



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0024817  
(43) 공개일자 2009년03월09일

(51) Int. Cl.  
C07D 403/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2009-7001642  
(22) 출원일자 2009년01월23일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2009년01월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000620  
국제출원일자 2007년06월26일  
(87) 국제공개번호 WO 2008/002244  
국제공개일자 2008년01월03일  
(30) 우선권주장  
60/816,756 2006년06월27일 미국(US)

(71) 출원인  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제  
(72) 발명자  
버로우스, 제레미  
스위스 체하-1262 이신스 루트 디아넥스 15  
휘르타, 페르난도  
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 위혜숙

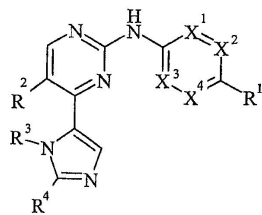
전체 청구항 수 : 총 77 항

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

(57) 요약

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

<화학식 I>



(72) 발명자

**라케, 프레드릭**

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**페데르센, 토르벤**

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**라인, 토비아스**

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**로띠찌, 디디에**

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**스타아프, 카린**

스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**잉베, 올리카**

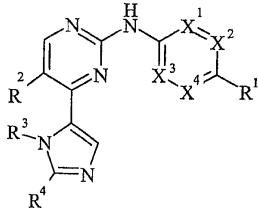
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알  
앤드 디 쇠더탈제

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

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

<화학식 I>



상기 식 중,

R<sup>1</sup>은 술포모일, 카르바모일, 기 -R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>, 및 추가의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리로부터 선택되고; 여기서 상기 고리는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>7</sup>에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 고리가 추가의 질소 원자를 함유하는 경우, 상기 질소는 R<sup>8</sup>에 의해 임의로 치환되고;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 하나 이상은 N으로부터 선택되고, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 다른 3개는 독립적으로 N 또는 C(R<sup>9</sup>)로부터 선택되나, 단 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 2개 이하는 N으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 할로 또는 시아노이고;

R<sup>3</sup>은 메틸, 3-테트라히드로피라닐 또는 4-테트라히드로피라닐이고, 여기서 상기 테트라히드로피라닐 기는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>10</sup>에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 시아노 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>5</sup>는 -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>- 및 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-로부터 선택되고; 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고, 상기 알킬은 하나 이상의 R<sup>13</sup>에 의해 임의로 치환되고; r은 0, 1 또는 2이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R<sup>6</sup>은 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>14</sup>에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, C<sub>1-3</sub>알콕시 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>9</sup>는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C<sub>1-3</sub>알킬 및 C<sub>1-3</sub>알콕시로부터 선택되고;

R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술포모일, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카르바모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub> (여기서 a는 0 내지 2임), N-(C<sub>1-6</sub>알킬)술포모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>술포모일, C<sub>1-6</sub>알킬술포닐아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>16</sup>-, 헤테로시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>17</sup>-, 카르보시클릴-

$R^{18}$  및 헤테로시클릴- $R^{19}$ -으로부터 선택되고; 여기서  $R^{10}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{20}$ 에 의해 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는  $R^{21}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 독립적으로 -O-,  $-N(R^{22})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{23})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{24})-$ ,  $-S(O)_s-$ ,  $-SO_2N(R^{25})-$  및  $-N(R^{26})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  및  $R^{26}$ 은 독립적으로 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고; s는 0, 1 또는 2이고;

$R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 은 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴,  $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴,  $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알킬술포닐 및  $C_{1-4}$ 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 여기서  $R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

$R^{20}$  및  $R^{27}$ 은 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 메틸, 에틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메실, 에틸술포닐 및 페닐로부터 선택된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R^1$ 이 기  $-R^5-R^6$ , 또는 추가의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리이고; 여기서 상기 고리가 탄소 상에서 하나 이상의  $R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 고리가 추가의 질소 원자를 함유하는 경우, 상기 질소가  $R^8$ 에 의해 임의로 치환되고;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 3개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택되나, 단  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 2개 이하가 N으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 할로 또는 시아노이고;

$R^3$ 이 메틸 또는 4-테트라히드로피라닐이고, 여기서 상기 테트라히드로피라닐 기가 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{10}$ 에 의해 임의로 치환되고;

$R^4$ 가 수소, 할로, 시아노 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

$R^5$ 가 -O-,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{11})-$ ,  $-S(O)_r-$  및  $-SO_2N(R^{12})-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 상기 알킬이 하나 이상의  $R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되고; r이 0 또는 2이고;

$R^6$ 이  $C_{1-6}$ 알킬, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서  $R^6$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가  $R^{15}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

$R^7$ 가 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시,  $C_{1-3}$ 알콕시 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

$R^9$ 가 수소, 할로, 시아노, 히드록시,  $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되고;

$R^{10}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술폰모일,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알콕시,  $N-(C_{1-6}알킬)아미노$ ,  $N,N-(C_{1-6}알킬)_2아미노$ ,  $C_{1-6}알카노일아미노$ ,  $N-(C_{1-6}알킬)카르바모일$ ,  $N,N-(C_{1-6}알킬)_2카르바모일$ ,  $C_{1-6}알킬S(O)_a$  (여기서  $a$ 는 0 내지 2임),  $N-(C_{1-6}알킬)술폰모일$ ,  $N,N-(C_{1-6}알킬)_2술폰모일$ ,  $C_{1-6}알킬술폰닐아미노$ , 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴 $C_{1-3}알킬-R^{16}$ -, 헤테로시클릴 $C_{1-3}알킬-R^{17}$ -, 카르보시클릴- $R^{18}$ - 및 헤테로시클릴- $R^{19}$ -로부터 선택되고; 여기서  $R^{10}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{20}$ 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이  $-NH-$  잔기를 함유한 경우, 상기 질소가  $R^{21}$ 로부터 선택된기에 의해 임의로 치환되고;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 가 독립적으로  $-O-$ ,  $-N(R^{22})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{23})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{24})-$ ,  $-S(O)_s-$ ,  $-SO_2N(R^{25})-$  및  $-N(R^{26})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  및  $R^{26}$ 이 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}알킬$ 로부터 선택되고;  $s$ 가 0, 1 또는 2이고;

$R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 이 독립적으로  $C_{1-4}알킬$ , 카르보시클릴, 헤테로시클릴,  $-C_{1-4}알킬카르보시클릴$ ,  $-C_{1-4}알킬헤테로시클릴$ ,  $C_{1-4}알카노일$ ,  $C_{1-4}알킬술폰닐$  및  $C_{1-4}알콕시카르보닐$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

$R^{20}$  및  $R^{27}$ 이 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 메틸, 에틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메실 및 에틸술폰닐로부터 선택된 것인

유리 염기로서의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 생체내 가수분해가능한 에스테르, 용매화물 또는 염의 용매화물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^2$ 가 할로인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 가 플루오로인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 4-테트라히드로피라닐 또는 메틸인 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 수소 또는  $C_{1-3}알킬$ 이고, 여기서 상기  $C_{1-3}알킬$ 이 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 것인 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,  $R^4$ 가  $C_{1-3}알킬$ 인 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸인 화합물.

**청구항 9**

제6항에 있어서, R<sup>4</sup>가 트리플루오로메틸인 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -C(O)- 또는 -S(O)<sub>r</sub>-이고; r이 0 또는 2인 화합물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -C(O)-인 화합물.

**청구항 12**

제10항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -S(O)<sub>r</sub>-이고; r이 2인 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -O- 또는 C(O)O-인 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -C(O)N(R<sup>11</sup>)- 또는 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-이고; 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R<sup>6</sup>이 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>14</sup>에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 C<sub>1-6</sub>알킬이 메틸, 에틸, 부탄-2-일, 부탄-3-일, 프로판-2-일 또는 tert-부틸인 화합물.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 헤테로시클릴이 모르폴리닐, 호모모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페라지닐, 호모피페리디닐 및 호모피페라지닐로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 헤테로시클릴이 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페라지닐로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 19**

제15항에 있어서, R<sup>14</sup>가 C<sub>1-6</sub>알콕시, 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및 N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노이고; 여기서 R<sup>14</sup>가 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>20</sup>에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

**청구항 20**

제15항에 있어서, R<sup>15</sup>가 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 카르보사이클이고; 여기서 R<sup>15</sup>가 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>27</sup>에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^8$ 이  $C_{1-4}$ 알킬이고, 여기서  $R^8$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

**청구항 22**

제20항 또는 제21항에 있어서,  $R^{27}$ 이 히드록시, 할로, 에톡시, 메톡시 또는 페닐인 화합물.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 2개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택된 것인 화합물.

**청구항 24**

제23항에 있어서,  $X^3$  또는  $X^4$ 가 N인 화합물.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^9$ 가 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 할로인 화합물.

**청구항 26**

제25항에 있어서,  $R^9$ 가 수소인 화합물.

**청구항 27**

제25항에 있어서,  $R^9$  중 하나가 할로인 화합물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 할로가 클로로인 화합물.

**청구항 29**

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R^1$ 이 기  $-R^5-R^6$ 이고;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 3개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택되나, 단  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 2개 이하가 N으로부터 선택되고;

$R^2$ 가 할로이고;

$R^3$ 이 메틸 또는 4-테트라히드로피라닐이고;

$R^4$ 가  $C_{1-3}$ 알킬이고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

$R^5$ 가  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{11})-$ ,  $-S(O)_r-$  및  $-SO_2N(R^{12})-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 상기 알킬이 하나 이상의  $R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되고, r이 2이고;

$R^6$ 이  $C_{1-6}$ 알킬 또는 헤테로시클릴이고; 여기서  $R^6$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이  $-NH-$  잔기를 함유한 경우, 상기 질소가  $R^{15}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>9</sup>가 수소 또는 할로이고;

R<sup>14</sup>가 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, 카르보사이클, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, 헤테로시클릴 및 C<sub>1-6</sub>알콕시로부터 선택되고; 여기서 R<sup>14</sup>가 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>20</sup>에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>15</sup>가 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 카르보사이클이고; 여기서 R<sup>15</sup>가 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>27</sup>에 의해 임의로 치환되고; R<sup>20</sup> 및 R<sup>27</sup>이 독립적으로 할로, 메톡시, 에톡시 및 페닐로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 30

제1항 또는 제2항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 기 -R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>이고;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 하나 이상이 N으로부터 선택되고, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 다른 3개가 독립적으로 N 또는 C(R<sup>9</sup>)로부터 선택되나, 단 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 2개 이하가 N으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>가 할로이고;

R<sup>3</sup>이 4-테트라히드로피라닐이고;

R<sup>4</sup>가 C<sub>1-3</sub>알킬이고;

R<sup>5</sup>가 -C(O) 또는 -S(O)<sub>r</sub>- 및 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-이고; r이 2이고;

R<sup>6</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 헤테로시클릴이고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

R<sup>9</sup>가 수소이고;

R<sup>15</sup>가 C<sub>1-4</sub>알킬인 화합물.

### 청구항 31

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

아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논 히드로클로라이드;

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드; 및

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;

또는 기타 제약상 허용되는 염 또는 이의 유리 염기로부터 선택된 화합물.

### 청구항 32

- 5-플루오로-N-[6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-2-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- N-[6-(아세트딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- (6-에톡시-피리딘-3-일)-{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-아민;
- {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-아민;
- N-부탄-2-일-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드;
- (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일}-(3-메틸-1-피페리딜)메타논;
- 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페리딜]메타논;
- (4-에틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- (4-부틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일}-(1-피페리딜)메타논;
- [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일}-(4-프로판-2-일피페라진-1-일)메타논;
- 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- (2,6-디메틸-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로필-피리딘-2-카르복스아미드;
- [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일}-(4-메톡시-1-피페리딜)메타논;
- N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;

[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-메틸-1-피페리딜)메타논;

(4-벤질피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

(4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

N-벤질-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;

5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-(2-메틸프로필)피리딘-2-카르복스아미드;

[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-플루오로-1-피페리딜)메타논;

N-벤질-N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;

(4-부탄-2-일피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

N-(시클로프로필메틸)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드;

[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]메타논;

[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-프로필피페라진-1-일)메타논;

N,N-디에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;

N-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;

(3,5-디메틸-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

메틸 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-(옥산-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-메틸피페라진-1-일]메타논;

[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-메틸피페라진-1-일]메타논;

N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;

4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민;

N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)-5-클로로피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;

N-{5-클로로-6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;

{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(프로판-2-일술폰닐)-피리딘-3-일]-아민;

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

5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-술폰아미드;

N,N-디메틸-5-[[4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-술폰아미드; 및

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

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

**청구항 33**

활성 성분으로서의 치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제.

**청구항 34**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

**청구항 35**

글리코젠 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 36**

인지 장애의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 인지 장애가 치매, 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 또는 비치매성 인지 손상 (CIND)로부터 선택된 것인 용도.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 장애가 정신분열증에서의 인지 결핍인 용도.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 치매가 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 것인 용도.

**청구항 40**

제37항에 있어서, 치매가 전두측두엽성 치매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성, 외상성 뇌 손상 (TBI) 또는 권투선수 치매인 용도.

**청구항 41**

제37항에 있어서, 치매가 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체(Lewy body) 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob's disease) 또는 프리온 질환인 용도.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 치매가 알츠하이머병인 용도.

**청구항 43**

제37항에 있어서, 상기 용도가 알츠하이머병의 질환 진행을 지연시키는 것인 용도.

**청구항 44**

주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 정동 장애가 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애, 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD), 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애, 또는 기분부전증인 용도.

**청구항 46**

I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 47**

포유동물에서의 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 48**

포유동물에서의 골다공증의 예방 및/또는 치료용 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 49**

포유동물에서 골 형성을 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 50**

포유동물에서 해면골 형성 및/또는 새로운 뼈 형성을 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 51**

포유동물에서 골 무기질 밀도를 증가시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 52**

포유동물에서 골절 발생률을 감소시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 53**

포유동물에서 골절 치유를 향상시키기 위한 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

**청구항 54**

제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 용도.

**청구항 55**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 56**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 인지 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인지 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 인지 장애가 치매, 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 또는 비치매성 인지 손상 (CIND)인 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 질환이 정신분열증에서의 인지 결핍인 방법.

**청구항 59**

제57항에 있어서, 치매가 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 것인 방법.

**청구항 60**

제57항에 있어서, 치매가 전두측두엽성 치매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성, 외상성 뇌 손상 (TBI) 또는 권투선수 치매인 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 치매가 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야곱병 또는 프리온 질환인 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 치매가 알츠하이머병인 방법.

**청구항 63**

제61항에 있어서, 치료가 알츠하이머병의 질환 진행을 지연시키는 것인 방법.

**청구항 64**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 또는 정동 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 정동 장애가 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애, 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD), 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애, 또는 기분부전증인 방법.

**청구항 66**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 염 화합물을 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 또는 암의 예방 및/또

는 치료 방법.

**청구항 67**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 염 화합물을 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골 관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 68**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골다공증의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골다공증의 예방 및/또는 치료 방법.

**청구항 69**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골 형성을 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 형성을 증가시키는 방법.

**청구항 70**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키는 방법.

**청구항 71**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골 무기질 밀도를 증가시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법.

**청구항 72**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골절 발생률을 감소시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 발생률을 감소시키는 방법.

**청구항 73**

치료 유효량의 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 골절 치유를 향상시키는 것을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 치유를 향상시키는 방법.

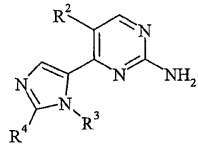
**청구항 74**

제55항 내지 제73항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

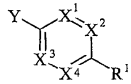
**청구항 75**

- a) 하기 화학식 II의 피리미딘을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;  
및 이후 임의로는
  - b) 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계;
  - c) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 및
  - d) 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르를 형성하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르의 제조 방법:

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식 중,

Y는 대체가능한 기이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 달리 구체화되지 않는 한 제1항에 정의된 바와 같다.

### 청구항 76

리튬 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;

아제티딘-1-일-(3,5-디클로로피리딘-2-일)메탄논;

(3,5-디클로로피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메탄논;

5-브로모-피리딘-2-술폰산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;

1-(5-브로모-피리딘-2-술폰닐)-4-메틸-피페라진;

5-브로모-피리딘-2-술폰산 디메틸아미드; 및

3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘

으로부터 선택된 화합물.

### 청구항 77

제76항에 따른 화합물의, 제1항에 따른 화합물의 제조에서 중간체로서의 용도.

## 명세서

### 기술분야

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

### 배경기술

- <2> 글리코겐 신타제 키나제 3 (GSK3)는 2가지 이소형 (α 및 β)으로 구성된 세린/트레오닌 단백질 키나제로서, 이들 이소형은 별개의 유전자에 의해 코딩되지만 촉매 도메인 내에서는 고도의 상동성이 있다. GSK3은 중추 및 말초 신경계에서 고도로 발현된다. GSK3은 타우, β-카테닌, 글리코겐 신타제, 피루베이트 데히드로게나제 및 신장 개시 인자 2b (eIF2b)를 비롯한 여러 기질을 인산화시킨다. 인슐린 및 성장 인자는 단백질 키나제 B를 활성화시키고, 이것은 세린 9 잔기 상의 GSK3을 인산화하여 실활화시킨다.
- <3> 알츠하이머병 (AD) 치매 및 타우병증(taupathy)
- <4> AD는 인지 감퇴, 콜린성 기능부전 및 뉴런 사멸, 신경원섬유 농축체(neurofibrillary tangle), 및 아밀로이드-β 침착물로 이루어진 노년반(senile plaque)을 특징으로 한다. AD에서 이러한 사건들의 순서는 명확하지 않지만, 이것들이 서로 관련이 있다고 여겨진다. 글리코겐 신타제 키나제 3β (GSK3β) 또는 타우 (τ) 인산화 키나제는 AD 뇌에서 과인산화된 부위의 뉴런에서의 미세소관-결합 단백질 τ를 선택적으로 인산화시킨다. 과인산

화된 단백질  $\tau$ 는 미세소관에 대한 친화도가 더 낮아서 짝을 이룬 나선형 필라멘트로서 축적되며, 이것이 AD 뇌에서 신경원섬유 농축체 및 신경모(neuropil thread)를 구성하는 주성분이다. 이로 인해 미세소관이 탈중합되며, 이는 축삭이 원위부부터 죽어가게 하고(dying back) 신경염 위축을 야기한다. 신경원섬유 농축체는 AD, 근위축성 측삭 경화증, 괌(Guam)의 파킨슨증-치매, 피질기저핵 변성, 권투선수 치매 및 두부 외상, 다운 증후군, 뇌염후 파킨슨증, 진행성 핵상 마비, 니만-피크병 및 피크병과 같은 질환에서 일관되게 발견된다. 해마의 초대 배양물에 아밀로이드- $\beta$ 를 첨가하면, GSK3 $\beta$  활성의 유도를 통해  $\tau$ 가 과인산화되고 짝을 이룬 나선형 필라멘트-유사 상태가 나타나며, 이후에는 축삭 이동이 중단되고 뉴런이 사멸된다 [Imahori and Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997]. GSK3 $\beta$ 는 우선적으로 신경원섬유 농축체를 표지하며, AD 뇌의 예비-농축체(pre-tangle) 뉴런에서 활성화된 것으로 밝혀졌다. GSK3 단백질 수준은 또한 AD 환자로부터의 뇌 조직에서 50%까지 증가한다. 추가로, GSK3 $\beta$ 는 해당(glycolytic) 경로에서의 핵심적인 효소인 피루베이트 데히드로게나제를 인산화시켜 피루베이트가 아세틸-Co-A로 전환되는 것을 저해한다 [Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996]. 아세틸-Co-A는 인지 기능을 갖는 신경전달물질인 아세틸콜린의 합성에 중요하다. 아밀로이드- $\beta$ 의 축적은 AD의 초기 사건이다. GSK Tg 마우스는 뇌에서 증가된 수준의 아밀로이드- $\beta$ 를 나타낸다. 또한 리튬을 섭취한 PDAPP 마우스는 해마에서 감소된 수준의 아밀로이드- $\beta$  및 감소된 아밀로이드 플라크 영역을 나타냈다 [Su et al., Biochemistry 2004. 43:6899-6908]. 따라서, GSK3 $\beta$  억제제는 알츠하이머병 및 상기 언급된 다른 질환의 진행뿐만 아니라 그와 관련이 있는 인지 결핍에도 유익한 효과를 나타낼 수 있다.

<5> 만성 및 급성 신경변성 질환

<6> PI3K/Akt 경로의 성장 인자-매개 활성화는 뉴런 생존에서 핵심적인 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다. 상기 경로를 활성화시키면 GSK3 $\beta$ 가 억제된다. 최근의 연구 (문헌 [Bhat et. al., PNAS 97:11074-11079 (2000)])는, 대뇌 허혈과 같은 신경변성 또는 성장 인자 고갈후의 세포 및 동물 모델에서 GSK3 $\beta$  활성이 증가함을 보여준다. 예를 들어, 일반적으로 만성 및 급성 퇴행성 질환, 예컨대 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅톤병 및 HIV 치매, 및 외상성 두부 손상; 및 허혈성 졸중에서 발생한다고 여겨지는 유형의 세포 사멸인 세포자멸(apoptosis)이 일어나기 쉬운 뉴런에서는 활성 부위 인산화가 증가하였다. 리튬은 GSK3 $\beta$ 를 억제하는 투여량에서 세포 및 뇌의 세포자멸을 억제한다는 점에서 신경보호성이다. 따라서, GSK3 $\beta$  억제제는 신경변성 질환의 진행을 감쇄시키는데 유용할 수 있다.

<7> 양극성 장애 (BD)

<8> 양극성 장애는 조증 에피소드 및 우울증 에피소드를 특징으로 한다. 리튬은 이것의 기분 안정화 효과를 기초로 하여 BD를 치료하는데 사용된다. 리튬의 단점은 치료 범위가 좁고 리튬 중독을 초래할 수 있는 파인투여의 위험이 있다는 점이다. 리튬이 치료 농도에서 GSK3을 억제한다는 발견으로부터, 상기 효소가 뇌에서의 리튬 작용의 핵심적인 표적을 대표한다는 가능성이 제기되었다 [Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996]. GSK3 억제제는 우울성 거동을 평가하기 위한 모델의 FWT (forced swim test)에서 비동원 시간을 감소시키는 것으로 나타났다 [O'Brien et al., J Neurosci 2004, 24(30): 6791-6798]. GSK3은 양극성 II 장애에서 발견되는 다형체와 관련되어 있다 [Szczepankiewicz et al., Neuropsychobiology. 2006, 53: 51-56]. 따라서, GSK3 $\beta$ 의 억제제는 BD 치료 뿐만 아니라 정동 장애를 갖고 있는 AD 환자의 치료에도 적절한 치료법일 수 있다.

<9> 정신분열증

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

<11> 당뇨병

<12> 인슐린은 탈인산화를 통해 골격근에서 글리코겐 신타제를 자극하여 글리코겐 합성을 활성화시킨다. 휴면 조건

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

<13> 탈모증

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

<15> 염증성 질환

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

<17> 암

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

<19> 골-관련 장애 및 상태

<20> GSK3 억제제가 골-관련 장애의 치료에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이것은 예를 들어 문헌 [Tobias et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, Feb 2002, pp 41-56]에 개시되어 있다. GSK3 억제제는 새로운 골 형성 및 증가된 골 형성이 필요한 골-관련 장애 또는 기타 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 골격 리모델링은 연속 과정이고, 전신 호르몬, 예컨대 부갑상선 호르몬 (PTH), 국소 인자 (예를 들어, 프로스타글란딘 E2), 사이토킨 및 기타 생물학적 활성 물질에 의해 제어된다. 주로 중요한 2가지 세포 유형에는 골아세포 (골 형성을 담당함) 및 파골세포 (골 재흡수를 담당함)가 있다. RANK를 통해, RANK 리간드 및 오스테오프로테제린 (osteoprotegerin) 조절계 이들 2가지 세포 유형은 정상 골 턴오버(turnover)를 유지하기 위해 상호작용한다 [Bell NH, Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1:93-102].

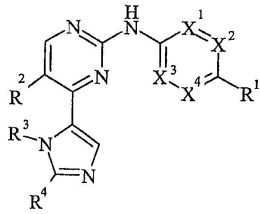
<21> 골다공증은 골밀도가 낮아지고 골 미세구조가 악화되면 골 취약성 및 골절 위험을 증가시킨다는 점에서 골격 장애이다. 골다공증을 치료하기 위해, 2가지 주요 전략은 골 재흡수를 억제하거나 또는 골 형성을 자극하는 것이다. 골다공증 치료를 위해 최근 시판되고 있는 대부분의 약물은 파골세포 골 재흡수를 억제함으로써 골 질량을 증가시키는 작용을 한다. 골 형성을 증가시키는 역할을 갖는 약물이 골다공증 치료에서 큰 가치가 있고 환자에서 골절 치유를 향상시키는 가능성을 갖는다는 것이 인지된다.

<22> 최근 시험관내 연구는 골아세포 분화에서 GSK3 $\beta$ 의 역할을 제안한다. 먼저, 글루코코르티코이드를 배양액 중 골아세포 분화 동안 세포 주기 진행을 억제하는 것으로 나타났다. 이후의 메카니즘에서는 골아세포에서 GSK3 $\beta$ 가 활성화되며, 이것은 c-Myc을 하향-조절하고, G<sub>1</sub>/S 세포 주기 전이를 방해한다. 감쇄된 세포 주기 및 감소된 c-Myc 수준은 GSK3 $\beta$ 가 염화리튬을 사용하여 억제되는 경우 정상으로 되돌아간다 [Smith et al., J. Biol. Chem, 2002, 277: 18191-18197]. 두번째로, 전능한 간엽 세포주 C3H10T1/2에서 GSK3 $\beta$ 의 억제는 내재성  $\beta$ -카테닌 신호 활성을 유의하게 증가시킨다. 이것은, 다시 말하면, 알칼리성 포스포타제 mRNA 및 단백질의 발현 (초기 골아세포 분화의 마커)을 유도한다 [Bain et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84-91].

**발명의 상세한 설명**

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

**화학식 I**



<24>

<25> 상기 식 중,

<26> R<sup>1</sup>은 술폰모일, 카르바모일, 기 -R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>, 및 추가의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리로부터 선택되고; 여기서 상기 고리는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>7</sup>에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 고리가 추가의 질소 원자를 함유하는 경우, 상기 질소는 R<sup>8</sup>에 의해 임의로 치환되고;

<27> X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 하나 이상은 N으로부터 선택되고, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 다른 3개는 독립적으로 N 또는 C(R<sup>9</sup>)로부터 선택되나, 단 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 2개 이하는 N으로부터 선택되고;

<28> R<sup>2</sup>는 할로 또는 시아노이고;

<29> R<sup>3</sup>은 메틸, 3-테트라히드로피라닐 또는 4-테트라히드로피라닐이고, 여기서 상기 테트라히드로피라닐 기는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>10</sup>에 의해 임의로 치환되고;

<30> R<sup>4</sup>는 수소, 할로, 시아노 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

<31> R<sup>5</sup>는 -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>11</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>- 및 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-로부터 선택되고; 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고, 상기 알킬은 하나 이상의 R<sup>13</sup>에 의해 임의로 치환되고; r은 0, 1 또는 2이고;

<32> R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 R<sup>6</sup>은 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>14</sup>에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<33> R<sup>7</sup>은 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, C<sub>1-3</sub>알콕시 및 C<sub>1-3</sub>알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬은 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

<34> R<sup>9</sup>는 수소, 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, C<sub>1-3</sub>알킬 및 C<sub>1-3</sub>알콕시로부터 선택되고;

<35> R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술폰모일, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알콕시C<sub>1-6</sub>알콕시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카르바모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub> (여기서 a는 0 내지 2임), N-(C<sub>1-6</sub>알킬)술폰모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>술폰모일, C<sub>1-6</sub>알킬술폰닐아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>16</sup>-, 헤테로시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>17</sup>-, 카르보시클릴-R<sup>18</sup>- 및 헤테로시클릴-R<sup>19</sup>-으로부터 선택되고; 여기서 R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의

$R^{20}$ 에 의해 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는  $R^{21}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<36>  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 독립적으로 -O-,  $-N(R^{22})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{23})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{24})-$ ,  $-S(O)_s-$ ,  $-SO_2N(R^{25})-$  및  $-N(R^{26})SO_2-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$  및  $R^{26}$ 은 독립적으로 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고; s는 0, 1 또는 2이고;

<37>  $R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 은 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴,  $-C_{1-4}$ 알킬카르보시클릴,  $-C_{1-4}$ 알킬헤테로시클릴,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알킬술폰일 및  $C_{1-4}$ 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 여기서  $R^8$ ,  $R^{15}$  및  $R^{21}$ 은 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

<38>  $R^{20}$  및  $R^{27}$ 은 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 메틸, 에틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메실, 에틸술폰일 및 페닐로부터 선택된다.

<39> 본 발명의 한 측면은

<40>  $R^1$ 이 기  $-R^5-R^6$ , 또는 추가의 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리이고; 여기서 상기 고리가 탄소 상에서 하나 이상의  $R^7$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 이때 상기 고리가 추가의 질소 원자를 함유하는 경우, 상기 질소가  $R^8$ 에 의해 임의로 치환되고;

<41>  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 3개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택되나, 단  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 2개 이하가 N으로부터 선택되고;

<42>  $R^2$ 가 할로 또는 시아노이고;

<43>  $R^3$ 이 메틸 또는 4-테트라히드로피라닐이고, 여기서 상기 테트라히드로피라닐 기가 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{10}$ 에 의해 임의로 치환되고;

<44>  $R^4$ 가 수소, 할로, 시아노 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

<45>  $R^5$ 가 -O-,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{11})-$ ,  $-S(O)_r-$  및  $-SO_2N(R^{12})-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 상기 알킬이 하나 이상의  $R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되고; r이 0 또는 2이고;

<46>  $R^6$ 이  $C_{1-6}$ 알킬, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서  $R^6$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가  $R^{15}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<47>  $R^7$ 가 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시,  $C_{1-3}$ 알콕시 및  $C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로에 의해 임의로 치환되고;

<48>  $R^9$ 가 수소, 할로, 시아노, 히드록시,  $C_{1-3}$ 알킬 및  $C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되고;

<49>  $R^{10}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 아미노, 술폰모일,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알콕시, N-( $C_{1-6}$ 알킬)아미노, N,N-( $C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-6}$ 알카노일아미노, N-( $C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, N,N-( $C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>카

르바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub> (여기서 a는 0 내지 2임), N-(C<sub>1-6</sub>알킬)술폰아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>술폰아미노, C<sub>1-6</sub>알킬술폰아미노, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 카르보시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>16</sup>-, 헤테로시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R<sup>17</sup>-, 카르보시클릴-R<sup>18</sup>- 및 헤테로시클릴-R<sup>19</sup>-로부터 선택되고; 여기서 R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>가 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>20</sup>에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R<sup>21</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<50> R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>가 독립적으로 -O-, -N(R<sup>22</sup>)-, -C(O)-, -N(R<sup>23</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>24</sup>)-, -S(O)<sub>s</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>25</sup>)- 및 -N(R<sup>26</sup>)SO<sub>2</sub>-로부터 선택되고; 여기서 R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup> 및 R<sup>26</sup>이 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고; s가 0, 1 또는 2이고;

<51> R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup> 및 R<sup>21</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub>알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, -C<sub>1-4</sub>알킬카르보시클릴, -C<sub>1-4</sub>알킬헤테로시클릴, C<sub>1-4</sub>알카노일, C<sub>1-4</sub>알킬술폰닐 및 C<sub>1-4</sub>알콕시카르보닐로부터 선택되고; 여기서 R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup> 및 R<sup>21</sup>이 서로 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>27</sup>에 의해 임의로 치환될 수 있고;

<52> R<sup>20</sup> 및 R<sup>27</sup>이 독립적으로 할로, 시아노, 히드록시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아미노, 메틸, 에틸, 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 메톡시, 에톡시, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메실 및 에틸술폰닐로부터 선택된 것인

<53> 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 생체내 가수분해가능한 에스테르, 용매화물 또는 염의 용매화물에 관한 것이다.

<54> 본 발명의 임의의 또는 모든 화합물은 GSK3에 대한 선택적인 억제 효과 뿐만 아니라 GSK3에 대한 강력한 억제 효과를 갖는다.

<55> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>2</sup>가 할로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<56> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>2</sup>가 플루오로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<57> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>3</sup>이 4-테트라히드로피라닐 또는 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<58> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬이 하나 이상의 할로로 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R<sup>4</sup>는 C<sub>1-3</sub>알킬이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, R<sup>4</sup>는 메틸이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R<sup>4</sup>는 트리플루오로메틸이다.

<59> 본 발명의 한 측면은 R<sup>5</sup>가 -C(O)- 또는 -S(O)<sub>r</sub>-이고; r이 0 또는 2인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 측면에 따라서, R<sup>5</sup>는 -C(O)-. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, R<sup>5</sup>는 -S(O)<sub>r</sub>-이고; r은 2이다.

<60> 본 발명의 한 측면은 R<sup>5</sup>가 -O- 또는 C(O)O-인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<61> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>5</sup>가 -C(O)N(R<sup>11</sup>)- 또는 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-이고; 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>가 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<62> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>6</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R<sup>6</sup>이 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>14</sup>에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소는 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환된다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, 상기 C<sub>1-6</sub>알킬은 메틸, 에틸, 부탄-2-일, 부탄-3-일, 프로판-2-일 또는 tert-부틸이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 상기 헤테로시클릴은 모르폴리닐, 호모모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페라지닐, 호모피페리디닐 및 호모피페라지닐로부터 선택된

다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 상기 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐 및 피페라지닐로부터 선택된다.

<63> 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $R^{14}$ 는  $C_{1-6}$ 알콕시, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 및  $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노이고; 여기서  $R^{14}$ 는 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{20}$ 으로 임의로 치환된다.

<64> 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $R^{15}$ 는  $C_{1-4}$ 알킬 또는 카르보사이클이고; 여기서  $R^{15}$ 는 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환된다.

<65> 본 발명의 한 측면은  $R^8$ 이  $C_{1-4}$ 알킬이고, 여기서  $R^8$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{27}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $R^{27}$ 은 히드록시, 할로, 에톡시, 메톡시 또는 페닐이다.

<66> 본 발명의 또다른 측면은  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 2개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $X^3$  또는  $X^4$ 는 N이다.

<67> 본 발명의 또다른 측면은  $R^9$ 가 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 할로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $R^9$ 는 수소이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서,  $R^9$  중 하나는 할로이다. 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 상기 할로는 클로로이다.

<68>  $R^{10}$ 에 대한 기타 적합한 값은 예를 들어 플루오로, 시아노, 메틸 및 에틸이고,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 의 기타 적합한 값은 예를 들어 수소 및  $C_{1-3}$ 알킬이다.

<69> 본 발명의 또다른 측면은

<70>  $R^1$ 이 기  $-R^5-R^6$ 이고;

<71>  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 하나 이상이 N으로부터 선택되고,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 다른 3개가 독립적으로 N 또는  $C(R^9)$ 로부터 선택되나, 단  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  및  $X^4$  중 2개 이하가 N으로부터 선택되고;

<72>  $R^2$ 가 할로이고;

<73>  $R^3$ 이 메틸 또는 4-테트라히드로피라닐이고;

<74>  $R^4$ 가  $C_{1-3}$ 알킬이고, 여기서 상기  $C_{1-3}$ 알킬이 하나 이상의 할로로 임의로 치환되고;

<75>  $R^5$ 가  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)N(R^{11})-$ ,  $-S(O)_r-$  및  $-SO_2N(R^{12})-$ 로부터 선택되고; 여기서  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 가 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 상기 알킬이 하나 이상의  $R^{13}$ 에 의해 임의로 치환되고, r이 2이고;

<76>  $R^6$ 이  $C_{1-6}$ 알킬 또는 헤테로시클릴이고; 여기서  $R^6$ 이 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{14}$ 에 의해 임의로 치환되고; 이때 상기 헤테로시클릴이  $-NH-$  잔기를 함유한 경우, 상기 질소가  $R^{15}$ 로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

<77>  $R^9$ 가 수소 또는 할로이고;

<78>  $R^{14}$ 가 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 카르보사이클,  $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노, 헤테로시클릴 및  $C_{1-6}$ 알콕시로부터 선택되고; 여기서  $R^{14}$ 가 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{20}$ 에 의해 임의로 치환되고;

- <79> R<sup>15</sup>가 C<sub>1-4</sub>알킬 또는 카르보사이클이고; 여기서 R<sup>15</sup>가 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>27</sup>에 의해 임의로 치환되고; R<sup>20</sup> 및 R<sup>27</sup>이 독립적으로 할로, 메톡시, 에톡시 및 페닐로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다
- <80> 본 발명의 또다른 측면은 R<sup>1</sup>이 기 -R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>이고; X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 하나 이상이 N으로부터 선택되고, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 다른 3개가 독립적으로 N 또는 C(R<sup>9</sup>)로부터 선택되나, 단 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup> 중 2개 이하가 N으로부터 선택되고; R<sup>2</sup>가 할로이고; R<sup>3</sup>이 4-테트라히드로피라닐이고; R<sup>4</sup>가 C<sub>1-3</sub>알킬이고; R<sup>5</sup>가 -C(O) 또는 -S(O)<sub>r</sub>- 및 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)-이고; r이 2이고; R<sup>6</sup>이 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 헤테로시클릴이고; 이때 상기 헤테로시클릴이 -NH- 잔기를 함유한 경우, 상기 질소가 R<sup>15</sup>로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고; R<sup>9</sup>가 수소이고; R<sup>15</sup>가 C<sub>1-4</sub>알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <81> 본 발명은 또한
- <82> 5-플루오로-N-[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;
- <83> 아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논 히드로클로라이드;
- <84> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;
- <85> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 히드로클로라이드;
- <86> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드; 및
- <87> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드
- <88> 로부터 선택된 화합물; 또는 기타 제약상 허용되는 염 또는 이의 유리 염기를 제공한다.
- <89> 본 발명은 또한
- <90> 5-플루오로-N-[6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <91> 5-플루오로-N-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-2-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <92> 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <93> N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민;
- <94> (6-에톡시-피리딘-3-일)-{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-아민;
- <95> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-아민;
- <96> N-부탄-2-일-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드;
- <97> (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

- <98> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(3-메틸-1-피페리딜)메타논;
- <99> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- <100> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페리딜]메타논;
- <101> (4-에틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <102> (4-부틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <103> N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- <104> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(1-피페리딜)메타논;
- <105> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-프로판-2-일피페라진-1-일)메타논;
- <106> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- <107> (2,6-디메틸-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <108> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로필-피리딘-2-카르복스아미드;
- <109> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-메톡시-1-피페리딜)메타논;
- <110> N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드;
- <111> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-메틸-1-피페리딜)메타논;
- <112> (4-벤질피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <113> (4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <114> N-벤질-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드;
- <115> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-(2-메틸프로필)피리딘-2-카르복스아미드;
- <116> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-플루오로-1-피페리딜)메타논;
- <117> N-벤질-N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- <118> (4-부탄-2-일피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;

- <119> N-(시클로프로필메틸)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드;
- <120> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]메타논;
- <121> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-프로필피페라진-1-일)메타논;
- <122> N,N-디에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- <123> N-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드;
- <124> (3,5-디메틸-1-피페리딘)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <125> 메틸 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- <126> 아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논;
- <127> [3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-(옥산-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메타논;
- <128> [3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-메틸피페라진-1-일]메타논;
- <129> N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;
- <130> 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}피리미딘-2-아민;
- <131> N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)-5-클로로피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;
- <132> N-{5-클로로-6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민;
- <133> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(프로판-2-일술포닐)-피리딘-3-일]-아민;
- <134> (6-에탄술포닐-피리딘-3-일)-{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-아민;
- <135> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-술포아미드;
- <136> N,N-디메틸-5-[[4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-술포아미드; 및
- <137> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(4-메틸-피페라진-1-일-술포닐)-피리딘-3-일]-아민
- <138> 으로부터 선택된 유리 염기로서의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <139> 본 발명은 또한
- <140> 리튬 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트;
- <141> 아제티딘-1-일-(3,5-디클로로피리딘-2-일)메타논;
- <142> (3,5-디클로로피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메타논;

- <143> 5-브로모-피리딘-2-술폰산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드;
- <144> 1-(5-브로모-피리딘-2-술폰닐)-4-메틸-피페라진;
- <145> 5-브로모-피리딘-2-술폰산 디메틸아미드; 및
- <146> 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘
- <147> 으로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- <148> 상기 화합물(들)은 화학식 I의 화합물을 획득하기 위한 방법에서 중간체로서 사용될 수 있다.
- <149> 본 명세서에서 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘다를 포함하지만, 개별 알킬 기, 예컨대 "프로필"에 대한 언급은 직쇄 형태만을 특이적으로 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub>알킬" 및 "C<sub>1-4</sub>알킬"에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸이 포함된다. 그러나, '프로필'과 같은 개별 알킬 기에 대한 언급은 직쇄 형태만을 특이적으로 나타내고, '이소프로필'과 같은 개별 분지쇄 알킬에 대한 언급은 분지쇄 형태만을 특이적으로 나타낸다. 유사한 규정이 기타 라디칼에도 적용되며, 예를 들어 "카르보시클릴C<sub>1-3</sub>알킬-R"<sup>16</sup>에는 카르보시클릴메틸-R<sup>16</sup>, 1-카르보시클릴에틸-R<sup>16</sup> 및 2-카르보시클릴에틸-R<sup>16</sup>이 포함된다.
- <150> 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 나타낸다.
- <151> 임의의 치환기가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 상기 정의가 하나의 구체적인 군으로부터 선택된 모든 치환기 또는 2개 이상의 구체적인 군으로부터 선택된 치환기를 포함한다는 것이 이해된다.
- <152> "4 내지 7원의 포화 헤테로시클릭 기"는 하나 이상의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 것인 4 내지 7개의 원자를 함유한 포화 모노시클릭 고리이고, 달리 구체화되지 않는 한, 이것은 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, 여기서 -CH<sub>2</sub>- 기는 -C(O)-에 의해 임의로 대체될 수 있고, 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있다. 용어 "4 내지 7원의 포화 헤테로시클릭 기"의 예 및 구체적인 값은 모르폴리노, 피페리딘, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,2-옥사티올라닐, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페라지닐, 티아졸리딘, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 호모피페라지닐 및 테트라히드로피라닐이다.
- <153> "추가적 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리"는 이 고리에 함유된 질소 원자를 통해 화학식 I의 X<sup>1</sup>-X<sup>4</sup> 함유 고리에 연결된 4 내지 7개의 원자를 함유한 포화 모노시클릭 고리이다. 상기 고리는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 추가적 헤테로원자를 임의로 함유하고, 여기서 -CH<sub>2</sub>- 기는 -C(O)-로 임의로 대체될 수 있고, 임의의 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있다. "추가적 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 함유한 질소 연결된 4 내지 7원의 포화 고리"의 구체적인 예는 피페라진-1-일 및 모르폴리노, 특히 모르폴리노이다.
- <154> "헤테로시클릭"은 4 내지 12개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리로서, 상기 원자 중 하나 이상의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택될 수 있고, 달리 구체화되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, 여기서 -CH<sub>2</sub>- 기는 -C(O)-에 의해 임의로 대체될 수 있고, 고리 질소 원자는 C<sub>1-6</sub>알킬 기를 임의로 보유하여 4급 화합물을 형성할 수 있거나, 또는 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어 N-옥시드 및/또는 S-옥시드를 형성할 수 있다. 용어 "헤테로시클릭"의 예 및 적합한 값은 모르폴리노, 피페리딘, 피리딘, 피라닐, 피롤릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 티에닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 티아디아졸릴, 피페라지닐, 티아졸리딘, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리닐, 호모피페라지닐, 3,5-디옥사피페리딘, 테트라히드로피라닐, 이미다졸릴, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸릴, N-메틸피롤릴, 4-피리돈, 1-이소퀴놀론, 2-피롤리돈, 4-티아졸리돈, 피리딘-N-옥시드 및 퀴놀린-N-옥시드이다. 본 발명의 한 측면에서, "헤테로시클릭"은 5 또는 6개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리로서, 상기 원자 중 하나 이상의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택될 수 있고, 달리 구체화되지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, -CH<sub>2</sub>- 기는 임의로는 -C(O)-에 의해 대체될 수 있고, 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥시드를 형성할 수 있다.
- <155> "카르보시클릭"은 3 내지 12개의 원자를 함유한 포화, 부분 포화 또는 불포화의 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄소 고리이고; 여기서 -CH<sub>2</sub>- 기는 임의로는 -C(O)-에 의해 대체될 수 있다. 특히 "카르보시클릭"은 5 또는 6개

의 원자를 함유한 모노시클릭 고리, 또는 9 또는 10개의 원자를 함유한 바이시클릭 고리이다. "카르보시클릴"에 대한 적합한 값에는 시클로프로필, 시클로부틸, 1-옥소시클로펜틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 페닐, 나프틸, 테트라리닐, 인다닐 또는 1-옥소인다닐이 포함된다.

<156> "C<sub>1-6</sub>알콕시"의 예에는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시가 포함된다. "C<sub>1-6</sub>알카노일아미노"의 예에는 폼아미도, 아세트아미도 및 프로피오닐아미노가 포함된다. "C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub> (여기서 a는 0,1 또는 2임)"의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 메실 및 에틸술폰닐이 포함된다. "C<sub>1-6</sub>알카노일"의 예에는 프로피오닐 및 아세틸이 포함된다. "N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노"의 예에는 메틸아미노 및 에틸아미노가 포함된다. "N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노"의 예에는 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노가 포함된다. "N-(C<sub>1-6</sub>알킬)술폰모일"의 예에는 N-(메틸)술폰모일 및 N-(에틸)술폰모일이 있다. "N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>술폰모일"의 예에는 N,N-(디메틸)술폰모일 및 N-(메틸)-N-(에틸)술폰모일이 있다. "N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카르바모일"의 예에는 메틸아미노카르보닐 및 에틸아미노카르보닐이 있다. "N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일"의 예에는 디메틸아미노카르보닐 및 메틸에틸아미노카르보닐이 있다. "C<sub>1-6</sub>알킬술폰닐아미노"의 예에는 메틸술폰닐아미노, 이소프로필술폰닐아미노 및 t-부틸술폰닐아미노가 포함된다. "C<sub>1-6</sub>알킬술폰닐"의 예에는 메틸술폰닐, 이소프로필술폰닐 및 t-부틸술폰닐이 포함된다.

<157> 용어 "-C<sub>1-4</sub>알킬카르보시클릴" 및 "-C<sub>1-4</sub>알킬헤테로시클릴"은 각각 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 연결된 1 내지 4개의 탄소 원자의 짝쇄 및 분지쇄 알킬 기 둘다를 포함한다. 용어 카르보사이클 및 헤테로사이클은 상기에 정의된 바와 같다. 따라서, C<sub>1-4</sub>알킬카르보시클릴의 비제한적인 예에는 벤질, 2-페닐에틸, 1-페닐에틸, 시클로프로필메틸 및 시클로헥실에틸이 포함된다. -C<sub>1-4</sub>알킬헤테로시클릴의 비제한적인 예에는 피리딘-3-일메틸, 옥솔란-2-일-메틸, 2-(4-피페리딜)에틸 및 1-티오펜-2-일메틸이 포함된다.

<158> 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 예를 들어 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예를 들어 무기산 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산부가염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘염 또는 마그네슘염, 암모늄염, 또는 생리적으로 허용되는 양이온을 생성하는 유기 염기와 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

<159> 화학식 I의 일부 화합물은 입체 중심 및/또는 기하 이성질체 중심 (E- 및 Z-이성질체)을 가질 수 있으며, 본 발명이 GSK3 억제 활성을 보유한 이러한 모든 광학 이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체를 포함한다는 것을 이해해야 한다.

<160> 본 발명은 GSK3 억제 활성을 보유한 화학식 I의 화합물의 임의의 및 모든 호변이성질체 형태에 관한 것이다.

<161> 화학식 I의 화합물의 정의는 또한 그의 생체내 가수분해가능한 에스테르, 용매화물 또는 염의 용매화물을 포함한다.

<162> 또한 화학식 I의 특정 화합물은 용매화 형태 및 비용매화 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있음을 이해한다. 본 발명이 GSK3 억제 활성을 보유한 이러한 모든 용매화된 형태를 포함함을 이해한다.

<163> **제조 방법**

<164> a) 하기 화학식 II의 피리미딘을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;

<165> 및 이후 임의로는

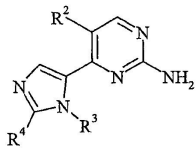
<166> b) 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계;

<167> c) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 및

<168> d) 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르를 형성하는 단계

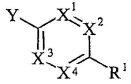
<169> 를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해가능한 에스테르의 제조 방법을 또한 제공한다.

**화학식 II**



<170>

**화학식 III**



<171>

<172>

<173>

<174>

<175>

<176>

<177>

<178>

상기 식 중,

Y는 대체가능한 기이고,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>는 달리 구체화되지 않는 한 화학식 I에 정의된 바와 같다.

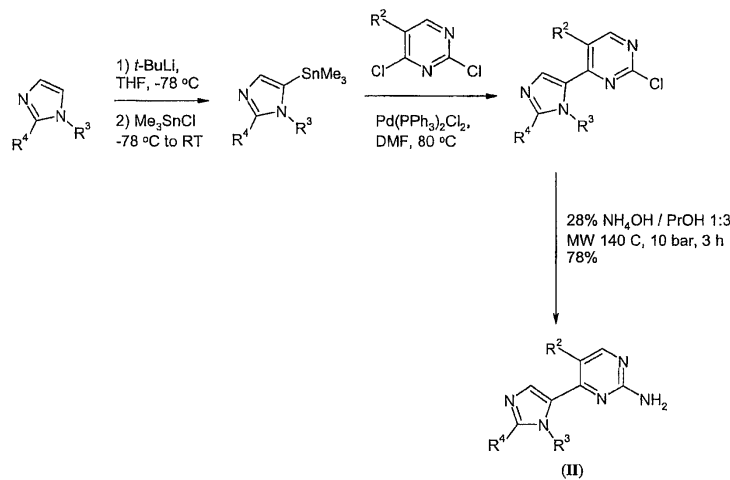
상기 언급된 바와 같이, Y는 대체가능한 기이다. Y에 대한 적합한 값은, 예를 들어, 할로 (예컨대 클로로, 브로모 또는 요오도) 또는 술폰일옥시 기 (예컨대 트리플루오로메탄술폰일옥시 기)이다. 본 발명의 한 실시양태에 따라서, Y는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

상기 반응에 대한 구체적인 반응 조건은 하기와 같다:

단계 a): 화학식 II의 아민과 화학식 III의 화합물을 함께 표준 부흐발트-하르트빅(Buchwald-Hartwig) 조건 (예를 들어 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Am. Chem. Soc., 125, 6653; J. Org. Chem., 62, 1568 and 6066] 참조) 하에서, 예를 들어 팔라듐 아세테이트의 존재하에 적합한 용매, 예를 들어 톨루엔, 벤젠 또는 크실렌과 같은 방향족 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들어 탄산세슘과 같은 무기 염기, 또는 칼륨-t-부톡시드와 같은 유기 염기와 함께 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 또는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소-프로필-1,1'-바이페닐과 같은 적합한 리간드의 존재하에 25 내지 80°C의 온도에서 반응시킬 수 있다.

R<sup>3</sup>이 메틸이고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 II의 피리미딘은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

**반응식 1**

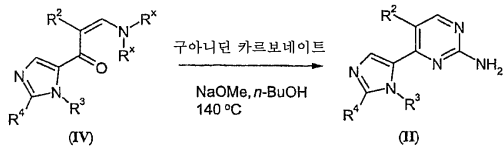


<179>

<180>

R<sup>x</sup>가 동일 또는 상이한 C<sub>1-6</sub>알킬로부터 선택되고, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 화학식 I에서 정의된 바와 같은 것인 화학식 II의 피리미딘의 합성은 반응식 2에 기재되어 있다:

**반응식 2**



<181>

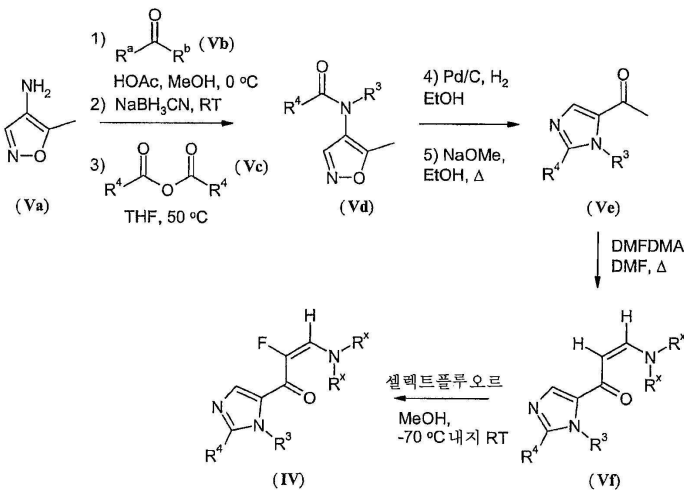
<182>

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

<183>

R<sup>3</sup>이 화학식 R<sup>a</sup>-CH-R<sup>b</sup>를 갖고, 여기서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 수소이거나 또는 함께 테트라히드로피란 고리를 형성하고, R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-3</sub>알킬이고, 여기서 상기 C<sub>1-3</sub>알킬이 하나 이상의 할로로 임의로 치환될 수 있고, R<sup>2</sup>가 플루오로이고, R<sup>x</sup>가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 IV의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조될 수 있다:

**반응식 3**



<184>

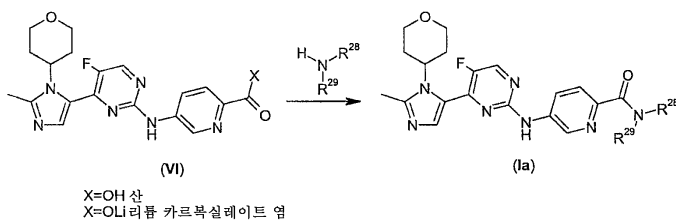
<185>

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

<186>

화학식 Ia의 화합물은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이 1급 또는 2급 아민과 산 중간체 VI를 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 반응은 산 또는 카르복실레이트 염을 커플링제와 함께 극성 비양성자성 용매 중에서 혼합한 다음, 1급 또는 2급 아민을 첨가함으로써 달성될 수 있다. 아민화 조건은, 예를 들어, DCM, N-메틸 피롤리딘 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 중 카르복실레이트 또는 산, 커플링제 (예컨대 HBTU 또는 CDI), 염기, 예컨대 DIPEA의 혼합물을 함께 취한 다음 실온에서 아민을 첨가하는 것을 포함한다. 상기 예에서 C(O)NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>는 상기 -R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>과 같이 정의된다:

**반응식 4**



<187>

<188>

본 발명의 화합물에서 특정한 다양한 고리 치환기가 상기 언급된 방법 전에 또는 직후에 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입되거나 또는 통상적인 관능기 변형에 의해 생성될 수 있고, 이러한 것이 본 발명의 방법 측면에 포함된다는 것을 인지할 것이다. 상기 반응 및 변형은, 예를 들어 방향족 치환 반응, 치환기 환원, 치환기 알킬화, 및 치환기 산화에 의한 치환기의 도입을 포함한다. 이러한 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학 업계에

공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 구체적인 예에는 진한 질산을 사용한 니트로기의 도입, 예를 들어 프라이델 크래프트(Friedel Crafts) 조건 하의 아실 할라이드 및 루이스산(Lewis acid)(예컨대 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 아실 기의 도입; 프라이델 크래프트 조건 하의 알킬 할라이드 및 루이스산 (예컨대 알루미늄 트리클로라이드)을 사용한 알킬 기의 도입; 및 할로 기의 도입이 포함된다. 변형의 구체적인 예에는 예를 들어 니켈 촉매를 사용한 촉매적 수소화 또는 가열하면서 염산의 존재하에서 철을 사용한 처리; 알킬티오의 알킬술폰피닐 또는 알킬술폰피닐로의 산화에 의한 니트로 기의 아미노 기로의 환원이 포함된다.

<189> 또한, 본원에 언급된 일부 반응에서 화합물 내의 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요/바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 보호가 필요하거나 바람직할 수 있는 예, 및 보호를 위한 적합한 방법은 당업자들에게 공지되어 있다. 통상의 보호기는 표준 수행에 따라 사용될 수 있다 (설명에 대해 문헌 [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999] 참고). 따라서, 반응물이 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 함유한 경우, 이것은 본원에 언급된 일부 반응에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

<190> 아미노 또는 알킬아미노 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 별법으로, 아실 기, 예컨대 t-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어, 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산, 또는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어, 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해, 또는 루이스산, 예를 들어 보론 트리스(트리플루오로아세테이트)로의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 대한 적합한 별도의 보호기는, 예를 들어, 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로의 처리에 의해 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

<191> 히드록시 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기를 위한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 것이다. 따라서, 예를 들어, 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 별법으로 벤질 기와 같은 아릴메틸 기는 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.

<192> 카르복시 기를 위한 적합한 보호기는, 예를 들어, 에스테르화기, 예를 들어 수산화나트륨과 같은 염기로의 가수분해에 의해 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기, 또는 예를 들어 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로의 처리에 의해 제거될 수 있는 t-부틸 기, 또는 예를 들어 탄소-상-팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는 벤질 기이다.

<193> 보호기는 당업계에 공지된 통상의 기술을 이용하여 합성에서 임의의 편리한 단계에서 제거될 수 있다.

<194> **일반적인 방법**

<195> 사용된 모든 용매는 분석 등급이었고, 반응에는 일반적으로 시판 무수 용매를 사용하였다. 반응은 전형적으로 질소 또는 아르곤의 불활성 대기하에 수행되었다.

<196> <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 Z-경사(구배)를 갖는 5 mm BBO 프로브헤드(probehead)가 장착된 배리언 유니티(Varian Unity) +400 NMR 분광계, 또는 5 mm BBI 프로브헤드가 장착된 배리언 게미니(Varian Gemini) 300 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 60 μl 이중 역류 프로브헤드가 장착된 브루커 아밴스(Bruker Avance) 400 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 4-핵 프로브헤드가 장착된 브루커(Bruker) DPX400 NMR 분광계, 또는 Z-경사를 갖는 5 mm BBI 프로브헤드가 장착된 브루커 아밴스 600 NMR 분광계 상에서 기록하였다. 실시예에서 구체적으로 기재하지 않는다면, 스펙트럼은 양성자에 대해서는 400 MHz에서, 불소-19에 대해서는 376 MHz에서, 및 탄소-13에 대해서는 100 MHz에서 기록하였다. 하기하는 참조 신호가 사용되었다: (달리 나타내지 않는다면) DMSO-d<sub>6</sub> δ 2.50 (<sup>1</sup>H), δ 39.51 (<sup>13</sup>C)의 중앙선; CD<sub>3</sub>OD δ 3.31 (<sup>1</sup>H) 또는 δ 49.15 (<sup>13</sup>C)의 중앙선; CDCl<sub>3</sub> δ 7.26 (<sup>1</sup>H); 및 CDCl<sub>3</sub> δ 77.16 (<sup>13</sup>C)의 중앙선. NMR 스펙트럼은 높은 장에서 낮은 장으로, 또는 낮은 장에서 높은 장으로 기록한다.

- <197> 질량 스펙트럼은 알리안스(Alliance) 2795 (LC), 워터스(Waters) PDA 2996 및 ZQ 단일 사중극자 질량 분광계로 이루어진 워터스 LCMS에서 기록하였다. 상기 질량 분광계에는 양성 또는 음성 이온 방식으로 작동하는 전기분무 이온 공급원 (Electrospray Ion Source, ESI)이 장착되어 있었다. 모세관 전압(Capillary Voltage)은 3 kV였고, 콘 전압(Cone Voltage)은 30 V였다. 질량 분광계를 m/z 100 내지 700 사이에서 0.3s의 스캔 시간으로 스캐닝하였다. 스캐نت라랩(ScantecLab)에서 구입한 워터스 X-테라(X-Terra) MS C8 (3.5  $\mu$ m, 50 또는 100 mm  $\times$  2.1 mm i.d.) 또는 ACE 3 AQ (100 mm  $\times$  2.1 mm i.d.)에서 분리를 수행하였다. 유속은 각각 1.0 또는 0.3 mL/분으로 조절하였다. 컬럼 온도는 40°C로 설정하였다. 100% A (A: 95:5의 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN 또는 95:5의 8 mM HCOOH:MeCN)에서 출발하여 100% B (MeOH)로 종결하는 중성 또는 산성 이동상 시스템을 사용한 선형 구배를 적용하였다.
- <198> 방법으로, 질량 스펙트럼을 알리안스 2690 분리 모듈, 워터스 2487 이중 1 흡수 검출기 (220 및 254 nm) 및 워터스 ZQ 단일 4극자 질량 분광계로 이루어진 워터스 LCMS 시스템에서 기록하였다. 질량 분광계에는 양성 또는 음성 이온 모드에서 작동되는 전자 분무 이온 공급원 (ESI)이 장착되었다. 모세관 전압은 3 kV였고, 콘 전압은 30 V였다. 질량 분광계를 0.3 또는 0.8 s의 스캔 시간으로 m/z 97-800에서 스캐닝하였다. 다색석판 성능 (chromolith Performance) RP-18e (100  $\times$  4.6 mm) 상에서 분리를 수행하였다. 5분 내에 95% A (A: 0.1% HCOOH (수성))에서 출발하여 100% B (MeCN)로 종결하는 선형 구배를 적용하였다. 유속: 2.0 mL/분.
- <199> 마이크로파 가열은 2450 MHz에서의 연속 조사(irradiation)를 생성하는 단일-방식 마이크로파 기기에서 수행하였다.
- <200> HPLC 분석을 G1379A 마이크로 진공 탈기기, G1312A 2원 펌프, G1367A 웰 플레이트 자동-샘플러, G1316A 온도조절(thermostatted) 컬럼 구획 및 G1315B 다이오드 어레이 검출기로 이루어진 아질런트(Agilent) HP1000 시스템에서 수행하였다. 컬럼: X-테라 MS, 워터스, 3.0  $\times$  100 mm, 3.5  $\mu$ m. 컬럼 온도는 40°C로 설정하고, 유속은 1.0 mL/분으로 설정하였다. 다이오드 어레이 검출기는 210 nm 내지 300 nm에서 스캐닝하였고, 단계 및 피크 폭은 각각 2 nm 및 0.05분으로 설정하였다. 4분 내에 100% A (95:5의 10 mM NH<sub>4</sub>OAc:MeCN)로 출발하여 100% B (B: MeCN)로 종결하는 선형 구배를 적용하였다.
- <201> 방법으로, HPLC 분석을 다색석판 성능 RP 컬럼(C18, 100 mm  $\times$  4.6 mm)이 장착된 긴코텍(Gynkotek) UVD 170S UV-vis.-검출기가 있는 구배 펌프로 이루어진 긴코텍 P580 HPG 상에서 수행하였다. 컬럼 온도를 +25°C로 설정하였다. 선형 구배를 밀리큐 워터(MilliQ Water) 중 MeCN/0.1 트리플루오로아세트산을 사용하여 적용하고, 5분 내에 10%에서 100% MeCN으로 진행하였다. 유속: 3 ml/분.
- <202> 반응 후의 전형적인 후처리 절차는 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트를 사용한 생성물의 추출, 물을 사용한 세척 및 이후 MgSO<sub>4</sub> 또는 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 유기 상의 건조, 진공하에서 용액의 여과 및 농축으로 이루어졌다.
- <203> 박층 크로마토그래피 (TLC)는 머크 TLC-플레이트 (실리카겔 60 F<sub>254</sub>)에서 수행하였고, UV는 스팟을 가시화하였다. 속성 크로마토그래피는 RediSep™ 정상(normal-phase) 속성 컬럼을 사용한 콤비 플래시(Combi Flash)<sup>®</sup> 컴패니언(Companion)<sup>™</sup>에서 수행하였다. 속성 크로마토그래피에 사용된 전형적인 용매는 클로로포름/메탄올, DCM/메탄올, 헵탄/에틸 아세테이트, 클로로포름/메탄올/NH<sub>3</sub> (수성) 및 DCM/메탄올/NH<sub>3</sub> (수성)의 혼합물이었다. SCX 이온 교환 컬럼은 이솔루트(Isolute)<sup>®</sup> 컬럼에서 수행하였다. 이온 교환 컬럼을 통한 크로마토그래피는 전형적으로 용매, 예컨대 메탄올에서 수행하였다.
- <204> 정제용 크로마토그래피는 다이오드 어레이 검출기가 장착된 워터스 자동정제 HPLC에서 수행하였다. 컬럼: X-테라 MS C8, 19  $\times$  300 mm, 10  $\mu$ m. MeCN/(95:5의 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN)의 좁은 구배를 20 mL/분의 유속으로 사용하였다. 방법으로, 정제는 워터스 시메트리(Waters Symmetry)<sup>®</sup> 컬럼 (C18, 5  $\mu$ m, 100 mm  $\times$  19 mm)이 장착된 슈마주(Shimadzu) SPD-10A UV-vis.-검출기를 갖는 반-정제용 슈마주 LC-8A HPLC에서 수행하였다. 밀리큐 워터 중 MeCN/0.1% 트리플루오로아세트산의 좁은 구배를 10 mL/분의 유속으로 사용하였다.
- <205> 최종 생성물의 히드로클로라이드 염의 형성은 전형적으로 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, DCM/톨루엔, DCM/메탄올 중에 용해시킨 후에 디에틸 에테르 중 1 M 염화수소를 첨가하여 수행하였다.
- <206> 하기하는 약어를 사용하였다:

<207>	aq.	수성;
<208>	CDI	카르보닐 디이미다졸;
<209>	CHCl <sub>3</sub>	클로로포름;
<210>	CDCl <sub>3</sub>	중수소 클로로포름;
<211>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	디클로로메탄;
<212>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄화세슘;
<213>	DCM	디클로로메탄;
<214>	DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민;
<215>	DMF	N,N-디메틸포름아미드;
<216>	DMFDMA	디메틸포름아미드 디메틸아세탈;
<217>	DMSO	디메틸 술폭시드;
<218>	EtOAc	에틸 아세테이트;
<219>	EtOH	에탄올;
<220>	HBTU	O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트
<221>	HOAc	아세트산;
<222>	HCOOH	포름산;
<223>	MeCN	아세토니트릴;
<224>	MeOH	메탄올;
<225>	Me <sub>3</sub> SnCl	트리메틸주석 클로라이드;
<226>	MgSO <sub>4</sub>	황산마그네슘;
<227>	Min	분;
<228>	NaBH <sub>3</sub> CN	나트륨 시아노보로히드라이드;
<229>	NaHCO <sub>3</sub>	중탄산나트륨;
<230>	NaOMe	나트륨 메톡시드;
<231>	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨;
<232>	n-BuOH	n-부탄올;
<233>	NH <sub>3</sub>	암모니아;
<234>	NH <sub>4</sub> OAc	암모늄 아세테이트;
<235>	NH <sub>4</sub> OH	수산화암모늄;
<236>	o. n.	밤새;
<237>	Pd/C	탄소 상 팔라듐;
<238>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드;
<239>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐;

- <240> PrOH 프로판-1-올;
- <241> r. t. 또는 RT 실온;
- <242> Ret. T 체류 시간;
- <243> 셀렉트플루오르(Selectfluor) N-플루오로-N'-클로로메틸-트리에틸렌디아민-비스(테트라플루오로보레이트);
- <244> THF 테트라히드로푸란;
- <245> t-BuLi tert-부틸리튬;
- <246> 크산트포스(Xantphos) 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐; 및
- <247> X-포스(Phos) 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트라이소-프로필-1,1'-바이페닐.

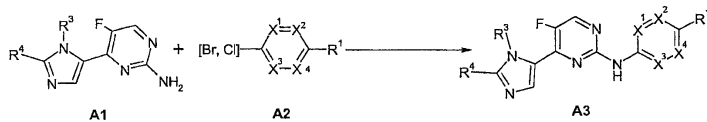
<248> 사용된 출발 물질은 시판처로부터 구입한 것이거나 문헌의 절차에 따라 제조한 것이었고, 보고한 바와 같은 실험 데이터를 산출하였다.

<249> 화합물은, 캐나다 온타리오주 토론토 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.)(ACD/랩스(ACD/Labs), www.acdlabs.com, 2004로부터의 ACD/Name, 버전 8.08의 소프트웨어를 사용하거나, 또는 IUPAC 명칭에 따라 명명하였다.

<250> **일반적인 방법 A 내지 C**

<251> 하기 일반적인 방법 A 내지 C에서, 기 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 Y는 각각의 구조에서 다양한 치환을 나타내기 위해 독립적으로 사용된다. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> 및 Y의 정의는 각각의 구체적인 실시예에 대한 출발 물질 및 중간체에 따라 당업자에게 명확할 것이다. 예를 들어, 일반적인 방법 A를 지칭하는 실시예 1에서, A1은 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민이어서, R<sup>3</sup>이 4-테트라히드로피라닐이고, R<sup>4</sup>가 메틸이고, A2는 2-브로모-5-(메틸술포닐)피리딘이어서, X<sup>1</sup>이 N이고, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>4</sup>가 CH이고, R<sup>1</sup>이 술포닐메탄이다.

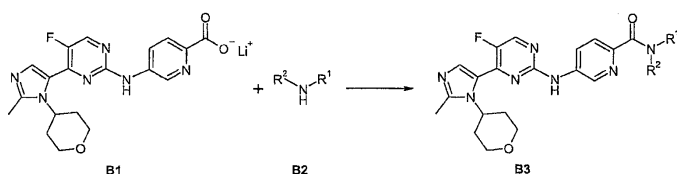
<252> 일반적인 방법 A



<253>

<254> A1 (1.01-1.27 당량), A2 (1.0 당량) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6-2.25 당량)을 무수 1,4-디옥산 중에서 혼합하고, 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 플러싱한 후에, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05-0.2 당량) 및 X-포스 또는 크산트포스 (0.10-0.20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 플러싱한 다음, 반응이 완결될 때까지 밀봉 튜브 내 +90 내지 +100°C에서 가열하였다. 하기 절차 중 하나에 따라 후처리를 수행하였다: 1) 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 혼합물로 희석시키고, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 합친 유기상을 건조시키고 (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 2) 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 여과하고, 농축하였다. 3) 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 용해시키고, 묶은 NaHCO<sub>3</sub> (수성) 또는 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 정제를 정제용 HPLC 또는 실리카 상의 크로마토그래피를 이용하여 수행하였다. 유리 염기 또는 HCl 염을 제조하였다.

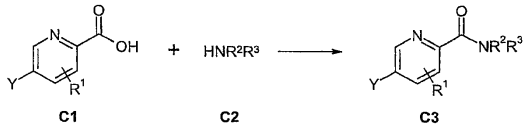
<255> 일반적인 방법 B



<256>

<257> 무수 DMF (0.65 mL) 중 B1 (0.12 mmol, 1.0 당량)의 용액에 HBTU (59 mg, 0.15 mmol, 1.2 당량), 아민 B2 또는 그의 염 (0.16 mmol, 1.3 당량) 및 DIPEA (48 mg, 0.37 mmol, 유리 아민 3 당량 및 염의 각 당량에 대해 추가 1 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다.

<258> 일반적인 방법 C



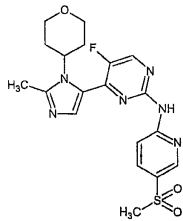
<260> 티오닐 클로라이드 (5 mL)를 C1 (1.0 당량)에 첨가하였다. 무수 DMF 2방울을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 30분 동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 (맑은 용액이 얻어질 때까지) 용해시켰다. C2 (1.0 당량)를 적가한 후에 트리에틸아민 (1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 이것을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

**실시예**

<261> 본 발명은 하기 실시예로 보다 상세하게 추가로 기재될 것이지만, 이는 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

<262> 실시예 1

<263> 5-플루오로-N-[5-(메틸술폰닐)피리딘-2-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드

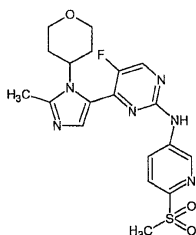


<264> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.18 mmol) 및 2-브로모-5-(메틸술폰닐)피리딘 (42 mg, 0.18 mmol)을 이용하여 표제 화합물 (34 mg, 44%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.91 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 2 H) 8.12 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.10 (tt, J=12.28, 4.26 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=11.62, 4.29 Hz, 2 H) 3.34 - 3.44 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.46 (qd, J=12.46, 4.55 Hz, 2 H) 1.91 (dd, J=12.25, 2.65 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 433 (M+1).

<267> 실시예 2

<268> 5-플루오로-N-[6-(메틸술폰닐)피리딘-3-일]-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<269>

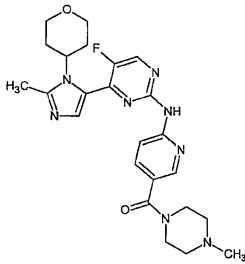
<270> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.18 mmol) 및 5-브로모-2-(메틸술포닐)피리딘 (42 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (36 mg, 46%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (클로로포름-*d*) δ ppm 8.85 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.34 - 8.39 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 4.99 - 5.09 (m, 1 H) 4.10 (dd, *J*=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 3.36 (td, *J*=11.87, 1.77 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 1.87 (dd, *J*=12.38, 3.28 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 433 (M+1).

<271>

<272> 실시예 3

<273> 5-플루오로-N-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-2-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

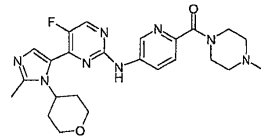


<274>

<275> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(35 mg, 0.13 mmol) 및 1-[(6-클로로피리딘-3-일)카르보닐]-4-메틸피페라진 (WO 2003082853에 보고 됨)(27 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (60 mg, 100%)을 수득함으로써 제조하였다. MS (ES, 체류 시간: 2.53분) *m/z* 385 (M+1).

<276> 실시예 4

<277> 5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<278>

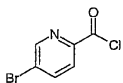
<279> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(26 mg, 0.095 mmol) 및 1-[(5-브로모피리딘-2-일)카르보닐]-4-메틸피페라진 (실시예 4b로부터 수득 됨)(27 mg, 0.095 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 61% (28 mg) 수율로 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.95 (s, 1 H) 8.79 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=3.76 Hz, 1 H) 5.03-4.91 (m, 1 H) 3.81 (dd, *J*=11.42, 4.14 Hz, 2 H) 3.67-3.56 (m, 2 H) 3.56-3.47 (m, 2 H) 3.11 (t, *J*=11.29 Hz, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.40-2.31 (m, 2 H) 2.31-2.24 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.24-2.10 (m, 2 H) 1.78 (dd, *J*=12.17, 2.38 Hz, 2 H). MS (ES) *m/z* 481 (M+1).

<280>

<281> 1-[(5-브로모피리딘-2-일)카르보닐]-4-메틸피페라진은 하기와 같이 제조하였다:

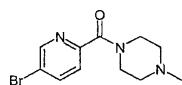
<282> 실시예 4(a) 5-브로모피리딘-2-카르보닐 클로라이드



<283>

<284> 티오닐클로라이드 (8.15 g, 68.5 mmol) 및 무수 DMF (촉매량)를 5-브로모피리딘-2-카르복실산 (0.50 g, 2.48 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 맑은 용액이 수득될 때까지 환류시켰다. 잉여의 티오닐클로라이드를 진공하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이것을 추가의 정제 또는 분석 없이 직접 사용하였다.

<285> 실시예 4(b) 1-[(5-브로모피리딘-2-일)카르보닐]-4-메틸피페라진



<286>

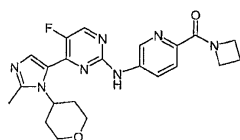
<287> 1-메틸피페라진 (0.13 g, 1.3 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 g, 1.3 mmol)을 차례로 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 실시예 4(a)에서 얻어진 5-브로모피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (0.27 g, 1.24 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 반응이 완결될 때까지 반응물을 상온에서 교반하였다. 유기상을 회석시키고 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), i) 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, ii) 물로 세척하였다. 이어서 무수 EtOH를 첨가한 다음, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 89% (0.31 g) 수율로 수득하였다. 이 물질을 다음 단계 (실시예 4)에서 추가 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.72 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.18 (dd, *J*=8.41, 2.38 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 3.68-3.58 (m, 2 H) 3.40-3.33 (m, 2 H) 2.40-2.33 (m, 2 H) 2.29-2.22 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H). MS (ES) *m/z* 286 (<sup>81</sup>Br) (M+1).

<288>

<289> 실시예 5

<290> N-[6-(아세트딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<291>

<292> 표제 화합물은 순수한 물질을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 상의 두번째 정제가 필요하다는 것을 제외하고는 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(36 mg, 0.13 mmol) 및 2-(아세트딘-1-일카르보닐)-5-브로모피리딘 (WO 2005014571에서 보고됨)(32 mg, 0.13 mmol)을 사용함으로써 표제 화합물을 18% (10 mg) 수율로 수득하여 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.03 (s, 1 H) 8.88 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 8.12 (dd, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.37 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 5.06-4.95 (m, 1 H) 4.57 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H) 4.05 (t, *J*=7.70 Hz, 2 H) 3.82 (dd, *J*=11.42, 4.14 Hz, 2 H) 3.12 (t, *J*=11.04 Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 2.31-2.13 (m, 4 H) 1.81 (dd, *J*=12.05, 2.26 Hz, 2 H). MS (ES) *m/z* 438 (M+1).

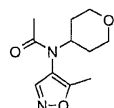
<293>

<294> 주요 중간체는 하기 실시예 6-9에 따라 제조하였다:

<295> 실시예 6

<296> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민

<297> 실시예 6(a) 4-[N-아세트-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]아미노-5-메틸이속사졸



<298>

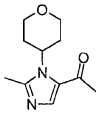
<299> 5-메틸-4-아미노-이속사졸 (문헌 [Reiter, L.A., J. Org. Chem. 1987, 52, 2714-2726])(0.68 g, 5.1 mmol) 및 아세트산 (0.61 g, 10.2 mmol)을 MeOH (20 mL) 중에 용해시켰다. 테트라히드로-2H-피란-4-온 (0.76 g, 7.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0-(-5)°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.32 g, 5.1 mmol)를 -5°C에서 반응 혼합물에 첨가하였고, 약한 발열 및 기체 방출이 야기되었다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 2번째 부분의 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.1 g, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔

류물을 톨루엔 중에 용해시키고 재-농축하였다. 잔류물을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 아세트산 무수물 (1.56 g, 15.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음, 1시간 동안 +50°C에서 교반하였다. 휘발물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 중에 용해시키고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (1.36 g, 78%)을 수득하였다.

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

<300>

<301> 실시예 6(b) 5-아세틸-2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸



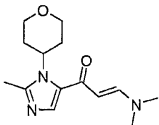
<302>

<303> 4-[N-아세틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]아미노-5-메틸이속사졸 (4.8 g, 21.4 mmol)을 EtOH (30 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 Pd/C (10%, 습식 페이스트, 0.10 g) 상에서 3 bar에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 추가량의 Pd/C (10%, 습식 페이스트, 0.15 g)를 첨가하고, 혼합물을 +50°C에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 나트륨 메톡시드 (1.70 g, 31.46 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 30시간 동안 환류로 가열하였다. 암모늄 클로라이드를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 (수성)으로 희석시키고, EtOAc로 추출한 다음, CHCl<sub>3</sub>으로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (3.7 g, 83%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40-5.30 (m, 1 H), 4.13-4.01 (m, 2 H), 3.57-3.44 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43-2.30 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H).

<304>

<305> 실시예 6(c) (2E)-3-디메틸아미노-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



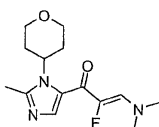
<306>

<307> 5-아세틸-2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸 (3.7 g, 17.79 mmol)을 DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 밤새 환류하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15:1)로 정제하여 표제 화합물 (3.85 g, 82%)을 수득하였다.

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

<308>

<309> 실시예 6(d) (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



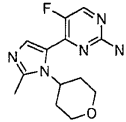
<310>

<311> 셀렉트플루오르 (7.75 g, 21.87 mmol)를 MeOH (100 mL) 중 (2E)-3-디메틸아미노-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (3.85 g, 14.58 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 부분적 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 얼음/아세톤 중에서 냉각시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 이것을 수성 암모니아, 염수로 세척하고, 건조시키

고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15:1)로 정제하였다. 반응이 완결되지 않았고, 반응을 선택플루오르 (1.5 당량)와 함께 반복한 다음, 동일하게 후처리하였다. 표제 화합물 (1.47 g, 36%).

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

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



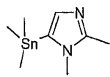
1-부탄올 중 (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-온 (1.47 g, 5.22 mmol), 구아니딘 카르보네이트 (2.35 g, 13.06 mmol) 및 나트륨 메톡시드 (4.0 당량)의 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 10분 동안 140°C에서 아르곤 또는 질소 분위기 하에 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 필터를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 행구었다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 생성물을 속성 컬럼 크로마토그래피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

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

실시예 7

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

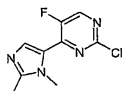
실시예 7(a) 1,2-디메틸-5-(트리메틸스탄닐)-1N-이미다졸



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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45–0.18 (m, 9 H); MS (CI) *m/z* 261 (<sup>120</sup>Sn) (M+1).

실시예 7(b) 2-클로로-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘



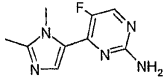
1,2-디메틸-5-(트리메틸스탄닐)-1H-이미다졸 (0.950 g, 3.68 mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (0.601 g, 3.60 mmol)을 무수 DMF (20 mL) 중에 희석시키고, 용액을 아르곤으로 탈기시켰다. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.126 g, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 +80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 포화 칼륨 플루오라이드 (수성, 50 mL)를 첨가하고,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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 227 (M+1).

<326>

<327> 실시예 7(c) 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민

<328>



<329>

2-클로로-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘 (0.295 g, 1.30 mmol)을 마이크로파 바이알 내에서 1-프로판올 (3.0 mL) 중에 용해시켰다. 수산화암모늄 (28%, 1.0 mL)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 마이크로파 오븐 (+140°C, 4시간) 내에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 1M 수성 HCl에 분배하였다. 생성물을 함유한 수성상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>으로 중화시키고, 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기상을 에탄올과 공동-증발시키고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 구배 (100:1 내지 94:6)를 사용하는 속성 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.210 g, 78%)을 수득하였다.

<330>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 208 (M+1).

<331>

실시예 8

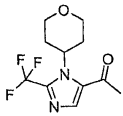
<332>

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

<333>

실시예 8(a) 5-아세틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸

<334>



<335>

5-메틸-4-아미노-이속사졸 (1.7 g, 17.25 mmol) 및 아세트산 (1.1 g, 19 mmol)을 메탄올 (50 mL) 중에 용해시켰다. 테트라히드로-2H-피란-4-온 (1.9 g, 19 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0(-5)°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드리드 (0.812 g, 12.9 mmol)를 -5°C에서 반응 혼합물에 부분씩 첨가하였고, 약한 발열 및 기체 방출이 야기되었다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 메탄올을 반응 혼합물로부터 제거하고, 중간체 아민을 에틸 아세테이트 (3×80 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축 건조시키고, 톨루엔 중에 용해시키고, 재-농축하였다. 조질 중간체 아민을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (2 mL, 26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (4.35 g, 20.7 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 계속 교반한 다음, 물 및 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축 건조시켜 제2 조질 중간체 4-[N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]-N-트리플루오로아세틸-아미노-5-메틸이속사졸을 수득하였다. MS (ES) m/z 279 (M<sup>+</sup>+1). 표제 화합물은 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 3:2)로 정제한 것을 제외하고는 실시예 6(b)의 일반적인 방법에 따라 중간체 4-[N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)]-N-트리플루오로아세틸-아미노-5-메틸이속사졸 (최대 17.25 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (3.03 g, 67%)을 수득함으로써 제조하였다.

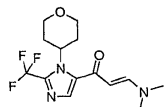
<336>

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

<337>

실시예 8(b)(2E)-3-디메틸아미노-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온

<338>



<339>

표제 화합물은 생성물을 속성 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제한 것을 제외하고는 실시예 6(c)의 일반적인 방법

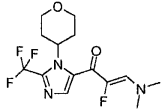
에 따라 제조하였다. 5-아세틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸 (3.03 g, 11.55 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (3.2 g, 87%)을 수득하였다.

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

<340>

<341>

실시예 8(c) (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



<342>

<343>

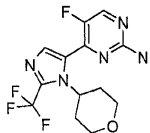
셀렉트플루오르 (0.370 g, 1.04 mmol)를 0°C에서 MeCN (20 mL) 중 (2E)-3-디메틸아미노-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (0.300 g, 0.946 mmol)의 교반된 용액에 부분씩 첨가하였다. 0.5시간 동안 실온에서 교반한 후에, 추가의 셀렉트플루오르 (0.050 g, 0.14 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 3% 수성 NH<sub>3</sub> (20 mL)으로 희석시키고,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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 26.7 Hz, 1 H), 4.67-4.54 (m, 1 H), 4.11-4.03 (m, 2 H), 3.50-3.38 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.72-2.56 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 336 (M+1).

<344>

<345>

실시예 8(d) 5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<346>

<347>

표제 화합물은 실시예 6(e)의 방법에 따라서 (2Z)-3-디메틸아미노-2-플루오로-1-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-트리플루오로메틸-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (0.330 g, 1.0 mmol) 및 구아니딘 카르보네이트 (0.45 g, 2.50 mmol)를 사용하여 제조하였다. 속성 크로마토그래피 (헵탄/EtOAc 1:2)에 의한 정제 후에, 표제 화합물 (0.170 g, 51%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1 H), 7.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.10 (br.s., 2 H), 4.88-4.76 (m, 1 H), 4.16-4.07 (m, 2 H), 3.53-3.42 (m, 2 H), 2.80-2.65 (m, 2 H), 1.89-1.81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 332 (M+1).

<348>

<349>

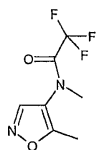
실시예 9

<350>

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

<351>

실시예 9(a) 2,2,2-트리플루오로-N-메틸-N-(5-메틸이속사졸-4-일)아세트아미드



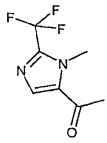
<352>

<353>

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 중 트리플루오로아세트산 무수물 (10 mL, 71 mmol)을 0°C에서 DCM (200 mL) 및 피리딘 (6 mL, 74 mmol) 중 N,5-디메틸이속사졸-4-아민 (문헌 [Reiter, L.A., J. Org. Chem. 1987, 52, 2714-2726])(6.68 g, 59.6 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)로 희석시키고, H<sub>2</sub>O 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축하여 표제 화합물 (12.4 g, 100%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 208 (M<sup>+</sup>).

<354> 실시예 9(b) 1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]에타논



<355>

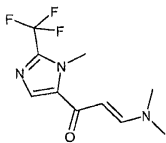
EtOH (30 ml) 중 2,2,2-트리플루오로-N-메틸-N-(5-메틸이속사졸-4-일)아세트아미드 (12.4 g, 59.6 mmol, 실시예 9(a)로부터 수득됨)를 50 psi에서 Pd/C (10%, 1.0 g) 상에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 +50°C에서 밤새 교반하였다. 나트륨 메톡시드 (5.0 g, 87.7 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 잔류물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (수성)으로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 2:1)로 정제하여 표제 화합물 (6.1 g, 52%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H);

MS (ESI) m/z 192 (M<sup>+</sup>).

<357>

<358> 실시예 9(c)(2E)-3-(디메틸아미노)-1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온

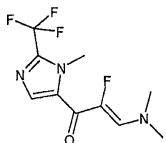


<359>

1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]에타논 (6.0 g, 31 mmol, 실시예 9(b)로부터 수득됨)을 DMFDMA/DMF (1:1, 46 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 +100°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3회)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물 (7.11 g, 93%)을 수득하였다.

<361> MS (ESI) m/z 247 (M<sup>+</sup>); MS (ESI) m/z 248 (M+1).

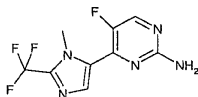
<362> 실시예 9(d)(2Z)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로-1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온



<363>

<364> 셀렉트플루오르 (10.9 g, 30.8 mmol)를 0°C에서 CH<sub>3</sub>CN (250 mL) 중 (2E)-3-(디메틸아미노)-1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]프로프-2-엔-1-온 (7.0 g, 28.3 mmol, 실시예 9(c)로부터 수득됨)의 교반된 용액에 부분씩 첨가하였다. 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3회)로 추출하였다. 유기상을 합치고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 농축하여 조질 표제 화합물을 수득하고, 이것을 다음 단계에 임의의 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z 265 (M<sup>+</sup>); MS (ESI) m/z 266 (M+1).

<365> 실시예 9(e) 5-플루오로-4-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민



<366>

<367> 1-부탄올 (250 mL) 중 (2Z)-3-(디메틸아미노)-2-플루오로-1-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]프

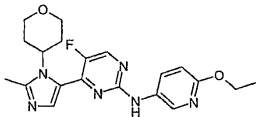
로프-2-엔-1-온 (28.3 mmol, 실시예 9(d)로부터의 조물질), 구아니딘 카르보네이트 (13.5 g, 75 mmol) 및 NaOMe (6.5 g, 120 mmol)의 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 2.5시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O 로 희석시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기상을 합치고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조 생성물을 속성 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc 1:1 내지 헵탄:EtOAc 1:2)로 정제하여 표제 화합물 (1.76 g, 21 %)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.27 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 5.02 (br. s., 2 H) 4.14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 261 (M<sup>+</sup>).

<368>

<369> 실시예 10

<370> (6-에톡시-피리딘-3-일)-(5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일)-아민



<371>

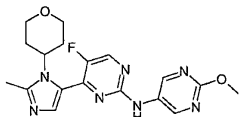
<372> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.18 mmol) 및 5-브로모-2-에톡시-피리딘 (36 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (27 mg, 38%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.24 (m, 2 H) 7.68 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 6.70 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 5.11 (m, 1 H) 4.32 (q, *J*=7.07, 2 H) 3.95 - 3.91 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.35-2.24 (m, 2 H) 1.75 (m, 2 H), 1.39 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 399 (M+1).

<373>

<374> 실시예 11

<375> (5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일)-(2-메톡시-피리딘-5-일)-아민



<376>

<377> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.18 mmol) 및 5-브로모-2-메톡시-피리딘 (34 mg, 0.18 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (8 mg, 12%)을 수득함으로써 제조하였다.

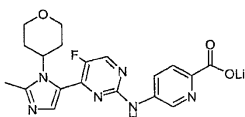
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.29 (m, 1 H) 7.62 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 5.06 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.17 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.41 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 386 (M+1).

<378>

<379> 실시예 12-40

<380> 하기 실시예 12-40은 일반적인 절차 B에 따라 리튬 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트 (하기에 기재된 바와 같음) 및 필요에 따라 아민을 포함하는 적절한 출발 물질을 사용하여 하기 표에 나타난 아미드를 수득함으로써 제조되었다.

<381> 리튬 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



<382>

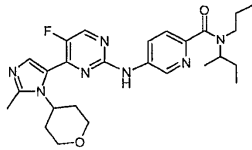
<383> MeOH (70 mL) 중 메틸 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트 (실시예 41에 기재된 바와 같이 제조됨)(1.49 g, 3.61 mmol)를 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 플라스크를 오일조로부터 제거하고, 물 (13 mL) 중 LiOH 일수화물 (167 mg, 3.97 mmol)의 용액을 1분 동안 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열하고, 냉각시키고 황색 분말로 농축하고, 이것을 진공하에 건조시켜 1.44 g (99%)의 표제 화합물을 수득하였다. 단리된 물질을 아미드화 반응에서 추가 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.52 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.08-4.99 (m, 1 H), 3.82-3.78 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.22-2.14 (m, 2 H), 1.79-1.77 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 399 (M+1).

<384>

<385> 실시예 12

<386> N-부탄-2-일-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드



<387>

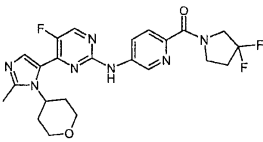
<388> 아민: N-프로필부탄-2-아민

수율: 56%  
m/z\* (M+1): 496  
NMR: 9.90 (s, 1 H), 8.75 - 8.80 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.05 (m, 1 H), 4.15 - 4.25 (m, 0.5 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 0.5 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.30 - 1.74 (m, 4 H), 1.17 - 1.26 (m, 1 H), 1.14 (d, 2 H), 0.84 - 0.95 (m, 3 H), 0.68 (t, 2 H), 0.61 (t, 1 H).

<389>

<390> 실시예 13

<391> (3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메탄



<392>

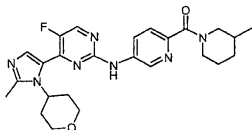
<393> 아민: 3,3-디플루오로피롤리딘

수율: 62%  
m/z\* (M+1): 488  
NMR: 10.08 (s, 0.6 H), 10.06 (s, 0.4 H), 8.85 - 8.91 (m, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 7.86 (d, 0.6 H), 7.81 (d, 0.4 H), 7.37 (d, 1 H), 4.93 - 5.07 (m, 1 H), 4.28 (t, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.92 (t, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.75 (t, 1 H), 3.14 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 - 2.48 (m, 2 H), 2.12 - 2.27 (m, 2 H), 1.81 (d, 2 H).

<394>

<395> 실시예 14

<396> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-(3-메틸-1-피페리딘)메탄



<397>

<398> 아민: 3-메틸피페리딘

수율: 68%

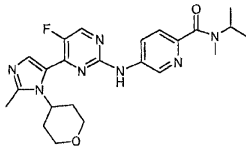
m/z\* (M+1): 480

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.05 (m, 1 H), 4.23 - 4.36 (m, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 2.5 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 2.94 - 3.05 (m, 0.5 H), 2.64 - 2.84 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 3 H), 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.36 - 1.49 (m, 1 H), 1.11 - 1.22 (m, 1 H), 0.92 (d, 1.5 H), 0.74 (d, 1.5 H)

<399>

<400> 실시예 15

<401> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드



<402>

<403> 아민: N-메틸프로판-2-아미노

수율: 39%

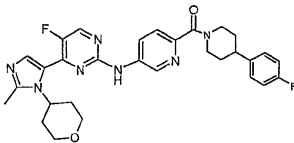
m/z\* (M+1): 454

NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.06 - 8.16 (m, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 - 5.03 (m, 1 H), 4.66 - 4.77 (m, 0.4 H), 3.99 - 4.09 (m, 0.6 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 2.80 (s, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.08 - 1.18 (m, 6 H).

<404>

<405> 실시예 16

<406> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페리딜]메타논



<407>

<408> 아민: 4-(4-플루오로페닐)피페리딘

수율: 62%

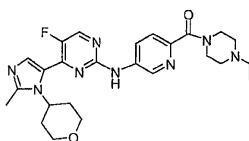
m/z\* (M+1): 560

NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.30 (dd, 2 H), 7.11 (t, 2 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 4.59 - 4.69 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.06 - 3.21 (m, 3 H), 2.79 - 2.91 (m, 2 H), 2.54 (overlap, s, 3 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 1.69 - 1.92 (m, 4 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H).

<409>

<410> 실시예 17

<411> (4-에틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<412>

<413> 아민: 1-에틸피페라진

수율: 77%

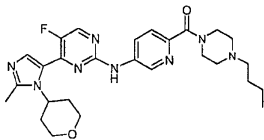
m/z\* (M+1): 495

NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 4 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.00 (t, 3 H).

<414>

<415> 실시예 18

<416> (4-부틸피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<417>

<418> 아민: 1-부틸피페라진

수율: 64%

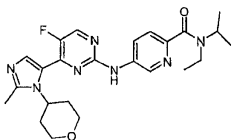
m/z\* (M+1): 523

NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.25 - 2.31 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.22 - 1.46 (m, 4 H), 0.88 (t, 3 H).

<419>

<420> 실시예 19

<421> N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드



<422>

<423> 아민: N-에틸프로판-2-아민

수율: 59%

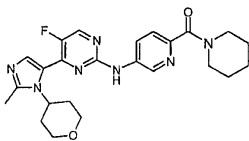
m/z\* (M+1): 468

NMR: 9.91 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 - 2.26 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.08 - 1.27 (m, 9 H), 0.99 (t, 1 H).

<424>

<425> 실시예 20

<426> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(1-피페리딜)메타논



<427>

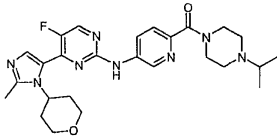
<428> 아민: 피페리딘

수율: 50%  
 m/z\* (M+1): 466  
 NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.62 - 8.67 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H),  
 7.36 (d, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 3.42 (br. s., 2 H),  
 3.12 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.10 - 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 1.55  
 (br. s., 2 H), 1.48 (br. s., 2 H).

<429>

<430> 실시예 21

<431> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-프로판-2-일피페라진-1-일)메타논



<432>

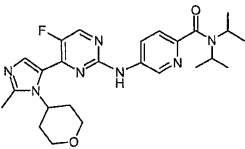
<433> 아민: 1-프로판-2-일피페라진

수율: 100%  
 m/z\* (M+1): 509  
 NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1  
 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.61 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H),  
 2.63 - 2.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 2  
 H), 0.97 (d, 6 H).

<434>

<435> 실시예 22

<436> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로판-2-일-피리딘-2-카르복사미드



<437>

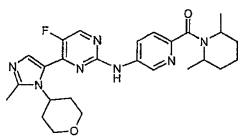
<438> 아민: N-프로판-2-일프로판-2-아민

수율: 44%  
 m/z\* (M+1): 482  
 NMR: 9.87 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.35 (d, 1  
 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.81 - 3.84 (m, 3 H), 3.57 (br. s., 1 H), 3.12 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H),  
 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.43 (br. s., 6 H), 1.12 (br. s., 6 H).

<439>

<440> 실시예 23

<441> (2,6-디메틸-1-피페리딘)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<442>

<443> 아민: 2,6-디메틸피페리딘

수율: 39%

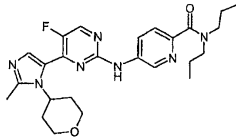
m/z\* (M+1): 494

NMR: 9.89 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.91 - 5.06 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.10 - 2.26 (m, 2 H), 1.73 - 1.88 (m, 3 H), 1.39 - 1.68 (m, 5 H), 1.22 (d, 6 H).

<444>

<445> 실시예 24

<446> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N,N-디프로필-피리딘-2-카르복스아미드



<447>

<448> 아민: N-프로필프로판-1-아민

수율: 69%

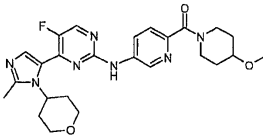
m/z\* (M+1): 482

NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 - 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 4 H), 3.13 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.46 - 1.66 (m, 4 H), 0.90 (t, 3 H), 0.68 (t, 3 H).

<449>

<450> 실시예 25

<451> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일-(4-메톡시-1-피페리딜)메탄론



<452>

<453> 아민: 4-메톡시피페리딘

수율: 68%

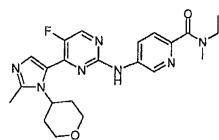
m/z\* (M+1): 496

NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.74 - 1.96 (m, 4 H), 1.44 (br. s., 2 H).

<454>

<455> 실시예 26

<456> N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-피리딘-2-카르복스아미드



<457>

<458> 아민: N-메틸에탄아민

수율: 67%

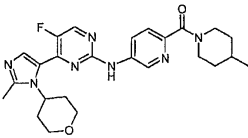
m/z\* (M+1): 440

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 - 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.46 (q, 1 H), 3.35 - 3.40 (overlap. m, 1 H), 3.13 (t, 2 H), 2.99 (s, 1.5 H), 2.95 (s, 1.5 H), 2.54 (s, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 1.12 (q, 3 H).

<459>

<460> 실시예 27

<461> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-메틸-1-피페리딜)메타논



<462>

<463> 아민: 4-메틸피페리딘

수율: 75%

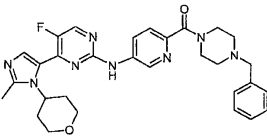
m/z\* (M+1): 480

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 3.77 - 3.88 (m, 3 H), 3.07 - 3.17 (m, 2 H), 3.01 (t, 1 H), 2.69 - 2.80 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.51 - 1.74 (m, 3 H), 1.02 - 1.15 (m, 2 H), 0.92 (d, 3 H).

<464>

<465> 실시예 28

<466> (4-벤질피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<467>

<468> 아민: 1-벤질피페라진

수율: 66%

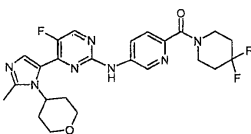
m/z\* (M+1): 557

NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.22 - 7.34 (m, 5 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.63 (br. s., 2 H), 3.54 (br. s., 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.42 (br. s., 2 H), 2.36 (br. s., 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 2 H).

<469>

<470> 실시예 29

<471> (4,4-디플루오로-1-피페리딜)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<472>

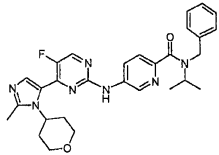
<473> 아민: 4,4-디플루오로피페리딘

수율: 56%  
 m/z\* (M+1): 502  
 NMR: 9.99 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 - 5.05 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.74 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 2.04 (br. s., 4 H), 1.79 (d, 2 H).

<474>

<475> 실시예 30

<476> N-벤질-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로판-2-일-피리딘-2-카르복스아미드



<477>

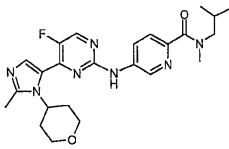
<478> 아민: N-벤질프로판-2-아민

수율: 61%  
 m/z\* (M+1): 530  
 NMR: 9.95 (s, 0.7 H), 9.88 (br. s., 0.3 H), 8.85 (br. s., 0.7 H), 8.72 (br. s., 0.3 H), 8.65 (br. s., 0.7 H), 8.62 (br. s., 0.3 H), 8.14 (d, 0.7 H), 8.05 (d, 0.3 H), 7.49 - 7.59 (m, 1 H), 7.13 - 7.39 (m, 6 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 4.69 (br. s., 0.6 H), 4.63 (s, 1.4 H), 4.39 - 4.50 (m, 0.3 H), 4.15 - 4.27 (m, 0.7 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.08 - 2.26 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 2 H), 1.14 (d, 2 H), 1.08 (d, 4 H).

<479>

<480> 실시예 31

<481> 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-메틸-N-(2-메틸프로필)피리딘-2-카르복스아미드



<482>

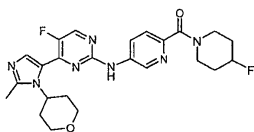
<483> 아민: N,2-디메틸프로판-1-아민

수율: 74%  
 m/z\* (M+1): 468  
 NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 3.26 - 3.30 (overlap. m, 2 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 0.5 H), 1.84 - 1.92 (m, 0.5 H), 1.80 (d, 2 H), 0.91 (d, 3 H), 0.69 (d, 3 H).

<484>

<485> 실시예 32

<486> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일)-(4-플루오로-1-피페리딜)메탄논



<487>

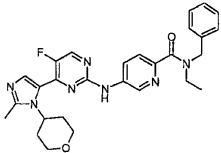
<488> 아민: 4-플루오로피페리딘

수율: 44%  
 m/z\* (M+1): 484  
 NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.81 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 1.5 H), 4.83 - 4.90 (m, 0.5 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.43 - 3.75 (m, 4 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 - 2.25 (m, 2 H), 1.65 - 2.02 (m, 6 H).

<489>

<490> 실시예 33

<491> N-벤질-N-에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복스아미드



<492>

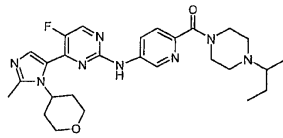
<493> 아민: N-벤질에탄아민

수율: 71%  
 m/z\* (M+1): 516  
 NMR: 9.96 (br. s., 0.6 H), 9.95 (br. s., 0.4 H), 8.82 - 8.85 (m, 0.6 H), 8.78 - 8.80 (m, 0.4 H), 8.62 - 8.66 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.25 - 7.38 (m, 6 H), 4.91 - 5.03 (m, 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H), 3.33 - 3.37 (m, 2 H), 3.03 - 3.19 (겹친 m, 2 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.07 - 2.24 (m, 2 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 1.07 (t, 3 H).

<494>

<495> 실시예 34

<496> (4-부탄-2-일피페라진-1-일)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<497>

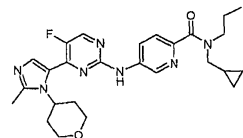
<498> 아민: 1-부탄-2-일피페라진

수율: 68%  
 m/z\* (M+1): 523  
 NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.49 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31 - 2.48 (m, 4 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.41 - 1.55 (m, 1 H), 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 0.90 (d, 3 H), 0.86 (t, 3 H).

<499>

<500> 실시예 35

<501> (N-(시클로프로필메틸)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-프로필-피리딘-2-카르복스아미드



<502>

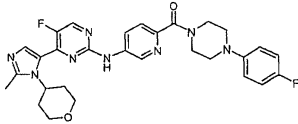
<503> 아민: N-(시클로프로필메틸)프로판-1-아민

수율: 73%  
m/z\* (M+1): 494

<504> Ret T.: 0.99.

<505> 실시예 36

<506> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]메타논



<507>

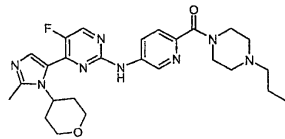
<508> 아민: 1-(4-플루오로페닐)피페라진

수율: 75%  
m/z\* (M+1): 561  
NMR: 9.98 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.06 (t, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.80 - 3.87 (m, 2 H), 3.78 (br. s, 2 H), 3.73 (br. s, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 6 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 - 2.26 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H).

<509>

<510> 실시예 37

<511> [5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-프로필피페라진-1-일]메타논



<512>

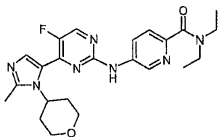
<513> 아민: 1-프로필피페라진

수율: 93%  
m/z\* (M+1): 509  
NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.22 - 2.28 (m, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 2 H), 1.75 - 1.83 (m, 2 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 0.86 (t, 3 H).

<514>

<515> 실시예 38

<516> N,N-디에틸-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복사미드



<517>

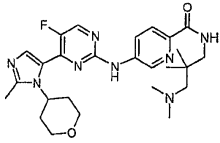
<518> 아민: N-에틸에탄아민

수율: 60%  
m/z\* (M+1): 454  
NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 - 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.43 (q, 2 H), 3.34 - 3.38 (overlap, m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 - 2.26 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.06 - 1.18 (m, 6 H).

<519>

<520> 실시예 39

<521> N-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필)-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복사미드



<522>

<523> 아민: N,N,2,2-테트라메틸프로판-1,3-디아민

수율: 51%

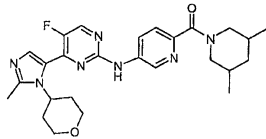
m/z\* (M+1): 511

NMR: 10.04 (s, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 8.76 (t, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.96 - 5.07 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 3.08 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H), 2.15 - 2.21 (m, 4 H), 1.81 (d, 2 H), 0.88 (s, 6 H).

<524>

<525> 실시예 40

<526> (3,5-디메틸-1-피페리딘)-[5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논



<527>

<528> 아민: 3,5-디메틸피페리딘

수율: 30%

m/z\* (M+1): 494

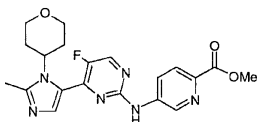
NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 - 5.05 (m, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 3.83 - 3.77 (m, 3 H), 3.11 (q, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 - 2.13 (m, 3 H), 1.79 (d, 3 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.91 (d, 3 H), 0.81 (q, 1 H), 0.73 (d, 3 H).

<529>

<530> \* 순도 분석을 PDA (워터스 2996) 및 워터스 ZQ 질량 분광계가 장착된 워터 악쿼티 시스템(Water Acquity system)에서 수행하였다. 컬럼; 악쿼티 UPLC™ BEH C<sub>8</sub> 1.7 μm 2.1×50 mm. 컬럼 온도는 65°C로 설정하였다. 100% A (A: 밀리큐 워터 중 95% 0.01 M NH<sub>4</sub>OAc, 및 5% MeCN)에서 100% B (밀리큐 워터 중 5% 0.01 M NH<sub>4</sub>OAc, 및 95% MeCN)의 구배로 연속 2분을 유속 1.2 mL/분으로 LC-분리에 적용하였다. PDA를 210-350 nm로부터 스캐닝하고, 254 nm를 순도 결정을 위해 추출하였다. ZQ 질량 분광계를 양성/음성 스위칭 모드에서 ESI로 진행하였다. 모세관 전압은 3 kV이고, 콘 전압은 30V였다.

<531> 실시예 41

<532> 메틸 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-카르복실레이트



<533>

<534> 일반적인 방법 A를 5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(1.30 g, 4.69 mmol), 메틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (1.42 g, 6.56 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.44 g, 7.50 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (215 mg, 0.23 mmol) 및 X-포스 (224 mg, 0.47 mmol)를 사용하여 진행하였다. 혼합물을 90°C에서 7시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 유지한 다음, 메틸 5-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (0.48 g, 2.22 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.41 g, 1.26 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (60 mg, 0.066 mmol), X-포스 (62 mg, 0.13 mmol) 및 1,4-

디옥산 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 방법 1로 후처리하고 실리카 크로마토그래피 (DCM 중 0→7% MeOH)하여 점성의 황색 고체를 얻었다. CH<sub>3</sub>CN으로 연화처리하고 EtOH로부터 재결정화하여 표제 화합물 (1.3 g, 67%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.75 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.47 (br. s, 1 H), 5.10-5.03 (m, 1 H), 4.10 (dd, 2 H), 4.01 (s, 3 H) 3.75-3.71 (m, 1 H), 3.36-3.29 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.59-2.51 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 413 (M+1).

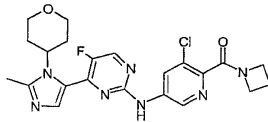
<535>

실시예 42

<536>

아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논

<537>



<538>

일반적인 방법 A를 5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)이미다졸-4-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(0.070 g, 0.252 mmol), 아제티딘-1-일-(3,5-디클로로피리딘-2-일)메타논 (실시예 48(a)에 기재된 바와 같음)(0.0583 g, 0.252 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.131 g, 0.403 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.9 mg, 0.025 mmol) 및 X-포스 (23.8 mg, 0.050 mmol)를 사용하여 진행하였다. 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 유지한 다음, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14 mg, 0.0153 mmol) 및 X-포스 (16 mg, 0.0336 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 6시간 동안 가열하였다. 방법 2에 의해 후처리하고 정제용 HPLC에 이어 실리카 크로마토그래피 (DCM 중 0→5% MeOH)하여 표제 화합물 (0.0145 g)을 6.6% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.49 (d, 1 H), 8.36-8.33 (m, 2 H), 7.93 (br. s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 5.13-5.05 (m, 1 H), 4.27-4.23 (m, 2 H), 4.19-4.16 (m, 2 H), 4.14-4.07 (m, 2 H), 3.38-3.32 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.55-2.45 (m, 2 H), 2.37-2.29 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 471 (M-1).

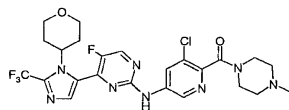
<540>

실시예 43

<541>

[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-(옥산-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-[4-메틸피페라진-1-일]메타논

<542>



<543>

일반적인 방법 A를 5-플루오로-4-[3-(옥산-4-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-아민 (실시예 8에 기재된 바와 같음)(0.060 g, 0.181 mmol), (3,5-디클로로피리딘-2-일)-[4-메틸피페라진-1-일]메타논 (실시예 49(a)에 기재된 바와 같음)(0.0496 g, 0.181 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.094 g, 0.29 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16.5 mg, 0.018 mmol) 및 X-포스 (17.2 mg, 0.036 mmol)를 사용하여 진행하였다. 혼합물을 90℃에서 17시간 동안 가열한 다음, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12 mg, 0.013 mmol) 및 X-포스 (13 mg, 0.027 mmol)를 첨가하고, 이어서 90℃에서 추가의 3시간 동안 가열하였다. 방법 2로 후처리하고 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.033 g)을 15% 수율로 수득하였다.

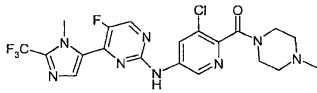
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.52 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.10 (br. s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 4.12 (dd, 2 H), 3.86-3.83 (m, 2 H), 3.51-3.44 (m, 2 H), 3.29-3.27 (m, 2 H), 2.76-2.66 (m, 2 H), 2.52-2.50 (m, 2 H), 2.40-2.37 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90-1.86 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 570 (M+1).

<545>

실시예 44

<546>

<547> [3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]-  
(4-메틸피페라진-1-일)메타논



<548>

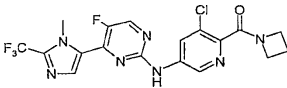
<549> 일반적인 방법 A에 5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-아민 (실시예 9에 기재된 바와 같음)(0.16 g, 0.62 mmol), (3,5-디클로로피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (실시예 49(a)에 기재된 바와 같음)(0.17 g, 0.62 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.32 g, 0.99 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (43.0 mg, 0.047 mmol) 및 X-포스 (44.3 mg, 0.093 mmol)를 사용하여 진행하였다. 혼합물을 90℃에서 17시간 동안 가열하였다. 방법 1로 후처리하고 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.054 g)을 17% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.61 - 3.67 (m, 2 H), 3.10 - 3.16 (m, 2 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M-1).

<550>

<551> 실시예 45

<552> 아제티딘-1-일-[3-클로로-5-[[5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-일]메타논 히드로클로라이드



<553>

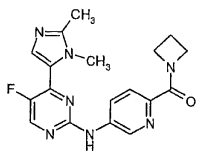
<554> 일반적인 방법 A를 5-플루오로-4-[3-메틸-2-(트리플루오로메틸)이미다졸-4-일]피리미딘-2-아민 (실시예 9에 기재된 바와 같음)(0.20 g, 0.75 mmol), 아제티딘-1-일-(3,5-디클로로피리딘-2-일)메타논 (실시예 48(a)에 기재된 바와 같음)(0.17 g, 0.75 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.39 g, 1.2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (51.7 mg, 0.056 mmol) 및 X-포스 (53.8 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 진행하였다. 혼합물을 90℃에서 17시간 동안 가열하였다. 방법 1로 후처리하고 정제용 HPLC로 정제한 다음 히드로클로라이드를 형성하여 표제 화합물 (0.054 g)을 15% 수율로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.01 - 4.08 (m, 4 H), 2.20 - 2.31 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 457 (M+1).

<555>

<556> 실시예 46

<557> N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<558>

<559> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 (실시예 7에 기재된 바와 같음)(30 mg, 0.145 mmol) 및 2-(아제티딘-1-일카르보닐)-5-브로모피리딘 (41 mg, 0.17 mmol)(WO 2005014571에서 보고됨)을 사용하여 표제 화합물 (22 mg, 41%)을 수득함으로써 제조하였다.

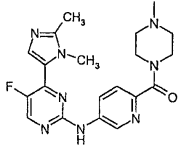
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.69 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 8.07 - 8.12 (m, 1 H) 7.77 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 1 H) 4.72 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 4.25 (t, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.31 - 2.44 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 368 (M+1).

<560>

<561> 실시예 47

<562> 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로-N-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}피리미딘-2-

아민



<563>

<564>

표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 (실시예 7에 기재된 바와 같음)(40 mg, 0.193 mmol) 및 1-[(5-브로모피리딘-2-일)카르보닐]-4-메틸피페라진 (실시예 4(b)에 기재된 바와 같음)(55 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (45 mg, 57%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.70 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 8.18 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.81 - 3.87 (m, *J*=5.81 Hz, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 2.50 - 2.57 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.40 - 2.46 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 411 (M + 1).

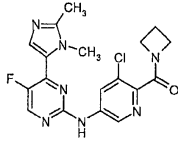
<565>

<566>

실시예 48

<567>

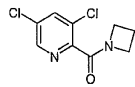
N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)-5-클로로피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<568>

<569>

실시예 48(a) 2-(아제티딘-1-일카르보닐)-3,5-디클로로피리딘



<570>

<571>

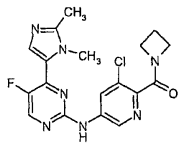
표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 3,5-디클로로피리딘-2-카르복실산 (500 mg, 2.6 mmol) 및 아제티딘 (150 mg, 2.6 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (430 mg, 72%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.45 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 4.27 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 4.15 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 2.28 - 2.42 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 231 (M + 1).

<572>

<573>

실시예 48(b) N-[6-(아제티딘-1-일카르보닐)-5-클로로피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<574>

<575>

표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 (실시예 7에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.24 mmol) 및 2-(아제티딘-1-일카르보닐)-3,5-디클로로피리딘 (상기 기재된 바와 같음)(57 mg, 0.25 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (26 mg, 27%)을 수득함으로써 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.50 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.77 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 4.26 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 4.19 (t, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.29 - 2.39 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 402 (M + 1).

<576>

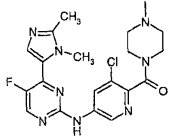
<577>

실시예 49

<578>

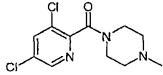
N-{5-클로로-6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피

리미딘-2-아민



<579>

<580> 실시예 49(a) (3,5-디클로로피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메탄논



<581>

<582> 표제 화합물은 일반적인 방법 C에 따라 3,5-디클로로피리딘-2-카르복실산 (555 mg, 2.89 mmol) 및 1-메틸피페라진 (320  $\mu$ l, 2.89 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (417 mg, 53%)을 수득함으로써 제조하였다.

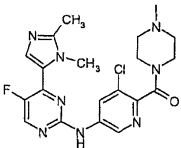
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.49 (d,  $J=2.02$  Hz, 1 H) 7.79 (d,  $J=2.02$  Hz, 1 H) 3.82 - 3.88 (m, 2 H) 3.22 - 3.27 (m, 2 H) 2.50 - 2.55 (m, 2 H) 2.37 - 2.42 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H);

<583>

MS (ESI)  $m/z$  274 ( $M+1$ ).

<584>

실시예 49(b) N-{5-클로로-6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피리딘-3-일}-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민



<585>

<586> 표제 화합물은 일반적인 방법 A에 따라 4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 (실시예 7에 기재된 바와 같음) (50 mg, 0.24 mmol) 및 (3,5-디클로로피리딘-2-일)-(4-메틸피페라진-1-일)메탄논 (상기 기재된 바와 같음) (66 mg, 0.24 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (29 mg, 27%)을 수득함으로써 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.47 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 8.36 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 8.28 (d,  $J=3.03$  Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.76 (d,  $J=4.29$  Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.85 (t, 2 H) 3.29 (t, 2 H) 2.51 (t, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.39 (t, 2 H) 2.32 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  445 ( $M+1$ ).

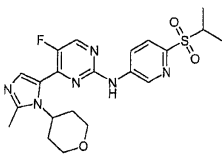
<587>

<588>

실시예 50

<589>

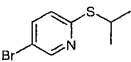
{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(프로판-2-일술포닐)-피리딘-3-일]-아민



<590>

<591>

실시예 50(a) 5-브로모-2-이소프로필술포닐-피리딘



<592>

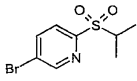
<593>

5-브로모-2-클로로-피리딘 (516.0 mg, 2.681 mmol)을 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 나트륨 2-프로판티올레이트 (1.5 g, 15.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. GC-MS에 의한 분석이 단 미량의 출발 물질이 남아있음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가한 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (600 mg, 96%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3.87 - 4.02 (m, 1 H) 7.04 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 233 (M + 1).

<594>

<595> 실시예 50(b) 5-브로모-2-(프로판-2-일술폰닐)-피리딘



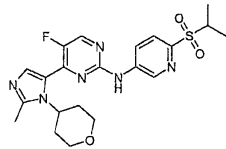
<596>

<597> 5-브로모-2-이소프로필술폰닐-피리딘 (271.8 mg, 1.171 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) 중에 용해시키고, mCPBA (1010 mg, 2.927 mmol)를 부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 GC-MS 분석에 의해 모든 출발 물질이 목적 생성물로 전환될 때까지 실온에서 실온 30분 동안 교반하였다. NaOH (5 mL, 1M)를 첨가함으로써 반응물을 켄칭하고, 추가 5 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가한 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 mL)로 추출하면서, 물 (10 mL)로 세척하였다. 합친 유기상 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (266 mg, 86%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.34 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 7.99 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.21, 2.15 Hz, 1 H) 8.80 - 8.84 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 265 (M + 1).

<598>

<599> 실시예 50(c) {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(프로판-2-일술폰닐)-피리딘-3-일]-아민



<600>

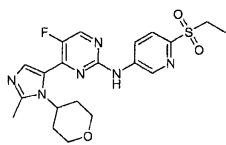
<601> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음) (157.3 mg, 0.567 mmol), 5-브로모-2-(프로판-2-일술폰닐)-피리딘 (149.8 mg, 0.567 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (370 mg, 1.134 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 mg, 0.028 mmol) 및 크산트포스 (33 mg, 0.057 mmol)를 50 mL 둥근-바닥 플라스크에 칭량하고, 디옥산 (13 mL)을 첨가하였다. 시스템을 아르곤으로 플러싱한 다음, 90°C로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 물 (60 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×60 mL)로 추출하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 조 물질을 얻고, 이것을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (102 mg, 39%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.31 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 1.87 (dd, *J*=13.14, 3.79 Hz, 2 H) 2.45 - 2.59 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 3.31 - 3.41 (m, 2 H) 3.59 - 3.71 (m, 1 H) 4.09 (dd, *J*=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 4.99 - 5.10 (m, 1 H) 7.67 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.36 - 8.41 (m, 2 H) 8.86 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 (M + 1).

<602>

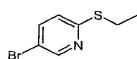
<603> 실시예 51

<604> (6-에탄술폰닐-피리딘-3-일)-{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-아민



<605>

<606> 실시예 51(a) 5-브로모-2-에틸술폰닐-피리딘



<607>

<608> 5-브로모-2-클로로-피리딘 (5.0 g, 25.98 mmol)을 DMF (94 mL) 중에 용해시키고, 나트륨에탄티올레이트 (10.9

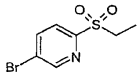
g, 129.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. GC-MS에 의한 분석이 단지 소량의 출발 물질이 남아있음을 나타낸 후에 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×200 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (5.0 g, 88%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.32 - 1.42 (m, 3 H) 3.09 - 3.20 (m, 2 H) 7.05 (dd, J=8.46, 2.65 Hz, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 219 (M + 1).

<609>

<610>

실시예 51(b) 5-브로모-2-에탄술폰닐-피리딘



<611>

<612>

5-브로모-2-에탄술폰닐-피리딘 (5.0 g, 22.92 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mL) 중에 용해시키고, mCPBA (12.9 g, 57.3 mmol)를 부분씩 첨가하였다. LC-MS에 의한 분석이 모든 출발 물질이 목적 생성물로 전환되었음을 나타낸 후에 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. NaOH (100 mL, 1M)를 첨가함으로써 반응물을 퀘칭하고, 추가 100 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가한 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×200 mL)로 추출하고, 물 (200 mL)로 세척하였다. 합친 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 표제 화합물 (5.7 g, 99%)을 수득하였다.

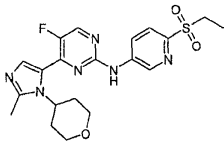
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.30 (t, 3 H) 3.41 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.27 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 251 (M + 1).

<613>

<614>

실시예

51(c) (6-에탄술폰닐-피리딘-3-일)-{5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-아민



<615>

<616>

5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음) (836.6 mg, 3.017 mmol), 5-브로모-2-에탄술폰닐-피리딘 (754.6 mg, 3.017 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 g, 6.033 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (138 mg, 0.151 mmol) 및 크산트포스 (175 mg, 0.302 mmol)를 250 mL 둥근-바닥 플라스크에 칭량하고, 디옥산 (68 mL)을 첨가하였다. 시스템을 아르곤으로 플러싱한 다음, 90℃로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 물 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×150 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 HCl (4×100 mL, 2M)로 세척하였다. 합친 산성 H<sub>2</sub>O-상을 50% NaOH (수성)로 중성 또는 약염기성으로 중성화시킨 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×150 mL)로 추출하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 조 물질을 수득하고, 이것을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (790 mg, 59%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.30 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.89 (dd, J=12.88, 4.04 Hz, 2 H) 2.52 - 2.65 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 3.34 - 3.44 (m, 4 H) 4.13 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 4.97 - 5.10 (m, 1 H) 7.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.37 - 8.42 (m, 2 H) 8.85 (d, J=2.53 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 448 (M + 1).

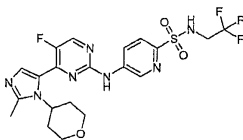
<617>

<618>

실시예 52

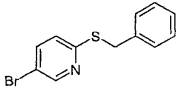
<619>

5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-술폰아미드



<620>

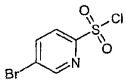
<621> 실시예 52(a) 2-벤질술폰피닐-5-브로모-피리딘



<622>

<623> 칼륨 tert-부톡시드 (2.79 g, 24.84 mmol)를 DMF (10 mL) 중에 용해시키고, 벤질머캡탄 (2.57 g, 20.70 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. DMF (4 mL) 중에 용해시킨 5-브로모-2-클로로-피리딘 (3.98 g, 20.70 mmol)을 0°C에서 적가하고, 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에테르 (3×100 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 염수 (100 mL), 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 농축하여 표제 화합물 (5.52 g, 95%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 281 (M+1).

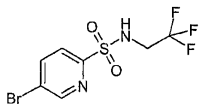
<624> 실시예 52(b) 5-브로모피리딘-2-술폰닐 클로라이드



<625>

<626> 2-벤질술폰피닐-5-브로모-피리딘 (3.0 g, 10.71 mmol)을 1 L 쉘렌크(Schlenk) 플라스크 내에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) 중에 용해시키고, 빗 물 (250 mL) 및 HCOOH (250 mL)를 첨가하였다. 불균질 혼합물을 0°C로 냉각시키고, Cl<sub>2</sub> 기체를 파스퇴르 (Pasteur) 피펫으로 격렬하게 교반된 혼합물을 통해 버블링시켰다. 염소 기체를 3분 동안 또는 혼합물이 진황색이 될 때까지 계속 첨가하였다. 유기상을 분리하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)로 희석시켰다. 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×250 mL)로 추출하고, 합친 유기상을 1M NaOH (500 mL)에 이어 염수 (500 mL)로 세척하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 표제 화합물 (2.73 g, 99%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 258 (M+1).

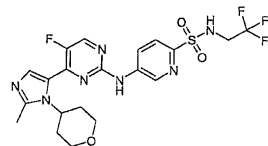
<627> 실시예 52(c) 5-브로모-피리딘-2-술폰산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드



<628>

<629> 5-브로모피리딘-2-술폰닐 클로라이드 (100.7 mg, 0.393 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 중에 용해시키고, 2,2,2-트리플루오로-에틸아민 (34 μL, 0.432 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 계속 교반하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)로 희석시키고, 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 표제 화합물 (49 mg, 39%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 320 (M+1).

<630> 실시예 52(d) 5-[[5-플루오로-4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-술폰아미드



<631>

<632> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(42.1 mg, 0.152 mmol), 5-브로모-피리딘-2-술폰산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드 (48.5 mg, 0.152 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79.2 mg, 0.243 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7 mg, 0.008 mmol) 및 크산트포스 (9 mg, 0.016 mmol)를 25 mL 둥근-바닥 플라스크에 칭량하고, 디옥산 (3 mL)을 첨가하였다. 시스템을 아르곤으로 플러싱한 다음, 90°C로 가열하고 17시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL)로 추출하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하여 조 물질을 얻고, 이것을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (3 mg, 3%)을 수득하였다.

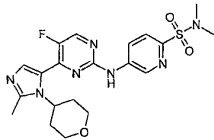
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 3.39 (t, *J*=11.87 Hz, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H) 4.11 - 4.20 (m, 2 H) 5.00 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.33 - 8.42 (m, 2 H) 8.81 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 516 (M + 1).

<633>

실시예 53

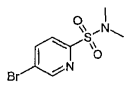
<634>

<635> N,N-디메틸-5-[[4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-술폰아미드



<636>

<637> 실시예 53(a) 5-브로모-피리딘-2-술폰산 디메틸아미드

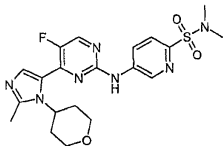


<638>

<639> 5-브로모피리딘-2-술폰닐 클로라이드 (실시예 52에 기재된 바와 같음)(129.4 mg, 0.505 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 중에 용해시키고, 디메틸아민 (29 μl, 0.555 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 계속 교반하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)로 희석시키고, 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 표제 화합물 (97 mg, 67%)을 수득하였다. MS (EST) *m/z* 266 (M+1).

<640>

실시예 53(b) N,N-디메틸-5-[[4-[2-메틸-3-(옥산-4-일)-2,4-디히드로이미다졸-4-일]피리미딘-2-일]아미노]피리딘-2-술폰아미드



<641>

<642> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(98.1 mg, 0.354 mmol), 5-브로모-피리딘-2-술폰산 디메틸아미드 (93.8 mg, 0.354 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230.5 mg, 0.708 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 mg, 0.018 mmol) 및 크산트포스 (21 mg, 0.035) mmol)를 25 mL 둥근-바닥 플라스크에 칭량하고, 디옥산 (5 mL)을 첨가하였다. 시스템을 아르곤으로 플라싱한 다음, 90℃로 가열하고 17시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL)로 추출하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 조 물질을 얻고, 이것을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (9 mg, 6%)을 수득하였다.

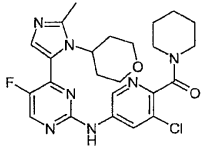
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.88 (dd, *J*=12.63, 3.79 Hz, 2 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.91 (s, 6 H) 3.31 - 3.42 (m, 2 H) 4.12 (dd, *J*=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 4.98 - 5.09 (m, 1 H) 7.70 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 2 H) 8.32 (dd, *J*=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 8.38 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 (M + 1).

<643>

실시예 54

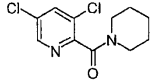
<644>

<645> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐피리딘-3-일)-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드



<646>

<647> 실시예 54(a) 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘



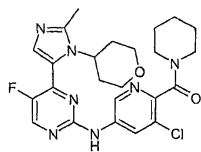
<648>

<649> 3,5-디클로로-2-피리딘 카르복실산 (1.25 g, 6.5 mmol)을 티오닐 클로라이드 (10 ml) 중에 현탁시켰다. DMF (2방울)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 질소 분위기 하에 환류시켰다. 용매를 증발시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 용매를 증발시켜 고체를 얻었다. 고체를 DCM (8 ml) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 피페리딘 (0.64 ml, 6.5 mmol)에 이어 트리에틸아민 (0.91 ml, 6.5 mmol)을 적가하였다. 냉각조를 제거하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에 도달할 때까지 및 이어서 추가 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 헵탄 및 에틸 아세테이트 구배로 용출하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.28 g, 76%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.46 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 3.11 - 3.16 (m, 2 H) 1.64 - 1.71 (m, 4 H) 1.55 (m, 2 H) MS (ESI) *m/z* 259; 261 (M+1).

<650>

<651> 실시예 54(b) N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드



<652>

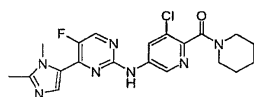
<653> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(150 mg, 0.54 mmol), 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘 (실시예 54(a)에 기재된 바와 같음)(124 mg, 0.48 mmol) 및 탄화세슘 (351 mg, 1.08 mmol)을 디옥산 (4 ml) 중에 현탁시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26 mg, 0.029 mmol) 및 크산트포스 (27 mg, 0.047 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mg)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 유기상을 수성 중탄산나트륨으로 세척하고 증발시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고 정제용 HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 모으고 농축하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 DCM (×4)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM (1 ml) 중에 용해시키고, 에테르 중 1 M 염산 (0.2 ml)을 첨가하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (40 mg, 14%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.39 - 7.43 (m, 2 H) 7.14 (d, 1 H) 6.67 (d, 1 H) 3.88 - 3.99 (m, 1 H) 2.74 (dd, 2 H) 1.95 - 2.07 (m, 4 H) 1.64 (s, 3 H) 1.06 - 1.20 (m, 2 H) 0.80 (dd, 2 H) 0.44 - 0.52 (m, 4 H) 0.31 - 0.40 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 500; 502 (M+1).

<654>

<655> 실시예 55

<656> N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-4-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 히드로클로라이드



<657>

<658> (1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-5-플루오로피리미딘-2-아민 (실시예 7에 기재된 바와 같음)(50 mg, 0.24

mmol), 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘 (실시예 54(a)에 기재된 바와 같음)(62 mg, 0.24 mmol) 및 탄화세슘 (156 mg, 0.48 mmol)을 디옥산 (2 ml) 중에 현탁시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 mg, 0.024 mmol) 및 크산트포스 (23 mg, 0.040 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 유기상을 수성 중탄산나트륨으로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고 정제용 HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 모으고 농축하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 DCM (×4)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM (1 ml) 중에 용해시키고, 에테르 중 1 M 염산 (0.1 ml)을 첨가하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (28 mg, 25%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.40 (s, 1 H) 8.85 (d, 1 H) 8.78 (d, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.59 - 3.65 (m, 2 H) 3.07 - 3.12 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 1.42 - 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 430; 432 (M+1).

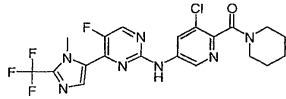
<659>

실시예 56

<660>

<661>

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드



<662>

<663>

5-플루오로-4-[1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 9에 기재된 바와 같음)(130 mg, 0.50 mmol), 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘 (실시예 54(a)에 기재된 바와 같음)(130 mg, 0.50 mmol) 및 탄산세슘 (326 mg, 1.0 mmol)을 디옥산 (4 ml) 중에 현탁시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0.030 mmol) 및 크산트포스 (29 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0.011 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 아르곤 분위기 하에 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고 규조토를 통해 여과하였다. 유기상을 수성 중탄산나트륨으로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 모으고 농축하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 DCM (×4)으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM (1 ml) 중에 용해시키고 에테르 중 1 M 염산 (0.1 ml)을 첨가하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 (13 mg, 5%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.81 (d, 1 H) 8.75 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 1.42 - 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 482; 484 (M+1).

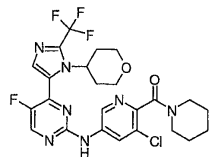
<664>

실시예 57

<665>

<666>

N-[5-클로로-6-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘-3-일]-5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드



<667>

<668>

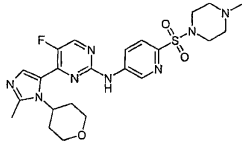
5-플루오로-4-[1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 8에 기재된 바와 같음)(70 mg, 0.21 mmol), 3,5-디클로로-2-(피페리딘-1-일카르보닐)피리딘 (실시예 54(a)에 기재된 바와 같음)(55 mg, 0.21 mmol) 및 탄화세슘 (137 mg, 0.42 mmol)을 디옥산 (2 ml) 중에 현탁시켰다. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19 mg, 0.021 mmol) 및 크산트포스 (20 mg, 0.035 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고 규조토를 통해 여과하였다. 유기상을 염수로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 DMSO 중에 용해시키고 정제용 HPLC로 정제하였다. 생성물 함유 분획을 모으고 농축하였다. 수성 중탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 DCM (×4)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고

(MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 DCM (1 ml) 중에 용해시키고, 에테르 중 1 M 염산 (0.2 ml)을 첨가하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM 및 메탄올 중에 용해시키고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 (66 mg, 53%)을 수득하였다.

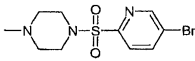
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.36 (s, 1 H) 8.89 (d, 1 H) 8.74 (d, 1 H) 8.35 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 3.83 (dd, 2 H) 3.25 (t, 2 H) 3.05 - 3.11 (m, 2 H) 2.08 - 2.20 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.40 - 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 554; 556 (M+1).

<669> 실시예 58

<670> {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-아민



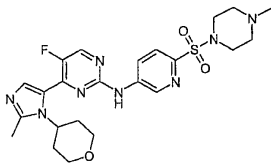
<671> 실시예 58(a) 1-(5-브로모-피리딘-2-술포닐)-4-메틸-피페라진



<672> 5-브로모피리딘-2-술포닐 클로라이드 (실시예 52(b)에 기재된 바와 같음, 55.0 mg, 0.214 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 중에 용해시키고, 1-메틸-피페라진 (26 μl, 0.236 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 계속 교반하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 (5 mL), 수성상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 농축하여 표제 화합물 (61 mg, 89%)을 수득하였다.

<673> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.33 - 2.38 (m, 2 H) 2.45 - 2.50 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 - 3.37 (m, 2 H) 7.31 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 8.04 (dd, *J*=8.34, 2.27 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 321 (M + 1).

<674> 실시예 58(b) {5-플루오로-4-[2-메틸-3-(테트라히드로-피란-4-일)-3H-이미다졸-4-일]-피리미딘-2-일}-[6-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-아민



<675> 5-플루오로-4-[2-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일]피리미딘-2-아민 (실시예 6에 기재된 바와 같음)(56.0 mg, 0.202 mmol), 1-(5-브로모-피리딘-2-술포닐)-4-메틸-피페라진 (실시예 58(a)에 기재된 바와 같음)(64.7 mg, 0.202 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131.7 mg, 0.404 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9 mg, 0.010 mmol) 및 크산트포스 (12 mg, 0.020) mmol)를 25 mL 둥근-바닥 플라스크에 칭량하고, 디옥산 (5 mL)을 첨가하였다. 시스템을 아르곤으로 플라싱한 다음, 90℃로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 mL)로 추출하였다. 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 여과하고 농축하여 조 물질을 얻고, 이것을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 17%)을 수득하였다.

<676> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.46 - 2.62 (m, 6 H) 2.65 (s, 3 H) 3.28 - 3.44 (m, 6 H) 4.12 (dd, *J*=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 4.97 - 5.09 (m, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 2 H) 8.32 - 8.39 (m, 2 H) 8.77 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 518 (M + 1).

<677> 제약 제제

- <682> 본 발명의 한 측면에 따라, 본질적으로 순수하고 단리된 형태의 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 제약 제제가 제공된다.
- <683> 본 발명에 따라 사용된 제제는, 예를 들어 정제, 환제, 시럽제, 산제, 과립제 또는 캡슐제로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액제, 현탁액제 또는 유제로서 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입을 비롯한) 비경구 투여에 적합한 형태, 연고제, 패치제 또는 크림제로서 국소 투여에 적합한 형태, 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태, 및 체강 또는 골강 내 국부 투여에 적합한 형태일 수 있다.
- <684> 상기 제제는 예를 들어 정제로서 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액제 또는 현탁액제로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있다. 일반적으로 상기 제제는 제약상 담체 또는 희석제를 사용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다.
- <685> 인간을 비롯한 포유동물의 치료에 있어서 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염의 적합한 1일 투여량은 경구 투여시에는 체중 1 kg 당 대략 0.01 내지 250 mg이고, 비경구 투여시에는 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 250 mg이다. 활성 성분의 전형적인 1일 투여량은 광범위한 범위 내에서 달라지며, 이것은 관련 징후, 투여 경로, 환자의 연령, 체중 및 성별과 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이고, 의사가 결정할 수 있다.
- <686> 본질적으로 순수하고 단리된 형태의 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염이 그 자체로 사용될 수도 있지만, 일반적으로는 활성 성분을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 불활성 담체와 함께 포함하는 제약 제제의 형태로 투여될 것이다. 투여 방식에 따라, 제약 제제는 0.05 내지 99%w (중량%), 예를 들어 0.10 내지 50%w의 활성 성분을 포함할 수 있으며, 여기서의 모든 중량 백분율(%)은 전체 조성물을 기준으로 한다.
- <687> 희석제 또는 담체로는 물, 수성 폴리(에틸렌 글리콜), 탄산마그네슘, 스테아레르산 마그네슘, 활석, 당 (예컨대 락토스), 펙틴, 텍스트린, 전분, 트라가칸트, 미세결정질 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 또는 코코아 버터 등이 있다.
- <688> 본 발명의 제제는 정제 또는 주사가능한 용액제와 같은 단위 투여 형태일 수 있다. 정제는 봉해제를 추가로 포함할 수도 있고/있거나 코팅 (예를 들어 장용성 코팅 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 코팅제로의 코팅)될 수도 있다.
- <689> 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제, 부형제 또는 불활성 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 제제의 제조 방법을 추가로 제공한다.
- <690> 본 발명의 제약 제제의 예는 상기 정의한 바와 같은 유리 염기로서의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염, 및 멸균수, 및 필요에 따라서는 최종 제제의 대략의 pH를 약 4 내지 6, 특히 약 pH 5로 만들기 위한 수산화나트륨 (염기) 또는 염산 (산), 및 임의로는 용해를 돕는 계면활성제를 포함하는 주사용 용액제이다. 적합한 염기는 수산화나트륨이다. 적합한 산은 염산이다.
- <691> 본 발명에 따라 유용한 화학식 I의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 충분히 염기성인 산부가 염, 예를 들어 무기산 또는 유기산과의 산부가염이다. 추가로, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염, 또는 생리학상 허용되는 양이온을 제공하는 유기 염기와 의 염이다.
- <692> **의학적 용도**
- <693> 본 발명에 정의된 화학식 I의 화합물이 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK3)을 억제하는데 매우 적합한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 글리코겐 신타제 키나제-3 활성과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 유용할 것으로 기대되며, 즉 상기 화합물을 사용하여 상기와 같은 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에서 GSK3의 억제 효과를 생성할 수 있다.
- <694> GSK3은 중추 및 말초 신경계 및 다른 조직에서 고도로 발현된다. 따라서, 본 발명의 화합물이 중추 및 말초 신경계에서의 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료에 매우 적합할 것으로 기대된다. 특히, 본 발명의 화합물은 인지 장애 및 전-정신착란 상태(predemented state)와 연관된 상태, 특히 치매, 알츠하이머병 (AD), 정신분열증에서의 인지 결핍 (CDS), 경증 인지 손상 (MCI), 연령-연관 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 감퇴 (ARCD) 및 비치매성 인지 손상 (CIND), 신경원섬유 농축체 병리와 연관된 질환, 전두측두엽성 치

매 (FTD), 파킨슨형 전두측두엽성 치매 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니만-픽병, 피질기저핵 변성 (CBD), 외상성 뇌 손상 (TBI) 및 권투선수 치매의 예방 및/또는 치료에 적합한 것으로 기대된다.

- <695> 본 발명의 한 실시양태는 알츠하이머병의 예방 및/또는 치료, 특히 알츠하이머병의 질환 진행의 지연에서의 사용과 관련된다.
- <696> 기타 상태는 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염후 파킨슨증, 루이소체 치매, HIV 치매, 헌팅톤병, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 크루펠트-야곱병 및 프리온 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <697> 기타 상태는 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD) 및 정동 장애로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 정동 장애는 급성 조증, 양극성 우울증, 양극성 지속을 비롯한 양극성 장애; 우울증, 주요 우울증, 기분 안정화를 비롯한 주요 우울 장애 (MDD); 정신분열증을 비롯한 분열정동 장애; 및 기분부전증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <698> 기타 상태는 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 탈모증, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <699> 본 발명의 한 실시양태는 포유동물에서의 골-관련 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <700> 본 발명의 한 측면은 골다공증을 치료하기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <701> 본 발명의 한 측면은 포유동물에서 골 형성을 증가시키고 촉진하기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <702> 본 발명의 한 측면은 포유동물에서 골 무기질 밀도를 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <703> 본 발명의 또다른 측면은 포유동물에서 골절 속도를 감소시키고/시키거나 골절 치유 속도를 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <704> 본 발명의 또다른 측면은 포유동물에서 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성을 증가시키기 위한 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <705> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골-관련 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골-관련 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.
- <706> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골다공증의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 골다공증의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다.
- <707> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골 형성을 증가시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 형성을 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- <708> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골 무기질 밀도를 증가시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골 무기질 밀도를 증가시키는 방법에 관한 것이다.
- <709> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골절 발생률을 감소시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- <710> 본 발명의 또다른 측면은 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 골절 치유를 향상시키는 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 골절 치유를 향상시키는 방법에 관한 것이다.
- <711> 본 발명의 또다른 측면은 상기 포유동물이 인간인 상기 방법에 관한 것이다.

- <712> 본 발명의 또다른 측면은 상기 포유동물이 수의학적 동물, 바람직하게는, 이에 제한되지 않지만, 대형 동물, 예컨대 이에 제한되지 않지만 말, 낙타, 단봉 낙타인 상기 방법에 관한 것이다.
- <713> GSK3 억제제, 즉 상기 정의된 화학식 I의 화합물은 1차 및 2차 골다공증 (여기서 용어 골다공증에 포함된 1차 골다공증은 폐경 후 골다공증, 및 남성 및 여성 둘다에서의 노인성 골다공증을 포함하고, 2차 골다공증은 코르티손 유도성 골다공증, 및 임의의 기타 유형의 유도성 2차 골다공증을 포함함)에서 사용된다. 이것 이외에도, 이들 GSK3 억제제는 또한 골수종의 치료에서도 사용될 수 있다. 이들 GSK3 억제제는 상기 상태를 치료하기 위해 상이한 제제 투여섭생으로 국부적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다.
- <714> 골 형성의 촉진 및 증가는 포유동물에서 골절 발생률의 감소, 골절 속도의 감소 및/또는 골절 치유 속도의 증가, 해면골 형성 및/또는 새로운 골 형성의 증가에 적합한 상기 정의된 화학식 I의 화합물에 의해 이루어진다.
- <715> 새로운 골 형성을 촉진하고 증가시키기 위한 사용은 수술과 연관될 수 있다. 이러한 본 발명의 화합물은 수술 동안 사용될 수 있고, 이때 치료 외과의는 적절한 제형의 본 발명의 화합물을 결손 골 근처 및/또는 체강 내에 국부적으로 사용할 것이다. 예를 들어 뼈는 부서질 수 있고, 이때 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 본 발명의 화합물을 개방성 골절의 회복 동안 골절 내에서 또는 골절 근처에서 사용할 것이다. 일부 예에서, 뼈 조각이 분실될 수 있고 (예를 들어, 종양 제거 또는 심각한 사상사고 후), 이때 본원에 기재되고 청구된 바와 같은 본 발명의 화합물을 구조적 뼈 수술 부위 근처에서 사용할 것이다.
- <716> 본 발명은 또한 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 예방 및/또는 치료용 의약의 제조에 있어서의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <717> 본 발명은 또한 치료 유효량의 본 발명에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 글리코겐 신타제 키나제-3과 연관된 상태의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.
- <718> 특정 질환의 치료적 또는 예방적 처치를 위해 요구되는 투여량은 치료되는 숙주, 투여 경로 및 치료되는 질병의 경중도에 따라 반드시 달라질 것이다.
- <719> 수의학적 용도를 위해, 상이한 양의 성분, 투여 형태 및 의약의 투여량은 달라질 수 있고, 예를 들어 치료되는 동물의 개별 요건과 같은 다양한 인자에 의존적일 것이다.
- <720> 본 명세서의 내용에서, 용어 "요법"은 또한 달리 특정하여 언급하지 않는 한은 "예방"까지도 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료상"도 이와 같이 해석되어야 한다.
- <721> 본 명세서의 내용에서, 용어 "장애"는 또한 달리 특정하여 언급하지 않는 한 "상태"까지도 포함한다.
- <722> **비-의학적 용도**
- <723> 치료용 의약으로서의 용도 이외에도, 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염은 또한 신규 치료제에 대한 조사의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스와 같은 실험용 동물에서 GSK3 관련 활성의 억제제 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에 있어서의 약리적 수단으로 유용하다.
- <724> **약리**
- <725> **섬광 근접(Scintillation Proximity) GSK3β 검정에서의 ATP 경쟁 측정**
- <726> GSK3β 섬광 근접 검정
- <727> 경쟁 실험은 투명한 바닥의 미량역가 플레이트 (왈락(Wallac), 핀란드)에서 10가지 상이한 농도의 억제제를 사용하여 2별로 수행하였다. 바이오티닐화된 펩티드 기질인 바이오틴-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Pro-Gln-Leu (룬트 소재의 아스트라제네카(AstraZeneca))를 1 mU 재조합 인간 GSK3β (영국 소재의 던디 유니버시티(Dundee University)), 12 mM 모르폴린프로판술포산 (MOPS)(pH 7.0), 0.3 mM EDTA, 0.01 % β-머캅토에탄올, 0.004% Brij 35 (천연 세정제), 0.5% 글리세롤 및 0.5 μg BSA/25 μl를 함유하는 검정 완충제 중에 1 μM의 최종 농도로 첨가하였다. 0.04 μCi [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (영국 소재의 아머샴(Amersham)) 및 비-표지 ATP를 최종 농도 1 μM 및 25 μl의 검정 부피로 첨가하여 반응을 개시하였다. 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후에, 5 mM EDTA, 50 μM ATP, 0.1% 트리톤(Triton) X-100 및 스트렙타비딘 코팅된 섬광 근접 검정

(SPA) 비드 (영국 소재의 아머샴) 0.25 mg을 함유하는 정지 용액 25  $\mu$ l를 첨가하여 각각의 반응을 종결시켰다. 6시간 후에, 액체 섬광 계수기 (1450 마이크로베타 트릴룩스(1450 MicroBeta Trilux), 알락)에서 방사능을 측정하였다. 미국 소재의 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 사용한 비-선형 회귀법으로 억제 곡선을 분석하였다. GSK3  $\beta$ 에 대한 ATP의  $K_m$  값은 다양한 화합물의 억제 상수 ( $K_i$ )를 계산하는데 사용되며, 그 값은 20  $\mu$ M이었다.

<728> 하기하는 약어를 사용하였다:

<729> MOPS 모르폴린프로판술폰산

<730> EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산

<731> BSA 소 혈청 알부민

<732> ATP 아데노신 트리포스페이트

<733> SPA 섬광 근접 검정

<734> GSK3 글리코겐 신타제 키나제 3

<735> **결과**

<736> 본 발명의 화합물에 대한 전형적인  $K_i$  값은 약 0.001 내지 약 10,000 nM이다.  $K_i$ 에 대한 다른 값은 약 0.001 내지 약 1000 nM이다.  $K_i$ 에 대한 또다른 값은 약 0.001 nM 내지 약 700 nM이다.

**표 1**

검정으로부터의 표본 결과

실시에 번호	$K_i$ (nM)	실시에 번호	$K_i$ (nM)	실시에 번호	$K_i$ (nM)
1	468	23	41	42	11
2	40	24	24	43	23
3	661	25	28	44	55
4	63	26	31	45	32
5	70	27	28	46	39
10	45	28	19	47	100
11	60	29	34	48	16
12	29	30	17	49	19
13	34	31	12	50	33
14	16	32	33	51	21
15	43	33	16	52	39
16	9	34	85	53	20
17	50	35	20	54	7
18	47	36	10	55	18
19	25	37	56	56	55
20	26	38	29	57	19
21	90	39	160	58	30
22	67	40	16		

<737>