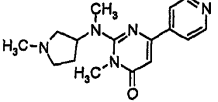
실시예 4의 생성물 (80 μ mol)에 DCE (2 ml) 중 TFA (2 ml)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 진탕시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이것을 MeOH (0.5 ml) 중에 용해시켰다. MeOH (0.2 ml) 중 TEA (160 μ mol)를 첨가한 다음, MeOH (0.2 ml) 중 포름알데히드 (80 μ mol)를 첨가하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (100 μ mol)를 첨가하고, MeOH (0.5 ml) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 증발시키고, DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (5.0 mg)을 수득하였다. 계산치 MW: 327.4, 실측치: 328 (MH⁺), 체류 시간: 2.13분.

실시예 236 내지 262의 화합물에 대한 일반적인 절차

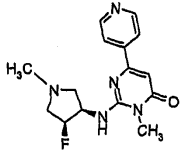
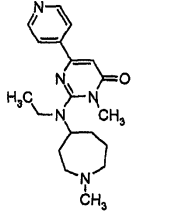
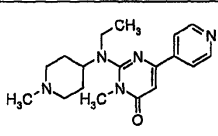
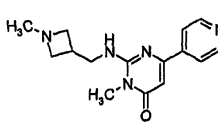
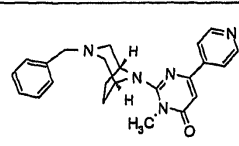
실시예 236 내지 262의 화합물을 실시예 235의 화합물에 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질 (실시예 1 내지 35)을 치환하고 적절한 알데히드와 커플링시켜 제조하였다.

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
236		2-[(1-벤질피롤리딘-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	362	63
237		2-[(1-벤질아제판-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	84
238		3-메틸-2-[(1R,5S)-8-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-3-일]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	312	47
239		3-메틸-2-[(1R,5S)-3-메틸-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	312	57
240		3-메틸-2-[(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	286	49

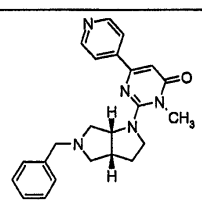
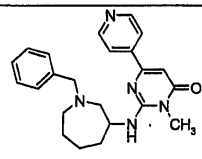
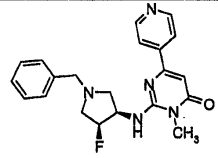
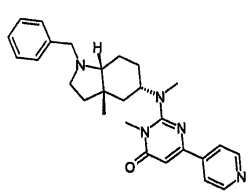
<265>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
241		3-메틸-2-[(1- 메틸아제판-4-일) 아미노]-6-피리딘- 4-일피리미딘- 4(3H)-온	314	72
242		2-[[[(3S,4S)-4- 플루오로-1- 메틸피롤리딘-3- 일]아미노]-3-메틸- 6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	304	43
243		3-메틸-2-[메틸(1- 메틸아제판-4-일) 아미노]-6-피리딘- 4-일피리미딘- 4(3H)-온	328	60
244		2-[에틸(1- 메틸피롤리딘-3- 일)아미노]-3-메틸- 6-피리딘-4- 일피리미딘-4(3H)-온	314	60
245		3-메틸-2-[메틸(1- 메틸피롤리딘-3-일) 아미노]-6-피리딘- 4-일피리미딘- 4(3H)-온	300	52

<266>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
246		2-([(3R,4S)-4-플루오로-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	304	67
247		2-[에틸(1-메틸아제판-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	342	78
248		2-[에틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	328	39
249		3-메틸-2-([(1-메틸아제티딘-3-일)아미노]-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	286	33
250		2-[(1R,5S)-3-벤질-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	300	69

<267>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
251		2-[(3a,R6,aR)-5-벤질헥사하이드로피롤로[3,4-b]피롤-1(2H)-일]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	388	47
252		2-[(1-벤질아제판-3-일)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	74
253		2-([(3R,4S)-1-벤질-4-플루오로피롤리딘-3-일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	380	91
254		2-([(3a,S5,S7,aR)-1-벤질-3a-메틸옥타하이드로인돌-5-일](메틸)아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	444	47

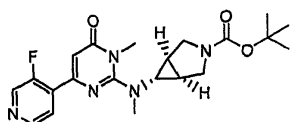
<268>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
255		2-[(1-벤질아제판-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	76
256		2-[(1-벤질피롤리딘-3-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	376	83
257		2-[(1-벤질피롤리딘-3-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	390	71
258		2-[(3a,S5,R7,aR)-1-벤질-3a-메틸옥타히드로-1H-인돌-5-일](메틸)아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	444	43

<269>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	1 μ M 에서의 %억제율
259		2-[(1-벤질아제판-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	418	83
260		2-[(1-벤질피페리딘-4-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	404	44
281		2-[(1-벤질피롤리딘-3-일)(에틸)아미노]-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	376	70
282		2-[(1R,3R)-3-(벤질아미노)시클로헥센일]아미노)-3-메틸-6-피리딘-4-일피리미딘-4(3H)-온	376	48

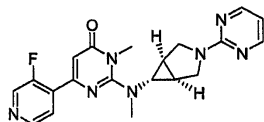
<270>



<271>

<272> 실시예 263: (1S,5R,6s)-tert-부틸 6-((4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)(메틸)아미노)-3-아자-바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트:

<273> DMF (15 ml) 중 (1S,5R,6s)-tert-부틸-6-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-3-아자-바이시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (1.2 g, 3 mmol)의 용액에 60% NaH (956 mg, 6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 DMF 2 ml 중 MeI 0.4 ml의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하고, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중 5-100% EtOAc 구배로 용출하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (864 mg, 72%).



<274>

<275> 실시예 264: 6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸((1S,5R,6s)-3-(피리미딘-2-일)-3-아자-바이시클로[3.1.0]헥산-6-일)아미노)피리미딘-4(3H)-온:

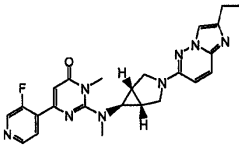
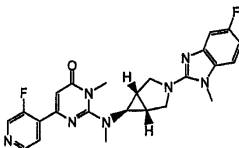
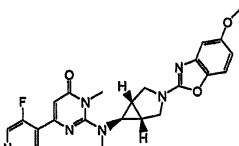
<276> 실시예 274의 생성물에 DCM (5 ml) 중 TFA (5 ml)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 진탕시켰다. 용매를 증발시켜 조질 잔류물 (35 mg, 85 μ mol)을 수득하고, 이것을 DMF (1 ml) 중에 용해시킨 다음, TEA (90 μ l, 510 μ mol)에 이어 2-클로로피리미딘 (19 mg, 166 μ mol)을 첨가하였다. 반응을 170°C에서 바이오티지 마이크로와 반응기 내에서 10분 동안 수행하였다. 반응물을 EtOAc 및 물에 분배하고, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 잔류물을 용출 용매로서 100% EtOAc 내지 EtOAc 중 10% MeOH의 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 11%)을 수득하였다.

¹H-NMR(CDC₃): δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (t, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 1.88 (m, 1H); LCMS 394.3 (M+H).

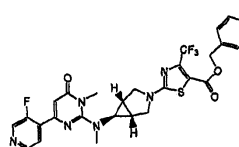
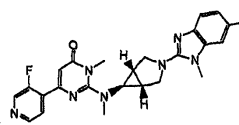
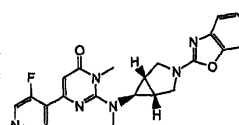
<277>

<278> 실시예 265 내지 291의 화합물에 대한 일반적인 절차

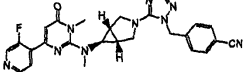
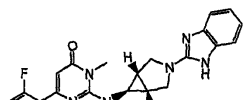
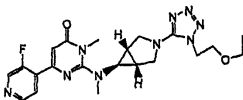
<279> 실시예 265 내지 291의 화합물을 실시예 263 및 264의 화합물에 기재된 유사한 절차를 이용하여 적절한 출발 물질을 치환하고 적절한 시약과 커플링시켜 제조하였다.

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
265		2-([[(1R,5S,6s)-3-(2-에틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	460	52.4
266		2-([[(1R,5S,6s)-3-(5-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	463	16.7
267		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-([[(1R,5S,6s)-3-(5-메톡시-1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	462	14.2

<280>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
268		벤질 2-([[(1R,5S,6s)-6-([4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일](메틸)아미노)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-5-카르복실레이트	600	126
269		2-([[(1R,5S,6s)-3-(6-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	463	18.8
270		2-([[(1R,5S,6s)-3-(1,3-벤즈옥사졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	432	24.6

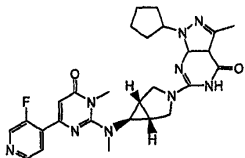
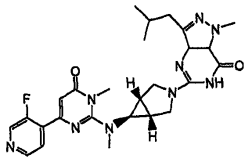
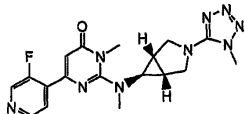
<281>

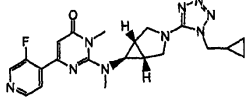
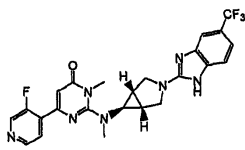
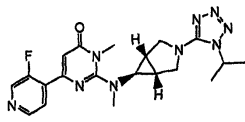
실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
271		4-((5-[(1R,5S,6S)-6-{{4-(3-플루오로피리딘-4-일)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일}(메틸)아미노}-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-3-일)-1H-테트라졸-1-일)메틸)벤조니트릴	499	8.8
272		2-{{[(1R,5S,6S)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노}-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	431	78.1
273		2-[[{(1R,5S,6S)-3-[1-(2-에톡시메틸)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일}(메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	29.0

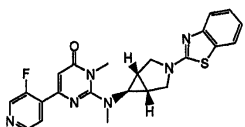
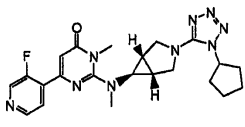
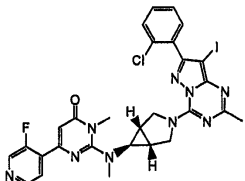
<282>

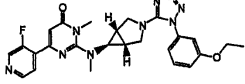
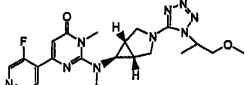
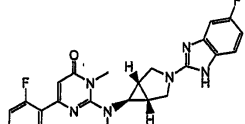
실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
274		6-(3- 플루오로피리딘-4- 일)-3-메틸-2- {메틸[(1R,5S,6s)- 3-(3-메틸-6-페닐 [1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]피라진-8- 일)-3- 아자바이시클로 [3.1.0]헥스-6-일] 아미노} 피리미딘- 4(3H)-온	524	234
275		2-{{{(1R,5S,6s)-3- [1-(2- 플루오로페닐)-1H- 테트라졸-5-일]-3- 아자바이시클로 [3.1.0]헥스-6-일} (메틸)아미노}-6- (3-플루오로피리딘- 4-일)-3- 메틸피리미딘- 4(3H)-온	477	1.12
276		에틸 3-{5- [(1R,5S,6s)-6-{{[4- (3-플루오로피리딘- 4-일)-1-메틸-6- 옥소-1,6- 디히드로피리미딘-2- 일](메틸)아미노}-3- 아자바이시클로 [3.1.0]헥스-3-일]- 1H-테트라졸-1-일} 벤조에이트	532	6.21

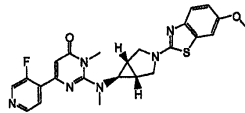
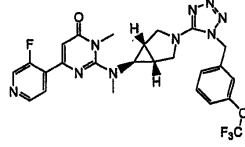
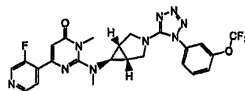
<283>

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
277		1-시클로펜틸-6- [(1R,5S,6s)-6- {(4-(3-플루오로 피리딘-4-일)-1- 메틸-6-옥소-1,6- 디히드로피리미딘- 2-일}(메틸)아미노} -3-아자바이시클로 [3.1.0]헥스-3-일]- 3-메틸-1,5- 디히드로-4H- 피라졸로[3,4-d] 피리미딘-4-온	532	51.7
278		5-[(1R,5S,6s)- 6-{[4-(3- 플루오로피리딘- 4-일)-1-메틸- 6-옥소-1,6- 디히드로피리미딘- 2-일}(메틸)아미노} -3-아자바이시클로 [3.1.0]헥스-3-일]- 3-이소부틸-1- 메틸-1,6-디히드로 -7H-피라졸로 [4,3-d]피리미딘 -7-온	520	109
279		6-(3- 플루오로피리딘- 4-일)-3-메틸-2- {메틸[(1R,5S,6s)- 3-(1-메틸-1H- 테트라졸-5-일)- 3-아자바이시클로 [3.1.0]헥스-6-일] 아미노}피리미딘- 4(3H)-온	397	58.6

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
280		2-[(1R,5S,6s)-3-[1-(시클로프로필메틸)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	437	4.48
281		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-(메틸[(1R,5S,6s)-3-[5-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	499	36.3
282		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[(1R,5S,6s)-3-(1-이소프로필-1H-테트라졸-5-일)-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	426	3.25

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
283		2-[(1R,5S,6s)-3-(1,3-벤조티아졸-2-일)-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	448	55.7
284		2-[(1R,5S,6s)-3-(1-시클로펜틸-1H-테트라졸-5-일)-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노]-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	451	12.5
285		2-[(1R,5S,6s)-3-[7-(2-클로로페닐)-8-요오도-2-메틸피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일]-3-아자바이지클로[3.1.0]헥스-3-일](메틸)아미노]-3-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	683	5666

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
286		2-[(1R,5S,6s)-3-[1-(3-에톡시페닐)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	504	3.20
287		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[(1R,5S,6s)-3-[1-(2-메톡시-1-메틸에틸)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	455	3.06
288		2-[(1R,5S,6s)-3-(5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	449	116

실시예	구조	명칭	관찰된 질량	효소 IC ₅₀ (nM)
289		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-[(1R,5S,6s)-3-(6-메톡시-1,3-벤조티아졸-2-일)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일](메틸)아미노)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	478	25.1
290		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-[(1R,5S,6s)-3-[1-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	558	27.7
291		6-(3-플루오로피리딘-4-일)-3-메틸-2-[(1R,5S,6s)-3-[1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-테트라졸-5-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일]아미노)피리미딘-4(3H)-온	543	5.99

<286>