



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0036081
(43) 공개일자 2011년04월06일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7001904
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/006553
(87) 국제공개번호 WO 2009/156863
국제공개일자 2009년12월30일
(30) 우선권주장
08290616.5 2008년06월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

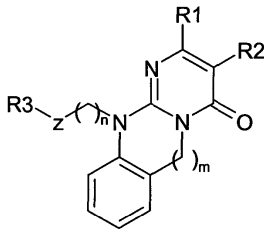
(71) 출원인
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션
일본 오사카후 오사카시 주오쿠 기타하마 2초메
6방 18고
사노피-아벤티스
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스
174
(72) 발명자
알마리오 가르시아, 안토니오
프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 사
노피-아벤티스 내 페이턴트 디파트먼트
로케드, 알리스테어
프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 사
노피-아벤티스 내 페이턴트 디파트먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 장수길

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 신경변성 질환에 대한 치환된 트리시클릭 유도체

(57) 요약

유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 하기 화학식 I의 치환된 트리시클릭 유도체. 치료학적 용도.
<화학식 I>



상기 식에서, Z는 결합, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고; R1은 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고; R2는 수소 원자를 나타내고; R3은 수소 원자; 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 기; 임의로 치환된 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기를 나타내고; n은 0 내지 3을 나타내고; m은 0 내지 1을 나타낸다.

(72) 발명자

사아디, 무라드

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 사
노피-아벤티스 내 페이턴트 디파트먼트

야이슈, 필립

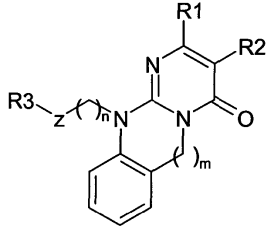
프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 사
노피-아벤티스 내 페이턴트 디파트먼트

특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 하기 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Z는 결합, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R1은 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

R2는 수소 원자를 나타내고;

R3은

- 수소 원자;

- 페닐 또는 나프틸 기 (여기서 이들 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알콕시기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, 아세톡시기, 아미노술폰닐기, 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기에 의해 임의로 치환됨);

- 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기 (여기서 이들 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₆ 할로젠화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 할로젠화된 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, S-(C₁₋₆-알킬) 기, C(O)O(C₁₋₆-알킬), C(O)O(페닐) 기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)

를 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타내고;

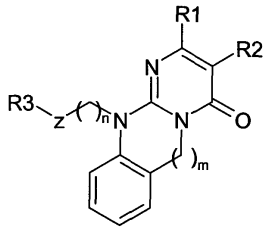
m은 0 내지 1을 나타내나;

단, n 및 m이 0을 나타내고, z가 결합을 나타내고, R2 및 R3이 수소 원자를 나타내고, R1이 4-피리딘 고리를 나타내는 화학식 I의 화합물은 포함되지 않는다.

청구항 2

제1항에 있어서, 유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 하기 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Z는 결합, C₁₋₃ 알킬기, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 히드록실기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R1은 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

R2는 수소 원자를 나타내고;

R3은

- C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알콕시기, 시아노, 피페리딘, 피롤리딘 (C₁₋₆ 알킬기에 의해 임의로 치환됨)으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐;

- 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기

를 나타내고;

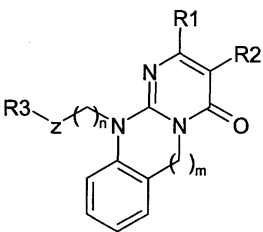
n은 0 내지 3을 나타내고;

m은 0 내지 1을 나타낸다.

청구항 3

제1항에 있어서, 유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 하기 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

Z는 결합, C₁₋₃ 알킬기, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 히드록실기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R1은 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

R2는 수소 원자를 나타내고;

R3은

- C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알콕시기, 시아노, 피페리딘, 피롤리딘 (C₁₋₆ 알킬기에 의해 임의로 치환됨)으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환

된 페닐;

- 피리딘, 인돌, 이미다조피리딘, 또는 피롤

을 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타내고;

m은 0 내지 1을 나타낸다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

- 9-[3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- (-)-9-((S)-2-히드록시-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-페닐에틸)-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-{2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-2-옥소-에틸}-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-피리딘-3-일-에틸)-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 3-[2-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4H, 10H-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-9-일)-아세틸]-벤조니트릴
- 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 3-[2-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4H, 10H-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-9-일)-아세틸]-벤조니트릴
- 9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9, 10-디히드로-1, 4a, 9-트리아자-안트라센-4-온

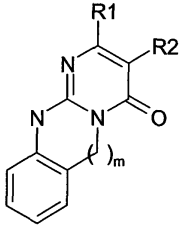
- 9-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-피리딘-4-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-피리딘-3-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-옥소-2-피리딘-4-일-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 2-피리딘-4-일-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-(2-피리딘-2-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 2-피리딘-4-일-9-(2-피롤-1-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 2-피리딘-4-일-9-(3-피롤-1-일-프로필)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 2-피리미딘-4-일-9-(2-피롤-1-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 2-피리미딘-4-일-9-(3-피롤-1-일-프로필)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 9-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- (-)-9-((S)-2-히드록시-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- 10-(3-페닐-프로필)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
- 10-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
- 10-(2-페닐에틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
- 10-(4-페닐-부틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
- 10-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온

으로 구성된 군으로부터 선택된 트리시클릭 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 III으로 표시되는 트리시클릭 유도체.

<화학식 III>



상기 식에서,

m, R1 및 R2는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같으나;

단, n 및 m이 0을 나타내고, z가 결합을 나타내고, R2 및 R3이 수소 원자를 나타내고, R1이 4-피리딘 고리를 나타내는 화학식 III의 화합물은 포함되지 않는다.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염으로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약.

청구항 7

제1항에 따른 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염, 또는 그의 용매화물 또는 그의 수화물의 군으로부터 선택된 GSK3β 억제제.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비정상적인 GSK3β 활성화에 의해 야기되는 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 신경변성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서, 신경변성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우병증, 혈관성 치매; 급성 졸중, 외상성 손상; 뇌혈관 사고, 뇌수 외상, 척수 외상; 말초 신경병증; 망막병증 또는 녹내장으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비-인슐린 의존성 당뇨병; 비만; 조울병; 정신분열증; 탈모증; 암; 실질 신장 질환 또는 근 위축의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 암이 유방암, 비소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 또는 바이러스 유도성 종양인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 말라리아의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 골 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 심상성 천포창의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 암 화학요법에 의해 유도되는 호중구감소증의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인지 및 기억력 결핍을 특징으로 하는 질환의 치료학적 치료를 위한 화합물.

청구항 18

제5항에 정의된 바와 같은 중간체로 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 GSK3 β 의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경변성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

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

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

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

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

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

[0007] 전체적으로 보아, 이들 실험적 관찰은 GSK3 β 가 알츠하이머병과 연관된 신경병리학적 결과, 및 인지 및 주의력 결핍 뿐만 아니라 다른 급성 및 만성 신경변성 질환, 및 GSK3 β 가 탈조절된 다른 병리의 치료에 적용될 수 있다

는 것을 나타낸다 (문헌 [Nature reviews Vol.3, June 2004, p. 479-487]; [Trends in Pharmacological Sciences Vol. 25 No. 9, Sept. 2004, p. 471-480]; [Journal of neurochemistry 2004, 89, 1313-1317]; [Medicinal Research Reviews, Vol. 22, No. 4, 373-384, 2002]).

- [0008] 신경변성 질환에는 비제한적 방식으로, 파킨슨병, 타우병증 (예를 들어, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크 병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병 (문헌 [The Journal of biological chemistry Vol. 277, No. 37, Issue of September 13, pp. 33791-33798, 2002]), 프리온 질환 (문헌 [Biochem. J. 372, p. 129-136, 2003]) 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 근위축성 측삭 경화증 (문헌 [European Journal of Neuroscience, Vol. 22, pp. 301-309, 2005]); 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장이 포함된다. 최근 연구들은 또한 GSK3 β 의 억제제가 배아 줄기 세포 (ESC)의 뉴런 분화를 유발하고 인간 및 마우스 ESC의 재생 및 이들의 다능성 유지를 돕는다는 것을 나타내었다. 이는 GSK3 β 의 억제제를 재생 의학에 적용할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Nature Medicine 10, p. 55-63, 2004]).
- [0009] GSK3 β 의 억제제는 또한 다른 신경계 장애, 예컨대 양극성 장애 (조울병)의 치료에 적용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 리튬은 50년 넘게 기분 안정제로서 및 양극성 장애에 대한 일차적 치료제로서 사용되어 왔다. 리튬의 치료 작용은 그것이 GSK3 β 의 직접적인 억제제인 투여량 (1 내지 2 mM)에서 관찰된다. 리튬의 작용 메커니즘은 불분명하지만, GSK3 β 의 억제제는 리튬의 기분 안정 효과를 모방하는 데 사용할 수 있다. 또한 Akt-GSK3 β 신호전달에서의 변화는 정신분열증의 발병기전에 관련된다.
- [0010] 또한, GSK3 β 의 억제제는 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 및 여러 바이러스 유도성 종양의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, GSK3 β 의 활성 형태는 결장직장암 환자의 종양에서 증가하는 것으로 나타났으며, 결장직장암 세포에서 GSK3 β 의 억제제는 p53-의존적 아팍토시스를 활성화시키고 종양 성장에 대해 길항작용을 한다. GSK3 β 의 억제제는 또한 전립선암 세포주에서 TRAIL-유도 아팍토시스를 증진시킨다. GSK3 β 는 또한 유사분열 방추의 역학에서 역할을 하며, GSK3 β 의 억제제는 염색체 이동을 방해하고 저투여량의 탁솔에서 관찰되는 것과 유사한 미세소관 안정화 및 전주기-유사 정지를 유도한다. GSK3 β 억제제에 대한 다른 가능한 적용에는 비-인슐린 의존성 당뇨병 (예컨대, II형 당뇨병), 비만 및 탈모증에 대한 치료가 포함된다.
- [0011] 인간 GSK3 β 의 억제제는 또한 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)에서 발견되는 이 효소의 오르토로그 (ortholog)인 pfGSK3을 억제할 수 있으며, 그래서 이는 말라리아의 치료에 사용될 수 있다 (문헌 [Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181-196, 2004]).
- [0012] 최근에, 인간 유전학 및 동물 연구 모두에서 골량 증가의 주요 조절자로서 Wnt/LPR5 경로의 역할을 지적하고 있다. GSK3 β 의 억제제는 그에 따른 정규 Wnt 신호전달의 활성화를 유도한다. 불충분한 Wnt 신호전달은 골량 감소 장애에 관련되기 때문에, GSK3 β 억제제는 또한 골량 감소 장애, 골 관련 병리, 골다공증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0013] 최근 데이터에 따르면, GSK3 β 억제제는 심상성 천포창의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0014] 최근 연구들은 GSK3 β 억제제 치료가 호중구 및 거핵세포 회복을 개선시키는 것으로 나타낸다. 따라서, GSK3 β 억제제는 암 화학요법에 의해 유도되는 호중구감소증의 치료에 유용할 것이다.
- [0015] 기존 연구들은 GSK3 활성이 기억 통합의 전기생리학적 상관물인 LTP를 감소시킨다는 것을 보여주었으며, 이는 상기 효소의 억제제가 사전인지(procognitive) 활성을 가질 수 있음을 시사한다. 상기 화합물의 사전인지 효과는 알츠하이머병, 파킨슨병, 연령 관련 기억 장애, 경증 인지 장애, 뇌 외상, 정신분열증 및 기억력 결핍이 관찰되는 기타 질병의 기억력 결핍 특징의 치료에 적용될 수 있다.
- [0016] GSK3 β 의 억제제는 또한 실질 신장 질환의 치료 (문헌 [Nelson PJ, Kidney International Advance online publication 19 dec 2007]) 및 근 위축의 예방 또는 치료 (문헌 [J. Biol. Chem. (283) 2008, 358-366])에 적용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0017] <발명의 개시>

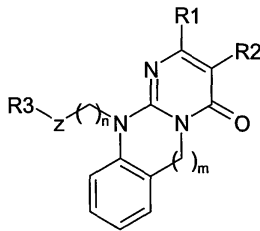
[0018] 본 발명의 목적은 비정상적인 GSK3 β 활성화에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 신경변성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물을 제공하는 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 목적은 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병을 예방 및/또는 치료할 수 있는 의약의 활성 성분으로서 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0019] 그러므로, 본 발명의 발명자들은 GSK3 β 에 대한 억제 활성을 갖는 화합물들을 확인하였다. 그 결과, 본 발명자들은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물이 원하는 활성을 가지며 상기 언급된 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다는 것을 밝혀내었다.

과제의 해결 수단

[0020] 그러므로, 본 발명은 발명의 목적으로서 유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 하기 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 또는 그의 염, 그의 용매화물 또는 그의 수화물을 제공한다.

[0021] <화학식 I>



[0022] 상기 식에서,
 [0023] Z는 결합, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 C₁₋₆ 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0024] R1은 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

[0025] R2는 수소 원자를 나타내고;

[0026] R3은

[0027] - 수소 원자;

[0028] - 페닐 또는 나프틸 기 (여기서 이들 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알콕시기, C₁₋₆ 알킬술폰닐기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, 아세톡시기, 아미노술폰닐기, 헤테로시클릭 기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 상기 헤테로시클릭 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기에 의해 임의로 치환됨);

[0029] - 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기 (여기서 이들 기는 C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₆ 할로겐화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 할로겐화된 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₆ 모노알킬아미노기 또는 C₂₋₁₂ 디알킬아미노기, S-(C₁₋₆-알킬) 기, C(O)O(C₁₋₆-알킬), C(O)O(페닐) 기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)

[0030] 를 나타내고;

[0031] n은 0 내지 3을 나타내고;

[0032] m은 0 내지 1을 나타내나;

[0033] 단, n 및 m이 0을 나타내고, z가 결합을 나타내고, R2 및 R3이 수소 원자를 나타내고, R1이 4-피리딘 고리를 나타내는 화학식 I의 화합물은 포함되지 않는다.

[0034] 본 발명의 다른 측면에 따라, 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 및 그의 생리학상 허용되는 염, 및 그의

[0035]

용매화물 및 그의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약이 제공된다. 상기 의약의 바람직한 실시양태로서, 비정상적인 GSK3 β 활성화에 의해 야기되는 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위해 사용되는 상기 언급된 의약, 및 신경변성 질환 및 또한 다른 질환, 예컨대 비-인슐린 의존성 당뇨병 (예컨대, II형 당뇨병) 및 비만; 말라리아, 양극성 장애 (조울병); 정신분열증; 탈모증 또는 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병, 여러 바이러스 유도성 종양 및 골 관련 병리의 예방학적 및/또는 치료학적 치료; 실질 신장 질환의 치료, 및 근 위축의 예방 또는 치료; 인지 및 기억력 결핍의 치료를 위해 사용되는 상기 언급된 의약이 제공된다. 상기 의약은 또한 재생 의학에 적용될 수 있다.

[0036] 본 발명의 추가 실시양태로서, 상기 질환이 신경변성 질환이며, 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우병증 (예를 들어, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병, 프리온 질환, 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예컨대, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 근위축성 측삭 경화증; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 상기 언급된 의약, 및 활성 성분으로서 상기 물질을 1종 이상의 제약적 첨가제와 함께 함유하는 제약 조성물 형태의 상기 언급된 의약이 제공된다.

[0037] 본 발명의 추가의 실시양태로서, 골 관련 병리가 골다공증인 상기 언급된 의약이 제공된다.

[0038] 본 발명은 화학식 I의 트리시클릭 유도체 및 그의 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 GSK3 β 활성 억제제를 추가로 제공한다.

[0039] 본 발명의 추가 측면에 따라, 예방 유효량 및/또는 치료 유효량의 화학식 I의 트리시클릭 유도체 및 그의 생리학상 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 GSK3 β 활성화에 의해 야기되는 신경변성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료 방법; 및 상기 언급된 의약의 제조를 위한 화학식 I의 트리시클릭 유도체 및 그의 생리학상 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질의 용도가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본원에서 사용된 C₁₋₆ 알킬기는 선형, 분지형 또는 시클릭 C₁₋₆ 알킬기에 의해 임의로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬기, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, 시클로프로필메틸기 등을 나타낸다.

[0041] 헤테로시클릭 기는 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린을 나타낸다.

[0042] 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기는 1 내지 4개의 질소를 함유하는 방향족 기를 나타낸다. 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기의 예에는 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 트리아진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 피롤로피리딘, 푸로피리딘, 이소인돌, 이소벤조푸란, 벤조[c]티오펜, 이미다조피리딘, 푸로피리미딘, 벤즈이미다졸, 피라졸로피리딘, 푸로피라진, 인다졸, 트리아졸로피리딘, 푸로피리다진, 인돌리진, 테트라졸로피리딘, 푸로트리아진, 피롤로피리미딘, 옥사졸로피리딘, 이미다조피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피라진, 트리아졸로피리미딘, 옥사졸로트리아진, 피롤로피라진, 이속사졸로피리딘, 이미다조피라진, 이속사졸로피리미딘, 피라졸로피라진, 이속사졸로피라진, 트리아졸로피라진, 이속사졸로피리다진, 테트라졸로피라진, 이속사졸로트리아진, 피롤로피리다진, 옥사디아졸로피리딘, 이미다조피리다진, 옥사디아졸로피리미딘, 피라졸로피리다진, 옥사디아졸로피라진, 트리아졸로피리다진, 옥사디아졸로피리다진, 테트라졸로피리다진, 옥사디아졸로트리아진, 피롤로트리아진, 벤즈옥사졸, 이미다조트리아진, 벤즈이속사졸, 피라졸로트리아진, 벤즈옥사디아졸, 트리아졸로트리아진, 테트라졸로트리아진, 티에노피리딘, 티에노피리미딘, 티에노피라진, 티에노피리다진, 티에노트리아진, 티아졸로피리딘, 티아졸로피리미딘, 티아졸로피라진, 티아졸로피리다진, 티아졸로트리아진, 이소티아졸로피리딘, 이소티아졸로피리미딘, 이소티아졸로피라진, 이소티아졸로피리다진, 이소티아졸로트리아진, 티아디아졸로피리딘, 티아디아졸로피리미딘, 티아디아졸로피라진, 티아디아졸로피리다진, 티아디아졸로트리아진, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤조티아디아졸이 포함된다.

[0043] C₁₋₆ 알콕시기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬옥시기, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소

프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등을 나타내고;

- [0044] 할로겐 원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타내고;
- [0045] C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기는 모든 수소 원자가 할로겐에 의해 치환된 알킬기, 예를 들어 CF₃ 또는 C₂F₅를 나타내고;
- [0046] C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기는 1개 이상의 수소가 할로겐 원자에 의해 치환되지 않은 알킬기를 나타내고;
- [0047] C₁₋₆ 모노알킬아미노기는 1개의 C₁₋₆ 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 이소펜틸아미노기 등을 나타내고;
- [0048] C₂₋₁₂ 디알킬아미노기는 2개의 C₁₋₆ 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 디메틸아미노기, 에틸메틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸프로필아미노기 및 디이소프로필아미노기 등을 나타내고;
- [0049] 이탈기 L은 쉽게 절단되고 치환될 수 있는 기를 나타내며; 이러한 기는 예를 들어 토실, 메실, 브로마이드 등일 수 있다.
- [0050] 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 화합물은 염을 형성할 수 있다. 염의 예로는, 산성 기가 존재하는 경우, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘의 염; 암모니아 및 아민, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, N,N-비스(히드록시메틸)피페라진, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 에탄올아민, N-메틸글루카민 및 L-글루카민의 염; 또는 염기성 아미노산, 예컨대 라이신, δ-히드록시라이신 및 아르기닌과의 염이 포함된다. 산성 화합물의 염기-부가 염은 당 분야에 익히 공지된 표준 절차에 의해 제조된다.
- [0051] 염기성 기가 존재하는 경우, 그 예로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산과의 염; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 등과의 염이 포함된다.
- [0052] 염기성 화합물의 산-부가 염은 당 분야에 익히 공지된 표준 절차에 의해 제조되며, 그 방법에는 유리 염기를 적절한 산 함유 알콜 수용액 중에 용해시키고 용액의 증발에 의해 염을 단리하거나, 또는 유기 용매 중에서 유리 염기와 산을 반응시키며, 이 경우에 염을 직접 분리하거나 또는 제2 유기 용매로 침전시키거나 또는 용액을 농축시켜 수득할 수 있는 방법이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 산-부가 염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산으로는, 바람직하게는 유리 염기와 합해지는 경우 제약상 허용되는 염 (즉, 음이온이 제약적 투여량의 염에서 동물 유기체에 대하여 비교적 무독성이어서 유리 염기의 본래 유익한 특성이 음이온으로 인한 부작용에 의해 손상되지 않는 염)을 생성하는 것이 포함된다. 염기성 화합물의 의약상 허용되는 염이 바람직하지만, 모든 산-부가 염이 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0053] 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체 및 그의 염 이외에도, 그의 용매화물 및 수화물이 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0054] 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 유도체는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 비대칭 탄소 원자의 입체 화학을 고려할 때, 이들은 독립적으로 (R) 또는 (S) 배위일 수 있으며, 유도체는 광학 이성질체와 같은 입체이성질체 또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 순수한 형태의 임의의 입체이성질체, 입체이성질체들의 임의의 혼합물, 라세미체 등은 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0055] 본 발명의 제1 실시양태에서,
- [0056] Z가 결합, C₁₋₃ 알킬기, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 히드록실기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0057] R1이 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;
- [0058] R2가 수소 원자를 나타내고;
- [0059] R3이
- [0060] - C₁₋₆ 알킬기, 할로겐 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알콕시기, 시아노, 피페리딘, 피롤리딘 (C₁₋₆ 알킬기에 의해 임의로 치환됨)으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환

된 페닐;

- [0061] - 5원, 6원 또는 5-6원 헤테로방향족 기
- [0062] 를 나타내고;
- [0063] n이 0 내지 3을 나타내고;
- [0064] m이 0 내지 1을 나타내는,
- [0065] 유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 화합물이 제공된다.
- [0066] 본 발명의 제2 실시양태에서,
- [0067] Z가 결합, C₁₋₃ 알킬기, 카르보닐기, 또는 메틸렌기를 나타내며, 여기서 상기 메틸렌기는 히드록실기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0068] R1이 4-피리딘 고리, 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;
- [0069] R2가 수소 원자를 나타내고;
- [0070] R3이
- [0071] - C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알콕시기, 시아노, 피페리딘, 피롤리딘 (C₁₋₆ 알킬기에 의해 임의로 치환됨)으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐;
- [0072] - 피리딘, 인돌, 이미다조피리딘, 또는 피롤
- [0073] 을 나타내고;
- [0074] n이 0 내지 3을 나타내고;
- [0075] m이 0 내지 1을 나타내는,
- [0076] 유리 염기 형태 또는 산과의 부가 염 형태의 화합물이 제공된다.
- [0077] 본 발명의 화합물의 예는 하기 표 1에 표시된다. 그러나, 본 발명의 범주는 이들 화합물에 의해 제한되지 않는다. 명명법은 IUPAC 규칙에 따라 제공된다.
- [0078] 본 발명의 추가 목적은 하기 정의된 바와 같은 화학식의 표 1의 화합물 군을 포함한다:
- [0079] 1. 9-[3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0080] 2. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0081] 3. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0082] 4. (-)-9-((S)-2-히드록시-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0083] 5. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0084] 6. 9-(2-페닐에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0085] 7. 9-{2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-2-옥소-에틸}-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0086] 8. 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0087] 9. 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0088] 10. 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0089] 11. 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0090] 12. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

- [0091] 13. 9-(2-옥소-2-피리딘-3-일-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0092] 14. 9-[2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0093] 15. 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0094] 16. 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0095] 17. 9-[2-옥소-2-(4-피롤리딘-1-일-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0096] 18. 3-[2-(4-옥소-2-피리딘-4-일-4H,10H-1,4a,9-트리아자-안트라센-9-일)-아세틸]-벤조니트릴
- [0097] 19. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0098] 20. 9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0099] 21. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0100] 22. 3-[2-(4-옥소-2-피리미딘-4-일-4H,10H-1,4a,9-트리아자-안트라센-9-일)-아세틸]-벤조니트릴
- [0101] 23. 9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0102] 24. 9-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0103] 25. 9-[2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0104] 26. 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0105] 27. 9-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0106] 28. 9-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0107] 29. 9-[2-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0108] 30. 9-[2-옥소-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0109] 31. 9-(2-옥소-2-피리딘-4-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0110] 32. 9-(2-옥소-2-피리딘-3-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0111] 33. 9-(2-옥소-2-피리딘-2-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0112] 34. 9-(2-옥소-2-피리딘-4-일-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0113] 35. 9-[2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0114] 36. 9-[2-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0115] 37. 9-[2-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0116] 38. 9-[2-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0117] 39. 9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
- [0118] 40. 9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

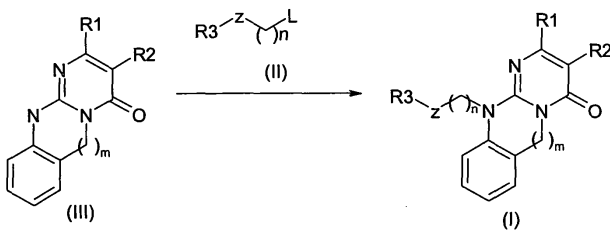
- [0119] 41. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0120] 42. 9-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0121] 43. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0122] 44. 9-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0123] 45. 2-피리딘-4-일-9-(2-피리딘-2-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0124] 46. 9-(2-피리딘-2-일-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0125] 47. 2-피리딘-4-일-9-(2-피롤-1-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0126] 48. 2-피리딘-4-일-9-(3-피롤-1-일-프로필)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0127] 49. 2-피리미딘-4-일-9-(2-피롤-1-일-에틸)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0128] 50. 2-피리미딘-4-일-9-(3-피롤-1-일-프로필)-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0129] 51. 9-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0130] 52. (-)-9-((S)-2-히드록시-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온
 - [0131] 53. 10-(3-페닐-프로필)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
 - [0132] 54. 10-[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
 - [0133] 55. 10-(2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
 - [0134] 56. 10-(4-페닐-부틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
 - [0135] 57. 10-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온
- [0136] 추가 목적으로서, 본 발명은 또한 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0137] 이들 화합물은 예를 들어 하기 설명된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0138] 제조 방법

[0139] 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 트리시클릭 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0140] <반응식 1>



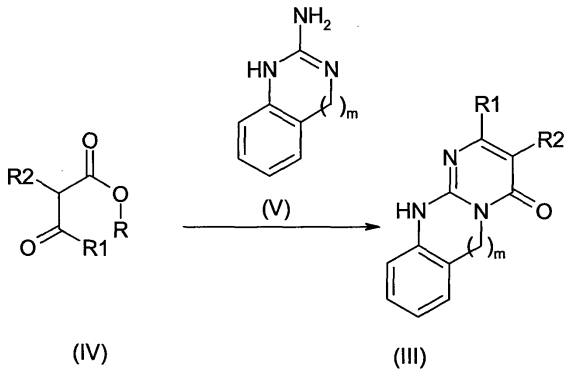
[0141]

[0142] (상기 반응식에서, R1, R2, R3, n, m 및 Z의 정의는 화학식 I의 화합물에 대해 앞서 기재된 바와 동일하다.)

[0143] 상기 화학식 III으로 표시되는 트리시클릭 유도체 (여기서, m, R1 및 R2는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)를 0 내지 130°C 범위의 적합한 온도에서 통상의 공기 하에, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘, N,N-디메틸아세트아미드 또는 클로로포름과 같은 용매 중에서 수소화나트륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기와 반응시킨 후, 화학식 II의 화합물 (여기서, R3, Z 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, L은 이탈기, 바람직하게는 브로마이드 또는 메실옥시기를 나타냄)을 첨가하여, 상기 언급된 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0144] 화학식 II의 화합물은 시판되거나, 또는 당업자에게 익히 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다. 화학식 III의 화합물은 반응식 2에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0145] <반응식 2>



- [0146] 상기 방법에 따라, 화학식 IV의 3-케토에스테르를 화학식 V의 화합물과 반응시킨다. 25°C 내지 140°C 범위의 적합한 온도에서 통상의 공기 하에, 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜성 용매 또는 용매 없이 탄산칼륨의 존재하에 반응을 수행할 수 있다.
- [0147] 별법으로, R2가 브롬 원자 또는 염소 원자와 같은 할로겐 원자인 화학식 III의 화합물을 얻기 위해 R2가 수소 원자를 나타내는 화학식 III의 화합물을 할로겐화할 수 있다.
- [0148] 브로모숙신이미드 또는 클로로숙신이미드 또는 브롬의 존재하에 아세트산 또는 프로피온산과 같은 산성 매질 중에서 반응을 수행할 수 있다.
- [0149] 또한, R2가 불소 원자를 나타내는 화학식 III의 화합물은 문헌 [Tetrahedron Letters, Vol.30, N° 45, pp 6113-6116, 1989]에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 수득할 수 있다.
- [0150] 화학식 V 또는 IV의 화합물은 시판되거나, 또는 당업자에게 익히 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.
- [0151] 본 발명의 화합물은 GSK3β에 대한 억제 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 알츠하이머병과 같은 신경변성 질환을 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 치료할 수 있는 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서 유용하다. 게다가, 본 발명의 화합물은 또한 신경변성 질환, 예컨대 파킨슨병, 타우병증 (예를 들어, 전두측두 치매, 피질기저핵 변성, 피크병, 진행성 핵상 마비), 윌슨병, 헌팅턴병, 프리온 질환 및 혈관성 치매를 비롯한 기타 치매; 급성 졸중 및 기타 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 근위축성 측삭 경화증; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장; 및 기타 질환, 예컨대 비-인슐린 의존성 당뇨병 (예컨대, II형 당뇨병) 및 비만; 말라리아; 조울병; 정신분열증; 탈모증; 암, 예컨대 결장직장암, 전립선암, 유방암, 비소세포 폐 암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병, 여러 바이러스 유도성 종양 및 골 관련 병리; 실질 신장 질환 또는 근 위축의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서도 유용하다. 상기 의약은 또한 재생 의학에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 심상성 천포창의 치료 또는 예방에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 암 화학요법에 의해 유도되는 호중구감소증의 치료에 적용될 수 있다. 상기 의약은 또한 인지 및 기억력 결핍을 특징으로 하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 연령 관련 기억 장애, 경증 인지 장애, 뇌 외상, 정신분열증 및 이러한 결핍이 관찰되는 기타 질병의 치료학적 치료에 적용될 수 있다.
- [0152] 본 발명은 추가로 GSK3β의 비정상적인 활성에 의해 야기되는 신경변성 질환 및 상기 언급된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물 유기체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0153] 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기 언급된 화학식 I로 표시되는 화합물 및 그의 약리학상 허용되는 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 사용할 수 있다. 상기 물질 자체를 본 발명의 의약으로서 투여할 수 있지만, 활성 성분으로서 상기 언급된 물질 및 1종 이상의 제약적 첨가제를 포함하는 제약 조성물 형태의 의약을 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기 언급된 물질 중 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 상기 제약 조성물은 상기 언급된 질환의 치료를 위한 다른 의약의 활성 성분으로 보충될 수 있다. 제약 조성물의 유형은 구체적으로 제한되지 않으며, 조성물은 경구 또는 비경구 투여를 위한 임의의 제제로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은, 예를 들어 과립제, 미립제, 산제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 시럽, 에멀전, 현탁액, 용액 등과 같은 경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태, 또는

정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 주사제, 점적 주입제, 경피 제제, 경점막 제제, 점비제, 흡입제, 좌제 등과 같은 비경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제 또는 점적 주입제는 동결건조된 제제 형태와 같은 분말형 제제로 제조될 수 있으며, 사용 직전에 생리 식염수와 같은 적절한 수성 매질에 용해시켜 사용할 수 있다. 중합체로 코팅된 것과 같은 서방형 제제는 뇌내로 직접 투여할 수 있다.

[0155] 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약적 첨가제의 유형, 활성 성분에 대한 제약적 첨가제의 함량비, 및 제약 조성물의 제조 방법은 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다. 무기 또는 유기 물질, 또는 고체 또는 액체 물질을 제약적 첨가제로서 사용할 수 있다. 일반적으로, 제약적 첨가제는 활성 성분의 중량을 기준으로 1 중량% 내지 90 중량% 범위의 비율로 혼입시킬 수 있다.

[0156] 고체 제약 조성물의 제조를 위해 사용되는 부형제의 예에는, 예를 들어 락토스, 수크로스, 전분, 탈크, 셀룰로스, 텍스트린, 카올린, 탄산칼슘 등이 포함된다. 경구 투여용 액체 조성물의 제조에는, 물 또는 식물성 오일과 같은 통상적인 불활성 희석제를 사용할 수 있다. 액체 조성물은 불활성 희석제 이외에 습윤제, 현탁 보조제, 감미제, 방향제, 착색제 및 보존제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은 젤라틴과 같은 흡수성 물질로 된 캡슐 내에 충전될 수 있다. 비경구 투여용 조성물, 예를 들어 주사제, 좌제의 제조에 사용되는 용매 또는 현탁 매질의 예에는 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 에틸 올레에이트, 레시틴 등이 포함된다. 좌제에 사용되는 기재 물질의 예에는, 예를 들어 카카오 버터, 유화된 카카오 버터, 라우르산 지질, 위텡솔이 포함된다.

[0157] 본 발명의 의약의 투여량 및 투여 빈도는 구체적으로 제한되지 않으며, 예방학적 및/또는 치료학적 치료의 목적, 질환의 유형, 환자의 체중 또는 연령, 질환의 중증도 등과 같은 조건에 따라 적절히 선택할 수 있다. 일반적으로, 성인에게 경구 투여를 하기 위한 1일 투여량은 0.01 내지 1,000 mg (활성 성분의 중량)일 수 있고, 상기 투여량은 1일 1회 또는 분할된 분량으로 1일 수회 투여되거나, 수일 동안에 1회 투여될 수 있다. 의약을 주사제로 사용하는 경우에, 투여는 바람직하게는 성인에 대하여 0.001 내지 100 mg (활성 성분의 중량)의 1일 투여량으로 연속적으로 또는 간헐적으로 수행할 수 있다.

[0158] 화학적 실시예

[0159] 실시예 1 (표 1의 화합물 번호 2)

[0160] 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온 히드로클로라이드 (1:1)

[0161] 1.1 2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

[0162] 에탄올 53 mL 중 1,4-디히드로-퀴나졸린-2-일아민 모노히드로브로마이드 (문헌 [Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1980), 28(5), 1357-64]에 기재된 합성) 6.00 g (26.31 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 7.27 g (52.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 에틸 3-(4-피리디닐)-3-옥스포피오네이트 4.88 g (25.25 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 교반하였다. 냉각된 용액을 증발시켜 용매를 제거하고, 물을 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 생성된 고체를 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하여, 원하는 화합물 1.42 g (20%)을 백색 분말로서 수득하였다.

MP : 315-317°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆; 200 MHz)

δ (ppm) :10.65 (brs, 1H), 8.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 2H),

6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 2H).

[0163]

[0164] 1.2 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온 히드로클로라이드 (1:1)

[0165] 무수 디메틸포름아미드 12 ml 중 2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온 0.4 g (1.45 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60% 현탁액) 0.075 g (1.88 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 2-브로모-1-페닐-에타논 0.375 g (1.88 mmol)을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 계속 교반하였다.

[0166] 물을 첨가하고, 혼합물을 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜, 조 생성물을 얻었다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/암모니아 (95/5/0.5의 비율)의 혼합물로 용출]에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.345 g (61%)을 얻었으며, 이를 통상적

인 방법으로 히드로클로라이드 염으로 전환시켜, 순수한 생성물 0.297 g (79%)을 백색 고체로서 얻었다.

Mp : 258-260°C.

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 200 MHz)

δ (ppm) : 8.70 (d, 2H), 8.10 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.20 (s, 2H).

[0167]

실시예 2 (표 1의 화합물 번호 3)

[0168]

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

[0169]

2.1 2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

[0170]

실시예 1 (단계 1.1)에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해, 에틸 3-(4-피리디닐)-3-옥소프로피오네이트 대신에 3-옥소-3-피리미딘-4-일-프로피온산 에틸 에스테르를 사용하여 화합물 3.80 g (17%)을 분말로서 수득하였다.

[0171]

Mp : 290-292°C.

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 200 MHz)

δ (ppm) : 9.30 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.10 (s, 2H).

[0172]

2.2 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온

[0173]

실시예 1 (단계 1.2)에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해, 2-피리딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온 대신에 2-피리미딘-4-일-9,10-디히드로-1,4a,9-트리아자-안트라센-4-온을 사용하여 화합물 0.185 g (65%)을 분말로서 수득하였다.

[0174]

Mp : 263-265°C.

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 200 MHz)

δ (ppm) : 9.20 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.80-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.20 (s, 2H).

[0175]

실시예 3 (표 1의 화합물 번호 53)

[0176]

10-(3-페닐-프로필)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온 말레에이트 (1:1)

[0177]

3.1 2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온

[0178]

2-아미노벤즈이미다졸 3.00 g (20.0 mmol) 및 에틸 3-(4-피리디닐)-3-옥소프로피오네이트 8.50 g (44.0 mmol)을 폴리인산 (84% min.) 26 g에 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C에서 18시간 동안 가열하였다. 잔류물을 냉각된 물에 용해시키고, 생성된 침전물을 여과하였다. 고체를 고온의 에탄올로 세척하고 건조시켜, 순수한 생성물 3.35 g (64%)을 얻었다.

[0179]

Mp : 300-302°C.

RMN ¹H (DMSO; 200 MHz)

δ (ppm) : 8.80 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.80 (s, 1H).

[0180]

3.2 10-(3-페닐-프로필)-2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온 말레에이트 (1:1)

[0181]

디메틸포름아미드 5 mL 중 2-피리딘-4-일-10H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-4-온 0.3 g (1.14 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 0.174 g (1.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 1-브로모-3-페닐프로판 191 μl (1.26 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 130°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 [디클로로메탄/메탄올/암모니아 (95/5/0.5의 비율)의 혼합물로 용출]에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.167 g (39%)을 얻었으며, 이를 통상적인 방법으로 말레에이트 염으로 전환시켰다.

[0182]

Mp : 208-210°C.

RMN ¹H (DMSO; 200 MHz)

δ (ppm) : 8.80 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.20 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.20 (m, 2H).

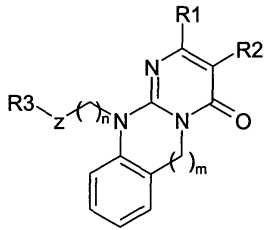
[0183]

[0184]

본 발명을 예시하는 상기 언급된 화학식 I의 화합물에 대한 화학적 구조 및 물리적 데이터를 하기 표 1에 제시하였다. 화합물은 실시예의 방법에 따라 제조하였다. 표에서, R2는 H를 나타내고, Ph는 페닐기를 나타내고, Me는 메틸기를 나타내고, (Rot.)는 거울상이성질체 화합물의 좌선성 또는 우선성을 나타내며, (dec.)는 화합물의 분해를 나타낸다.

[0185]

<화학식 I>


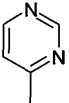
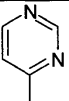
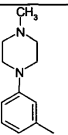
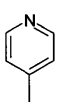

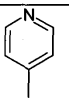

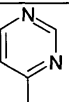

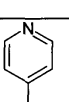

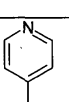

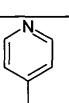

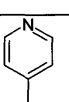


[0186]




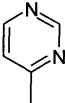

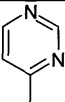

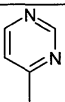

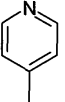

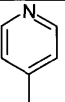

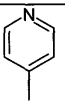

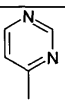

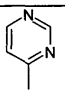

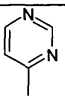
표 1

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C / 알파 D	염
1			CH ₂		1	2	208-210	말레에이트 (1:1)
2		Ph	CO		1	1	258-260	히드로클로라이드 (1:1)
3		Ph	CO		1	1	263-265	유리 염기
4	(-)	Ph	CH(OH) (S)		1	1	275-276 알파 D = -32.3° (c=0.613 g/100ml; DMSO)	히드로클로라이드 (1:1)























[0187]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C / 알파 D	염
5			CO		1	1	282-285	유리 염기
6		Ph	CH ₂		1	1	179-181	유리 염기
7			CO		1	1	256-258	유리 염기
8			CO		1	1	267-270	히드로클로라이드 (1:1)
9			CO		1	1	242-245	유리 염기
10			CO		1	1	260-263	히드로클로라이드 (1:1)
11			CO		1	1	298-301	히드로클로라이드 (1:1)
12			CO		1	1	262-265	히드로클로라이드 (1:1)
13			CO		1	1	267-270	히드로클로라이드 (1:2)























[0188]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C / 알파 D	염
14			CO		1	1	306-309	히드로클로라이드 (1:2)
15			CO		1	1	390-393	유리 염기
16			CO		1	1	291-294	유리 염기
17			CO		1	1	307-310	유리 염기
18			CO		1	1	323-325	유리 염기
19			CO		1	1	266-268	유리 염기
20			CO		1	1	269-271	유리 염기
21			CO		1	1	296-298	유리 염기
22			CO		1	1	318-320	유리 염기
23			CO		1	1	281-283	유리 염기



















[0189]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C /알파 D	염
24			CO		1	1	353-356	유리 염기
25			CO		1	1	228-231	유리 염기
26			CO		1	1	253-256	유리 염기
27			CO		1	1	210-213	유리 염기
28			CO		1	1	261-264	유리 염기
29			CO		1	1	228-230	유리 염기
30			CO		1	1	259-262	유리 염기
31			CO		1	1	260-263	유리 염기
32			CO		1	1	260-262	유리 염기
33			CO		1	1	245-248	유리 염기
34			CO		1	1	257-259	유리 염기


[0190]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C / 알파 D	염
35			CO		1	1	342-344	유리 염기
36			CO		1	1	264-266	유리 염기
37			CO		1	1	234-237	유리 염기
38			CO		1	1	282-285	유리 염기
39			CH ₂		1	1	210-212	유리 염기
40			CH ₂		1	1	215-217	유리 염기
41			CH ₂		1	1	181-190	유리 염기
42			CH ₂		1	1	184-187	유리 염기
43			CH ₂		1	1	175-179	유리 염기
44			CH ₂		1	1	193-195	유리 염기
45			CH ₂		1	1	187-189	유리 염기

[0191]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C /알파 D	염
46			CH ₂		1	1	185-188	유리 염기
47			CH ₂		1	1	178-180	유리 염기
48			CH ₂		1	2	173-175	유리 염기
49			CH ₂		1	1	156-158	유리 염기
50			CH ₂		1	2	227-230	유리 염기
51			bond		1	0	366-369	유리 염기
52	(-)	Ph	CH(O H) (S)		1	1	194-195 알파 D = -31.4° (c=0.654 g/100ml ; DMSO)	유리 염기
53		Ph	CH ₂		0	2	208-210	말레이트 (1:1)
54			CH ₂		0	1	205-207	유리 염기
55		Ph	CH ₂		0	1	210-212	말레이트 (1:1)
56		Ph	CH ₂		0	3	230-232	히드로클로라이드 (1:1)

[0192]

번호	Rot	R3	Z	R1	m	n	Mp °C /알파 D	염
57		Ph	CO		0	1	290-292	히드로클로라이드 (1:1)

[0193]

[0194] 시험 실시예: GSK3β에 대한 본 발명의 의약의 억제 활성:

[0195] 4개의 상이한 프로토콜을 이용할 수 있다.

[0196] 제1 프로토콜에서는: 7.5 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μM ATP (300,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 1시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 25 mM 트리스(Tris)-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSA 완충액 중에서 인큐베이션하였다 (총 반응 부피 : 100 μl).

[0197] 제2 프로토콜에서는: 4.1 μM의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 42 μM ATP (260,000 cpm의 ³³P-ATP 함유)를 2시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM Mg 아세테이트, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-머캅토에탄올, 0.02% 트윈(Tween) 20, 10% 글리세롤 완충액 중에서 인큐베이션하였다.

- [0198] 제3 프로토콜에서: 7.5 μ M의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μ M ATP (300,000 cpm의 33 P-ATP 함유)를 1시간 동안 실온에서 GSK3베타의 존재 하에 50 mM HEPES, pH 7.2, 1 mM DTT, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% 트윈 20 완충액 중에서 인큐베이션하였다 (총 반응 부피 : 100 μ l).
- [0199] 제4 프로토콜에서: 7.5 μ M의 미리 인산화시킨 GS1 펩티드 및 10 μ M ATP (300,000 cpm의 33 P-ATP 함유)를 90분 동안 실온에서 상업적인 GSK3베타 (밀리포어(Millipore))의 존재하에 50 mM HEPES, pH 7.2, 1 mM DTT, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% 트윈 20 완충액 중에서 인큐베이션하였다 (총 반응 부피 : 100 μ l).
- [0200] 억제제를 DMSO 중에서 가용화시켰다 (반응 매질 중 최종 용매 농도, 1%).
- [0201] 폴리인산 (85% P₂O₅) 25 g, 85% H₃PO₄ 126 ml, 500 ml까지의 H₂O로 제조한 용액 100 μ l로 반응을 중지시킨 다음, 사용 전에 1:100으로 희석시켰다. 이어서, 분취량의 반응 혼합물을 왓만(Whatman) P81 양이온 교환 여과기로 이동시키고, 상기 기재된 용액으로 세정하였다. 혼입된 33 P 방사능을 액체 섬광 분광기로 측정하였다.
- [0202] 인산화 GS-1 펩티드는 하기 서열을 가졌다:
- [0203] **NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH.**
- [0204] (문헌 [Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241]).
- [0205] 본 발명의 화합물의 GSK3 β 억제 활성은 IC₅₀으로 표시되며, 예로서 표 1의 화합물들의 IC₅₀ 범위는 0.1 nM 내지 3 μ M 농도이다.
- [0206] 예를 들어, 프로토콜 3에 대해 표 1의 화합물 번호 3은 0.006 μ M의 IC₅₀을 나타냈고, 표 1의 화합물 번호 58은 0.0005 μ M의 IC₅₀을 나타냈다.
- [0207] 제제 실시예
- [0208] (1) 정제
- [0209] 하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하고, 통상적인 장치를 이용하여 압축하였다.
- [0210] 실시예 1의 화합물 30 mg
- [0211] 결정질 셀룰로스 60 mg
- [0212] 옥수수 전분 100 mg
- [0213] 락토스 200 mg
- [0214] 스테아르산마그네슘 4 mg
- [0215] (2) 연질 캡슐
- [0216] 하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하고 연질 캡슐 내에 충전하였다.
- [0217] 실시예 1의 화합물 30 mg
- [0218] 올리브 오일 300 mg
- [0219] 레시틴 20 mg
- [0220] (3) 비경구 제제
- [0221] 하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하여 1 ml 앰플에 함유된 주사제를 제조하였다.
- [0222] 실시예 1의 화합물 3 mg
- [0223] 염화나트륨 4 mg
- [0224] 주사용 증류수 1 ml
- [0225] <산업상 이용가능성>

[0226] 본 발명의 화합물은 GSK3 β 억제 활성을 가지며, GSK3 β 의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 질환, 보다 특히 신경변성 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다.