



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0101054
(43) 공개일자 2010년09월16일

(51) Int. Cl.

A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 211/68 (2006.01) C07D 211/62 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0020561

(22) 출원일자 2010년03월08일

심사청구일자 2010년03월08일

(30) 우선권주장

1020090019533 2009년03월07일 대한민국(KR)

(71) 출원인

주식회사 메디젠텍

서울시 양천구 목동 909-5 화성프라자 406호

사단법인 분자설계연구소

서울 서대문구 신촌동 연세대학교 연세공학원
B138A

연세대학교 산학협력단

서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교

(72) 발명자

육종인

서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 치
과대학 구강병리학교실

김현실

서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 치
과대학 구강병리학교실

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이처영

전체 청구항 수 : 총 21 항

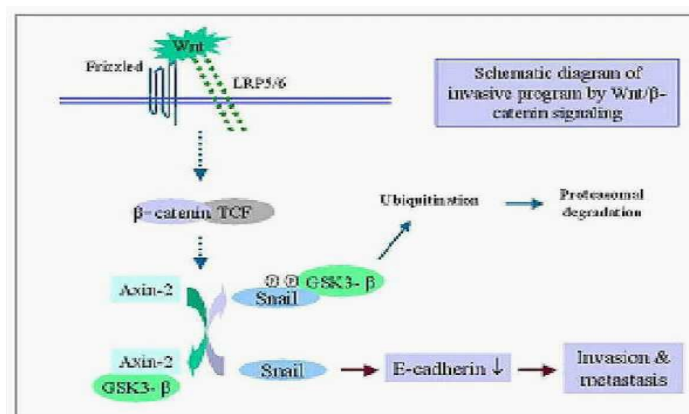
(54) 세포핵에서 세포질로의 GSK3의 이동을 억제하는 화합물을 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 세포핵에서 세포질로의 GSK3의 이동을 억제하는 화합물을 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 세포핵에서 세포질로의 GSK3의 이동을 억제하는 신규 화합물을 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물 및 면역 질환 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 핵 내부의 GSK3 농도 감소로 인해 발생하는, 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 발생 및 진행 억제용 조성물을 제공하는 효과가 있다. 본 발명에 따른 화합물은 Axin에 의한 GSK3의 nuclear export function을 억제하고, 핵 내부의 GSK3 농도를 증가시킴으로써 핵 내부의 GSK3 농도가 낮아져서 발생하는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

김남희

서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 치과
대학 구강병리학교실

노경태

서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 생명
시스템대학 생명공학과

김수연

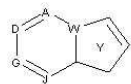
서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 연세
공학원 B138A, (사)분자설계연구소

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체를 유효성분으로 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물:

[화학식 I]



상기 A 는 CR_a 또는 N;

상기 D 는 CR_d 또는 N;

상기 G 는 CR_g 또는 N;

상기 J 는 CR_j 또는 N;

상기 Y 는 Y^1 () 또는 Y^2 ();

상기 Y 는 Y^1 인 경우에는, W 는 C; 또는 Y^2 인 경우에는, W 는 CR_w 또는 N ;

상기 M 는 CR_m 또는 N;

상기 Q 는 CR_q 또는 N;

상기 Y 는 Y^1 인 경우에는, 상기 Z 는 $C(R_z)_2$, C=O, C=S, NR_z , O, S, $S(O)_2$; 또는, Y^2 인 경우에는, Z 는 CR_z 또는 N; 및

상기 R_a , R_d , R_g , R_j , R_w , R_m , R_q 및 R_z 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 카복사미도, 치환된 또는 비치환된 카보닐아미노, 치환된 또는 비치환된 설폰아미도, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴록시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴록시, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 아미노알케닐, 치환된 또는 비치환된 아미노아릴, 치환된 또는 비치환된 아미도그룹, 치환된 또는 비치환된 유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 티오유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬티오유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 비방향족고리, 치환된 또는 비치환된 에스터, 치환된 또는 비치환된 에테르, 치환된 또는 비치환된 아실, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 치환된 또는 비치환된 옥심 그룹, 치환된 또는 비치환된

환된 카보네이트, 치환된 또는 비치환된 보론, 치환된 또는 비치환된 실리콘 및 치환된 또는 비치환된 포스핀(phosphine).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R_a 는 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, $-\text{CF}_3$ 를 포함하는 할로젠 치환된 알킬,

$\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 를 포함하는 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_n$ -알콕시이고;

상기 n 은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수; 및

상기 R 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OH}$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 아미노인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R_a 는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 몰포리닐, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -헤테로아릴 또는 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n$ -알콕시이고;

상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_n$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R_a 는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R_d 는 수소 또는 할로젠인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R_d 는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_3\text{H}$, 치환된 또는 비치환된 $-(\text{CH}_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-\text{Z}^a$ -

헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a-N(R)-(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-Z^a-N(R)-(CH_2)_n$ -헤테로아릴이고;

상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ 이고;

상기 Z^b 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-S(O)_2N(R)-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_2-(CH_2)_n-$ 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 R_d 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 R_g 는 수소, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -피리딜, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 R_g 는 할로젠, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $-(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $-(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $-(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $-(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $-(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $-(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴- $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴- $-Z^a$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴- $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴- $-Z^a$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-Z^c$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-Z^c$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시 또는 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민이고;

상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ 이고;

상기 Z^b 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-S(O)_2N(R)-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_2-(CH_2)_n-$ 이고;

상기 Z^c 는 각각 독립적으로 C(R) 또는 N; 및

상기 m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2;

인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 R_g 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭비방향족고리인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 R_j 는 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

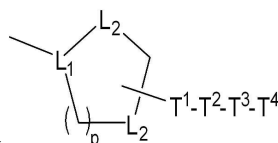
제1항에 있어서, 상기 R_j 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 R_w 는 수소, 할로젠, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭비방향족고리인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 R_m , R_q 및 R_z 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는

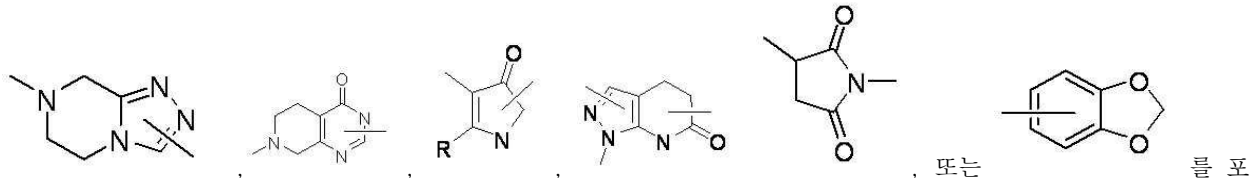


비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-T^1-T^2-T^3-T^4$ 또는 이고;

상기 T^1 각각은 독립적으로 공유결합, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)_p-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)_pN(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_p-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-OC(O)N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(C(R)_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-(C(R)_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(C(R)_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)_pN(R)-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(R)_2-C(O)N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(R)_2-N(R)C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-C(R)_2-C(O)N(R)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-C(R)_2-N(R)C(O)-(CH_2)_n-$, 또는 $-(CH_2)_n$ -아릴- $(CH_2)_n-N(R)C(O)N(R)-(CH_2)_n-$;

상기 T^2 각각은 독립적으로 공유결합, $-(Z^C=Z^C)_m-(CH_2)_n-$, 또는 할로젠, 알킬, $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$ 로 치환되거나 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -시클로알킬- $(CH_2)_n-$ 또는 치환된 또는 비치환된 아미노 및 치환된 또는 비치환된 페닐;

상기 T^3 각각은 독립적으로 공유결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비-방향족 고리, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐을 포함하는 각각의 고리에 6원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 질소 함유 헤테로시클을 포함하는 바이시클릭 방향족, 방향족 고리가 다섯개의 원자를 가지거나, 이미다조피리미디닐, 이미다조이미다졸릴, 이미다조티아졸릴, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조이속사졸릴 및 벤조티아졸릴을 포함하는 여섯 원자를 가지는 다른 방향족 고리들이 있는 질소 함유 헤테로시클 치환된 또는 비치환된 바이시클릭 방향족, 또는 퓨라닐, 페닐, 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 테트라히드로퓨라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드라트리아졸로피라지닐, 테트라히드로피리도피리미딘온, 티아졸릴, 벤조퓨라닐, 2,3-디히드로벤조퓨라닐, 인돌일, 이소옥사졸릴, 테트라히드로피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, H-피리딘, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 이미다조피리디닐, 벤조이소티아졸릴, 피리미도-옥사졸릴, 피리미도-티아졸릴, 티에닐, 이미다졸릴,



함하는 단일 또는 다중 치환 또는 비치환된 방향 또는 비방향족 고리;

상기 T^4 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 단일 또는 다중치환된 또는 비치환된 아릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라졸릴, 퓨라닐, 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 이소옥사졸릴을 포함하는 단일 또는 다중치환된 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 고리, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-O$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-O$ -알케닐, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-OC(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-OC(O)-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-S$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노;

상기 L_1 는 C(R) 또는 N;

상기 L_2 각각은 독립적으로 C=O, C=S, N, O, S, S(O)_p, CHOR_L, C(R_L)_p, 또는 N(R_L)이고, 여기서 R_L 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노; 및

상기 p 각각은 독립적으로 1 또는 2;

인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 4-(3-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)벤젠-1,2-디올, N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, N-(1-(3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-3-메틸부틸)시클로프로판카복스아미드, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, N-(4-에톡시벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 4,6-디메틸-N-((1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, (E)-N-(3-(퓨란-2-일)알릴)-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)에탄온, 1-(3-시클로프로필-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)-4-(1H-인돌-3-일)부탄-1-온, 1-(2-(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(3-메톡시페닐)에탄온, (4,6-디메틸-3-((5-메틸퓨란-2-일)메틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)(이속사졸-5-일)메탄온, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복스아미드, N-시클로헥틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드, 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미도)아세테이트, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐옥시)에틸)피페리딘-4-카복스아미드, N-(4-플루오로벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 6-메틸-N-(피리딘-2-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 메틸 2-(3-((2-메틸-4-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메틸)-1H-인돌-1-일)아세테이트, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, 1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-카복스아미드, N-(2-(5-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)에틸)피롤린아미드, 3-(1-(2-에톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, N-(4-((6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)페닐)아세트아미드, N-(2-메톡시에틸)-2,5-디메틸-3-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민, N-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-N-(2-에톡시페닐)아세트아미드, 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-1-(4-메틸피페리딘-1-일)에탄온, 1-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2,5-디메톡시페닐)에탄온, 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)부틸)아세트아미드, N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복스아미드, 또는 1-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2-플루오로페닐)에탄온인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 화합물은 N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복스아미드, N-시클로헥틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드, 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미도)아세테이트, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐옥시)에틸)피페리딘-4-카복스아미드, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드 또는 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복스아미드인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 화합물은 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, 또는 N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드인 것을 특징으로 하는 조성물.

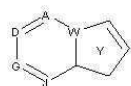
청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환은 암, 당뇨병, C형 니이만-픽병(Niemann Pick's disease type C), 양극성 장애, 알츠하이머병, FTDP-17(파킨슨병과 관련된 전두측두성 치매), 피질-기저 퇴행(cortico-basal degeneration), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 다발성전신위축증(Multiple system atrophy), 피크병(Pick's disease), 권투선수치매(dementia Pugilistica), 에이즈관련 치매(AIDS associated dementia), 치매, 뇌졸중(stroke), 광형 파킨슨-치매 증후군(Guam parkinsonism-dementia complex), 뇌염후 파킨슨 증후군(postencephalic Parkinsonism), 전두엽 퇴행(frontal lobe degeneration), 은친화성 입자 질환(argyrophilic grains disease), 우울장애(depression), 정신분열증(Schizophrenia), 헌팅턴병(Huntington's disease), 근육긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 아급성경화범뇌염(subacute sclerotizing panencephalitis), 프리온 질병(prion disease), 다운증후군, 알러지, 천식, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 동맥경화증, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 염증성 질환, 피부질환, 동통, 골관절염 및 백혈구감소증으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

다음 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체를 유효성분으로 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물:

[화학식 I]



상기 A 는 CR_a 또는 N;

상기 D 는 CR_d 또는 N;

상기 G 는 CR_g 또는 N;

상기 J 는 CR_j 또는 N;

상기 Y 는 Y¹ () 또는 Y² ();

상기 Y 는 Y¹인 경우에는, W 는 C; 또는 Y²인 경우에는, W 는 CR_w 또는 N ;

상기 M 는 CR_m 또는 N;

상기 Q 는 CR_q 또는 N;

상기 Y 는 Y¹인 경우에는, 상기 Z 는 C(R_z)₂, C=O, C=S, NR_z, O, S, S(O)₂; 또는, Y²인 경우에는, Z 는 CR_z 또는 N; 및

상기 R_a , R_d , R_g , R_j , R_w , R_m , R_q 및 R_z 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)O$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)O$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)O$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 카복사미도, 치환된 또는 비치환된 카보닐아미노, 치환된 또는 비치환된 설폰아미도, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴록시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴록시, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 아미노알케닐, 치환된 또는 비치환된 아미노아릴, 치환된 또는 비치환된 아미도그룹, 치환된 또는 비치환된 유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 디오유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬티오유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)_2$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)_2$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)_2$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-S(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-S$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-S$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-S$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 비방향족고리, 치환된 또는 비치환된 에스터, 치환된 또는 비치환된 에테르, 치환된 또는 비치환된 아실, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 치환된 또는 비치환된 옥심 그룹, 치환된 또는 비치환된 카보네이트, 치환된 또는 비치환된 보론, 치환된 또는 비치환된 실리콘 및 치환된 또는 비치환된 포스핀(phosphine).

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화합물은 N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복사미드, N-시클로펜틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드, 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미도)아세테이트, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐록시)에틸)피페리딘-4-카복사미드, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드 또는 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복사미드인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화합물은 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, 또는 N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드인 것을 특징으로 하는 조성물.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 세포핵에서 세포질로의 GSK3의 이동을 억제하는 화합물을 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 세포핵에서 세포질로의 GSK3의 이동을 억제하는 신규 화합물을 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물 및 면역질환 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 글리코겐 신타아제 카이네이즈-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3)은 세린/트레오닌 카이네이즈 (serine/threonine kinase)로서, 약 47kD의 분자량을 가지며, 50여개의 단백질을 인산화시킨다. GSK3은 두 개의 아이소폼 (isoform), 즉 GSK3 α 및 GSK3 β 가 있으며, 이들 유전자는 매우 유사하고 기능도 매우 유사한 것으로 알려져 있다 (Double B.W. & Woodgett. J. R., *J. Cell Sci.*, 116:1175, 2003).
- [0003] GSK3은 (1) 개체 발생, (2) 암 발생 및 진행 과정, (3) 류마티스 관절염 (rheumatic arthritis)과 같은 면역 및 만성 염증성 질환의 발병 과정에서 수많은 단백질, 특히 β -카테닌 (β -catenin) 또는 Snail과 같은 단백질의 인산화를 조절하는 기능을 수행한다. 즉, Wnt signaling과 같은 신호체계의 이상은 GSK3에 의한 β -catenin 및 Snail과 같은 암 발생 및 전이 활성 인자의 인산화를 억제하여 반감기를 증가시킴으로써 다양한 질병의 발생과 진행을 촉진한다.
- [0004] 따라서, GSK3의 세포 내 또는 핵 내부의 활성을 촉진하는 물질은 Wnt signaling에 의한 질병 발생 및 진행을 억제하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 특히, GSK3의 활성을 증가시킨다면 Wnt signaling 등에 의한 핵 내부의 GSK3 억제를 경감시킬 수 있고, Wnt signaling에 의해 발생하는 많은 질환의 발병 및 진행을 효과적으로 억제할 수 있을 것이다.
- [0005] 그러나, GSK3에 의한 기질 단백질의 정확한 인산화 조절과정은 거의 알려져 있지 않고, 핵 내부의 GSK3 활성을 억제하여 발생하는 질환에 대한 치료물질도 거의 알려져 있지 않다. 이는 Wnt signaling에 의한 GSK3에 이르는 기전들이 명확히 밝혀지지 않은 것에 기인한다.
- [0006] 아울러, Axin 유전자는 Axin1 및 Axin2 (conductin)의 두 개의 아이소폼 (isoform)을 가지고 있다. 상기 Axin1 및 Axin2 유전자는 서로 다른 전사 조절 과정을 통해 단백질 인산화를 조절하는 것으로 알려져 있다. Axin 유전자는 GSK3에 의한 β -catenin의 인산화를 촉진하여 반감기를 감소시킴으로써 Wnt signaling의 음성 조절자 (negative regulator)로서의 역할을 한다 (미국특허 2001/0052137A1).
- [0007] 그 외에 GSK3과 결합하여 GSK3의 nuclear export function을 하는 FRAT-1 및 FRAT-2 유전자가 있다. 그러나, FRAT는 β -catenin의 인산화를 촉진한다고 알려진 Axin과는 달리 GSK3 억제 인자임이 밝혀졌고 (Ciani, L. *et al.*, *J. Cell Biol.*, 164:243, 2004; Yost, C. *et al.*, *Cell*, 93:1031, 1998), 아울러 GSK3과는 binding point 및 결합 형태가 다르다. 특히, Wnt와 전혀 관련이 없다고 할 수는 없으나, Axin-1이나 Axin-2 유전자 중 하나를 knock-out하면 정상적인 발생이 이루어지지 않지만 (Chia, IV & Costatini, F., *Mol. Cell Biol.*, 25:4371, 2005), FRAT-1, -2, -3을 모두 knock-out시켜도 정상적인 발생이 가능하다는 점에서 (van Amerongen, R. *et al.*, *Genes De.*, 19:425, 2005) FRAT 유전자가 Wnt 신호 전달에서 어떤 역할을 하는지 아직 명확하지 않다.
- [0008] 지금까지 GSK3 활성을 억제하는 약물에 대한 개발이 많이 이루어져 왔으나, GSK3 활성을 증가시켜 Wnt signaling에 의한 질환의 발병 및 진행을 억제하는 개념과 물질은 알려져 있지 않은 실정이다. 본 발명자들은 새롭게 규명한 Axin에 의한 GSK3의 nuclear export function을 근거로 Wnt signaling에 의한 질환의 발병 및 진행을 억제하는 폴리펩티드를 개발한 바 있으며, 구체적으로, 글리코겐 신타아제 카이네이즈 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3)과 결합하는 GBD (GSK3 binding domain) 또는 Axin과 결합하는 ABD (Axin binding domain) 및 세포막 수용체의 도움 없이 세포막을 투과할 수 있게 하는 PTD를 포함하는 폴리펩티드를 개발하였고, 상기 폴리펩티드가 핵 내부의 GSK3 농도 감소에 의해 발생하는 다양한 질환을 치료하는데 유용하다는 것을 확인한 바 있다 (WO 2008/051048).
- [0009] 본 발명자들은, 핵 내부의 GSK3 농도 감소로 인해 발생하는 질환을 치료하기 위한 새로운 화합물을 개발하고자 예의 노력한 결과, 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동을 억제하는 신규 화합물들을 수득하고, 상기 화합물들이 핵 내부의 GSK3 농도 감소에 의해 발생하는 다양한 질환을 치료하는데 유용하다는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

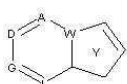
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 주된 목적은 Axin과의 결합에 의해 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동을 억제하는 화학식 I의 신규 화합물을 제공하는데 있다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생되는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 면역 질환 치료용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 다음 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체를 유효성분으로 함유하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생되는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다:

- [0015] [화학식 I]



- [0016]
- [0017] 상기 A 는 CR_a 또는 N;
- [0018] 상기 D 는 CR_d 또는 N;
- [0019] 상기 G 는 CR_g 또는 N;
- [0020] 상기 J 는 CR_j 또는 N;

- [0021] 상기 Y 는 Y¹ () 또는 Y² ();

- [0022] 상기 Y 는 Y¹인 경우에는, W 는 C; 또는 Y²인 경우에는, W 는 CR_w 또는 N ;

- [0023] 상기 M 는 CR_m 또는 N;

- [0024] 상기 Q 는 CR_q 또는 N;

- [0025] 상기 Y 는 Y¹인 경우에는, 상기 Z 는 C(R_z)₂, C=O, C=S, NR_z, O, S, S(O)₂; 또는, Y²인 경우에는, Z 는 CR_z 또는 N; 및

- [0026] 상기 R_a, R_d, R_g, R_j, R_w, R_m, R_q 및 R_z는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 카복사미도, 치환된 또는 비치환된 카보닐아미노, 치환된 또는 비치환된 설포아미도, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테

테로아릴, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴록시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴록시, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 아미노알케닐, 치환된 또는 비치환된 아미노아릴, 치환된 또는 비치환된 아미도그룹, 치환된 또는 비치환된 유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 티오유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬티오유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 비방향족고리, 치환된 또는 비치환된 에스터, 치환된 또는 비치환된 에테르, 치환된 또는 비치환된 아실, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 치환된 또는 비치환된 옥심 그룹, 치환된 또는 비치환된 카보네이트, 치환된 또는 비치환된 보론, 치환된 또는 비치환된 실리콘 및 치환된 또는 비치환된 포스핀(phosphine).

[0027] 본 발명은 또한 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체를 유효성분으로 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0028] 본 발명은 핵 내부의 GSK3 농도 감소로 인해 발생하는, 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 발생 및 진행 억제용 조성물을 제공하는 효과가 있다. 본 발명에 따른 화합물은 Axin에 의한 GSK3의 nuclear export function을 억제하고, 핵 내부의 GSK3 농도를 증가시킴으로써 핵 내부의 GSK3 농도가 낮아져서 발생하는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 Wnt 신호전달에 의한 β -catenin의 활성화, Axin2 발현 증가 및 핵 내부의 GSK3 조절을 나타낸 모식도이다.

도 2는 Wnt 신호전달에 의한 핵 내부 GSK3의 농도 조절과정에 대한 모식도이다.

도 3은 Axin과 GSK3의 결합 구조에 대한 모식도이다.

도 4는 본 발명에 따른 화합물 41, 45, 78, 80, 81, 82, 95, 147 및 149로 표시된 화합물의 Axin2에 대한 활성을 GSK3 β 발현량을 통해 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0031] 1. 용어의 정의

[0032] 본 발명에서 "포함하는", "함유하는" 및 "비롯한"은 열린, 비제한적인 의미로 본원에서 사용된다.

[0033] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 또는 분지된 비-시클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬로는, 이들로 한정되지는 않지만, -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 및 -n-데실을 들 수 있고, 포화 분지 알킬로는, 이들로 한정되지는 않지만, -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 등을 들 수 있다. 알킬기는 비치환되

거나 또는 치환될 수 있다. 알킬기는 특정 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 명시될 수 있다. 예를 들어, 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기는 C1-C8 알킬기로 명시될 수 있는 반면, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기는 C1-C6 알킬기로 명시될 수 있다. 이러한 용어가 기타 용어와 함께, 예컨대 용어 "-(C1-C6 알킬)아릴"에서 사용시, 기호 "-"는 분자의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내며, 상기 용어는 알킬기의 수소 중 하나가 아릴기와 결합으로 치환되었음을 나타낸다. 예를 들어, -(C1-C2 알킬)아릴은 $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 및 $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_3$ 과 같은 기를 포함한다.

[0034] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄 또는 분지된 비-시클릭 탄화수소를 의미한다. 바람직하게는 알케닐은 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는다. 예시적인 직쇄 알케닐로는, 이들로 한정되지는 않지만, -부트-3-엔, -헥스-4-엔 및 -옥트-1-엔을 들 수 있다. 예시적인 분지쇄 알케닐로는, 이들로 한정되지는 않지만, -2-메틸-부트-2-엔, -1-메틸-헥스-4-엔 및 -4-에틸-옥트-1-엔을 들 수 있다. 알케닐기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 알케닐기는 특정 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 명시될 수 있다. 예를 들어, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기는 C2-C8 알케닐기로 명시될 수 있는 반면, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기는 C2-C6 알케닐기로 명시될 수 있다.

[0035] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 단일 결합이 동일한 수의 탄소-탄소 삼중 결합으로 치환된 알킬기를 의미한다. 알킬닐기는 2개 이상의 탄소 원자를 포함해야 하며, 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 알킬닐기는 특정 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 명시될 수 있다. 예를 들어, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기는 C2-C8 알킬닐기로 명시될 수 있는 반면, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기는 C2-C6 알킬닐기로 명시될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "옥소"는 =O기를 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 -OH기를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상의 수소가 히드록실기로 치환된 알킬기를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "히드록시알케닐"은 하나 이상의 수소가 히드록실기로 치환된 알케닐기를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "히드록시알킬닐"은 하나 이상의 수소가 히드록실기로 치환된 알킬닐기를 의미한다.

[0037] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 구조를 의미하며, 여기서 알킬은 상기에서 설명된 의미를 갖는다. "할로알콕시"는 하나 이상의 수소가 할로젠 원자로 치환된 알콕시기를 의미한다. "히드록시알콕시"는 하나 이상의 수소가 히드록실기로 치환된 알콕시기를 의미한다. "알킬설폰"은 화학식 $-\text{S}(\text{O})_2$ -알킬의 구조를 의미한다. "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 의미한다. "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 각각 화학식 $-\text{NH}$ -알킬 및 $-\text{N}(\text{알킬})_2$ 의 구조를 의미하며, 여기서 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 디알킬아미노기에서 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다. "알킬설폰 아미노"는 화학식 $-\text{NHS}(\text{O})_2$ -알킬의 구조를 의미한다.

[0038] "카르보시클릭 고리계" 및 "카르보시클릭"은 모든 고리원이 탄소 원자인 고리계를 의미한다. 카르보시클릭 고리계는 전형적으로는 3 내지 14개의 고리 원자를 포함한다. 카르보시클릭 고리계는 방향족이거나 또는 비-방향족일 수 있다. 카르보시클릭 고리계는 시클로알킬 고리를 포함하고, 또한 융합된 고리계를 포함할 수 있다. 융합된 고리 카르보시클릭 고리계의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 데칼린, 노르보르난, 테트라히드로나프탈렌, 나프탈렌, 인덴 및 아다만탄을 들 수 있다. 카르보시클릭 고리계에서 고리 원자는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0039] 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릭 고리", "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릭"은 하나 이상의 고리 원자가 헤테로 원자, 예컨대 N, O, S 또는 Si인 카르보시클릭 고리계를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로시클릭 고리계는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로 원자는 N, O 또는 S로부터 선택된다. 헤테로시클릭 고리계는 하나의 고리 또는 융합된 고리계를 포함할 수 있다. 비제한적인 예로, 헤테로시클릭 고리계는 서로 융합된 2개의 6원 고리를 포함할 수 있거나, 또는 서로 융합된 1개의 5원 고리 및 1개의 6원 고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클릭 고리계는 방향족 또는 비-방향족일 수 있고, 불포화, 부분적으로 불포화 또는 포화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리계에서 고리 원자는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0040] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인, 6 내지 14개의 고리 원자를 함유하는 카르보시클릭 고리 또는 고리계를 의미한다. 카르보시클릭 아릴기의 고리 원자는 모두 탄소 원자이다. 아릴기로는 모노-, 바이- 및 트리시클릭, 뿐만 아니라 벤조-융합된 카르보시클릭 잔기, 예컨대, 이들로 한정되지는 않지만, 5,6,7,8-테트라히드로나프틸 등을 들 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 아릴기는 모노시클릭 고

리 또는 바이시클릭 고리이다. 대표적인 아릴기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 페난트레닐 및 나프틸을 들 수 있다. 아릴기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0041] 용어 "헤테로아릴"은 방향족이거나 또는 비-방향족인 임의의 고리에서 하나 이상의, 그러나 전부는 아닌 고리 탄소 원자가 헤테로 원자로 치환된 아릴기를 의미한다. 예를 들어, 피리딘은, 벤젠이 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 비-방향족 고리에 융합된 화합물과 같은 헤테로아릴기이다. 예시적인 헤테로 원자는 N, O, S 및 Si 이다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로 원자는 N, O 또는 S이다. 헤테로아릴기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴, 5-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 디벤조푸릴, 2-티에닐 (2-티오펜), 3-티에닐 (3-티오펜), 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-벤조티아졸릴, 2-벤즈옥사졸릴, 5-벤즈옥사졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴, 푸리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1H-인다졸릴, 카르바졸릴, α-카르볼리닐, β-카르볼리닐, γ-카르볼리닐, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴놀살리닐, 5-퀴놀살리닐, 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 및 8-퀴놀릴을 들 수 있다. 다른 헤테로아릴기의 비제한적인 예로는 피리딜, 인다졸릴, 이소퀴놀리닐, 티아졸로피리디닐, 벤조티아졸로닐, 디히드로퀴놀리노닐, 벤조이속사졸릴, 벤조옥사졸로닐, 인돌리노닐, 벤조이미다졸로닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 티에노피리디닐, 벤조디옥솔릴, 이소인돌리노닐, 퀴나졸리닐 또는 신놀리닐을 들 수 있다. 비-방향족 고리를 포함하는 아릴 및 헤테로아릴기에서 비-방향족 고리는, 예를 들어, 이들로 한정되지는 않지만, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐기와 같은 기에서 옥소 (=O) 기를 포함한 본원에 기재된 다양한 기로 치환될 수 있다.

[0042] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개의 고리 탄소 원자, 몇몇 실시양태에서는 3 내지 10개, 3 내지 8개 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는, 하나 이상의 고리를 형성하는 불포화 또는 포화 탄화수소를 의미한다. 시클로알킬기에서 고리는 비-방향족이다. 시클로알킬기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다.

[0043] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 상기에서 일반적으로 예시되거나 또는 본 발명의 특정 부류, 하위 부류 및 종으로 예시된 것과 같은 하나 이상의 치환기로 임의의 치환될 수 있다. 일반적으로, "치환된"이라는 용어는 "임의로"가 선행하는지 여부에 관계없이, 주어진 구조에서 수소 라디칼이 명시된 치환기의 라디칼로 치환되는 것을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 임의의 치환된 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과와 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서 고려되는 치환기의 조합은 바람직하게는, 안정하거나 또는 화학적으로 적합한 화합물의 형성을 유발하는 조합이다.

[0044] 본 발명에서 "암 세포의 성장 또는 전이 억제용"은 "항암"을 의미한다. 즉, 암세포의 증식을 억제하거나 사멸하는 작용 및 암세포의 전이를 억제하거나 차단하는 작용을 의미하는 것으로, 암의 예방 및 치료 모두를 의미한다. 본원에 있어서, "예방"이란 조성물의 투여로 암 형성을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하는 것이며, "치료"란 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하는 것이다.

[0045] 구체적으로, "치료"는, (i) 질환, 장애 및/또는 증상에 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 이를 갖는 것으로는 진단될 수 없는 포유동물에서 상기 질환, 장애 또는 증상을 미연에 예방하는 것; (ii) 질환, 장애 또는 증상을 억제, 즉 이들의 발병을 저지시키는 것; 및 (iii) 질환, 장애 또는 증상을 경감시키는 것, 즉, 질환, 장애 및/또는 증상, 또는 이들의 징후 중 하나 이상의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다. 또한, "예방"은 구체적으로, 본원에서 확인된 질환을 갖는 것으로 진단되거나 이러한 질환이 발병할 위험성이 있는 포유동물에서 상기 질환을 예방하는 본 발명의 화합물 또는 조성물의 능력을 지칭한다. 상기 용어는 또한 이미 상기 질환을 앓고 있거나 그의 징후를 갖는 포유동물에서 질환의 추가 진행을 예방하는 것을 포함한다.

[0046] 본 발명에서 "유효성분으로 함유하는"은 본 발명에 따른 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물 또는 이성질체를 "치료유효량" 또는 "예방유효량" 함유하는 것을 의미한다.

[0047] "치료 유효량"은 증상 또는 질환, 예컨대 암의 치료 또는 예방에 이점을 제공하거나, 증상 또는 질환과 관련된 징후를 지연 또는 최소화하거나, 또는 질환 또는 그 원인을 치료 또는 개선하기에 충분한, 본 발명의 화합물 또는 그의 전구약물의 양을 지칭한다. 특히, 치료 유효량은 생체내에서 치료 이점을 제공하기에 충분한 양을 의미한다. 본 발명의 화합물의 양과 함께 사용되는 용어 "바람직하게는"은 전반적인 요법을 개선시키거나, 질환의 징후 또는 원인을 감소 또는 피하거나, 또는 또다른 치료제의 치료 효능을 향상시키거나 이와 상승작용을 하는

비독성 양을 포함한다.

- [0048] 본원에서 사용된 "예방 유효량"은 증상 또는 질환, 예컨대 암, 또는 암의 재발 또는 전이를 예방하기에 충분한, 본 발명의 화합물 또는 다른 활성 성분의 양을 지칭한다. 예방 유효량은 초기 질환, 또는 질환의 재발 또는 확산을 예방하기에 충분한 양을 지칭한다. 용어 "바람직하게는"는 전반적인 예방법을 개선시키거나, 또는 또다른 예방제 또는 치료제의 예방 효능을 향상시키거나 이와 상승작용을 하는 비독성 양을 포함한다.
- [0049] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기산 및 유기산 및 염기를 포함한 제약상 허용가능한 비독성산 또는 염기로부터 제조된 염을 지칭한다. 화학식 I의 화합물이 염기인 경우, 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 처리하여 바람직한 제약상 허용가능한 염을 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 산인 경우, 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리하여 바람직한 제약상 허용가능한 염을 제조할 수 있다. 적합한 염의 실례로는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌으로부터 유도된 유기염, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기염을 들 수 있다.
- [0050] 통상의 방식으로 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 분리하여 화합물의 중성 형태를 염으로부터 재생시킬 수 있다. 화합물의 모 형태는 일부 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 내 용해도가 다양한 염 형태와 상이하지만, 본 발명의 목적을 위해 염은 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0051] 염 형태 뿐만 아니라 본 발명은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 용어 "전구약물"은 투여 후 다양한 치료 유효 화학 물질로 전환되는 임의의 화학 물질을 의미한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리 조건하에 용이하게 화학적으로 변화하여 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물이 경피 패치 저장소에서 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 존재하는 경우, 이는 서서히 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 전구약물은 몇몇 경우에 모 약물보다 용이하게 투여될 수 있으므로 종종 유용하다. 예를 들어, 전구약물은 경구 투여에 의해 생체내에서 이용가능한 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물에 비해 제약 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 다양한 전구약물 유도체, 예컨대 전구약물의 가수분해 또는 산화 활성화에 기초한 유도체가 당업계에 공지되어 있다. 전구약물의 비제한적인 예는, 에스테르 ("전구약물")로 투여되지만, 이어서 카르복실산이라는 활성 물질로 대사성 가수분해되는 본 발명의 화합물일 것이다. 추가 예로는 화합물의 펩티딜 유도체를 들 수 있다.
- [0052] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 라세미체 및 라세미체 혼합물, 스칼레믹(scalemic) 혼합물, 단일 거울상이성질체, 개별 부분입체이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물로 존재할 수 있다. 이들 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태가 본 발명에 명백히 포함된다.
- [0053] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "광학적으로 순수한" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 한 입체이성질체를 포함하고, 상기 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 조성물을 의미한다.
- [0054] 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 한 이성질체를 약 80중량% 초과, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체를 약 90중량% 초과, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 10 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체를 약 95 중량% 초과, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체를 약 97 중량% 초과, 화합물의 다른 입체이성질체를 약 3 중량% 미만 포함한다. 본 발명은 이러한 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 형태의 용도 뿐만 아니라 이들 형태의 혼합물의 용도도 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물의 거울상이성질체를 동량으로 또는 비-동량으로 포함하는 혼합물이 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 이들 이성질체는 비대칭적으로 합성되거나 또는 표준 기술, 예컨대 키랄 컬럼 또는 키랄 분할제를 사용하여 분할될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jacques, J., et al, Enantiomers, Racemates and Resolution (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H., Tables of

Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참조).

- [0055] 본 발명의 화합물은 호변이성질체화(tautomerization) 현상을 나타낼 수 있다. 본원에서 설명된 화학식 I이 모든 가능한 호변이성질체 형태를 명백히 묘사할 수 없지만, 이들 구조가 묘사된 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 나타내며, 화학식으로 묘사된 특정 화합물 형태로만 제한되지 않는다는 것을 알 것이다.
- [0056] 본 발명의 일부 화합물은 다중 결정성 또는 비결정성 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태가 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하며, 본 발명의 범주에 속한다.
- [0057] 본 발명에서, GSK3의 동의어는 타우 프로테인 키나제 (TPK I), FA 인자 (Factor A) 키나제, 키나제 FA 및 ATP-시트레이트 리아제 키나제 (ACLK)이다.
- [0058] 두 개의 이소형, 즉 GSK3 α 및 GSK3 β 로 존재하는 글리코겐 신타제 키나제 3(GSK3)는 원래 글리코겐 신타제를 인산화하는 효소로서 동정된 프롤린-관련 세린/트레오닌 키나제이다. 그러나, GSK3가 글리코겐 신타제, 포스파타제 억제제 I-2, cAMP-의존 프로테인 키나제의 II-형 서브유닛, 포스파타제-1의 G-서브유닛, 아세틸 보조효소 A 카복실라제, 마이엘린 기본 프로테인, 미세관-관련 프로테인, 신경미세섬유 프로테인, M-CAM 세포부착분자, 신경성장인자 수용체, c-Jun 전사인자, JunD 전사인자, c-Myb 전사인자, c-Myc 전사인자, L-Myc 전사인자, 선종성 폴립증 종양 억제 프로테인, 타우 프로테인 및 β -카테닌과 같이 시험관내에서 다수의 프로테인을 인산화하는 것이 입증되었다. GSK3에 의해 인산화될 수 있는 상기한 다양한 프로테인은 GSK3가 세포내에서 다수의 대사 및 조절 과정과 관련이 있음을 의미한다.
- [0059] 따라서, 본 발명에서, 상기 "세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환"은, GSK3를 통해 매개된 질병, 예를 들어 암, 당뇨병, C형 니이만-픽병(Niemann Pick's disease type C), 양극성 장애(특히 조울증), 알츠하이머병, FTDP-17(파킨슨병과 관련된 전두측두성 치매), 피질-기저 퇴행(cortico-basal degeneration), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 다발성전신위축증(Multiple system atrophy), 피크병(Pick's disease), 권투선수치매(dementia Pugilistica), 에이즈관련 치매(AIDS associated dementia), 치매, 뇌졸중(stroke), 광형 파킨슨-치매 증후군(Guam parkinsonism-dementia complex), 뇌염후 파킨슨 증후군(postencephalic Parkinsonism), 전두엽 퇴행(frontal lobe degeneration), 은친화성 입자 질환(amyotrophic lateral sclerosis), 우울장애(depression), 정신분열증(Schizophrenia), 헌팅턴병(Huntington's disease), 근육 긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 아급성경화병뇌염(subacute sclerotizing panencephalitis), 프리온 질병(prion disease), 다운증후군, 알러지나 천식, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 동맥경화증, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)과 같은 염증성 질환, 대머리 등의 피부질환, 동통 중 특히 신경병증성 동통, 골관절염, 백혈구감소증 등이 있다.
- [0060] **2. 본 발명의 구체적 내용**
- [0061] 지금까지의 대부분의 항암제나 β -catenin 표적 치료제는 암세포의 사멸(apoptosis)을 유도하는 물질로 개발되고 있다. 그러므로, 본 발명에서 제시하는 신호전달 기전은 지금까지 개발되었거나 향후 개발되는 β -catenin 표적 치료제의 새로운 치료 효과와 개념을 제시하는 것이다. β -catenin의 활성을 억제하는 방법으로는 β -catenin 전사복합체, 즉 LEF/TCF, CBP300등과 경쟁적으로 결합하여 β -catenin에 의한 전사조절을 억제하는 것이 많이 알려져 있다. 이 경우, 지금까지 개발된 약물의 대부분은 β -catenin을 표적화하여 세포의 apoptosis를 유도하는 효과를 기대하였다.
- [0062] 그러나, 본 발명자들은 암 발생 과정에서 가장 중요한 인자로 알려진 β -catenin (Giles, R.H. *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1653:1, 2003)의 새로운 기능과 조절 기전을 제시함으로써, β -catenin이 암 발생뿐만 아니라 암세포의 침윤성 성장과 전이를 유도하는 역할을 한다는 것을 규명한 바 있다 (WO 2008/051048). 일반적으로 사람에서 발생하는 암의 90% 이상에서 Wnt 신호전달 체계의 유전적 돌연변이나 다른 이상이 관찰되는 바, 암 발생에 있어 Wnt 신호전달 체계가 매우 중요한 것으로 고려되나, Wnt 신호 전달에 대한 구체적인 조절 기전은 잘 알려져 있지 않다. 다만, Wnt 신호전달의 유전적 이상이 공통적으로 β -catenin 유전자를 활성화하고 이를 통해 암 발생과정이 진행된다는 것이다.
- [0063] Wnt 신호전달에 의해 E-cadherin의 발현이 감소하고, β -catenin 및 Snail의 발현이 증가하며, 암 세포의 침윤성 성장 또는 전이가 발생한다. β -catenin에 의한 Snail 인산화 조절과정을 모식화하면 도 1과 같다. 간략하게 설명하자면, β -catenin에 의해 Axin의 발현이 증가되고, Axin은 핵 내부의 GSK3과 결합하여 GSK3을 세포질로

이동시킨다. 이로 인해 Snail 발현이 증가하고 암 세포의 전이가 발생하게 된다. Wnt 신호전달에 의한 핵 내부의 GSK3 농도 조절 과정을 모식화하면 도 2와 같다. 즉, β -catenin 유전자의 활성화가 Axin2 유전자 발현을 유도하고, Axin2 유전자는 세포핵에 존재하는 GSK3과 결합하여 GSK3의 nuclear export function을 수행하여, 핵 내부의 GSK3 농도를 감소시킨다. 이로 인해, 결과적으로 GSK3에 의해 인산화 및 분해되는 Snail 유전자 발현이 증가하게 되는 것이다. 결국 Wnt 신호 전달에 의한 Snail 유전자의 발현 증가는 암세포의 침윤성 성장과 전이를 유도하고, 임상적으로는 지속적인 재발과 원격전이를 유발하게 된다.

[0064] 따라서, Axin의 GSK3과의 결합 부위와 동일하거나 유사한 구조를 가지는 화합물을 이용할 경우, Axin 등에 의한 GSK3의 nuclear export function을 억제함으로써 Wnt 신호전달 및 β -catenin 활성화에 의해 발생하는 다양한 질환의 발생 및 진행을 억제할 수 있다. 특히, 암 환자의 치료에 있어 기존의 β -catenin 표적 치료제나 본 발명에서 제시하는 화합물을 이용하여 지속적인 재발과 원격전이를 억제하거나 조절한다면 암환자의 생존율과 생존기간을 최소 2배 이상 증가시킬 수 있을 것으로 판단되며, 나아가 기존 30년 이상 지속되었던 암 치료 개념을 획기적으로 바꿀 수 있을 것이다.

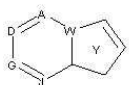
[0065] 도 3은 Axin과 GSK3의 결합구조를 나타낸 것으로, Axin 유래 펩티드 단편 (hAxin2의 370~390 아미노산 서열)에 의해 Axin이 GSK3과 결합하는 것을 알 수 있다 (Dajani *et al.*, *EMBO J.*, 22:494, 2003). 이때 Axin 및 FRAT 단백질은 α -helix 구조를 가지고, 그 중간의 hydrophobic residue가 GSK3의 groove 구조에 결합하게 되어, 이와 경쟁적으로 결합할 수 있는 화합물은 Axin이나 FRAT에 의한 GSK3의 nuclear export function을 억제할 수 있다는 사실은 본 발명자들에 의해 처음으로 규명되었고, 지금까지 GSK3과 결합하는 부위로 알려져 있는 Axin1의 아미노산 383~401 부위가 GSK3 β 의 helix (아미노산 262~273) 및 extended loop (아미노산 285~299)로 형성된 홈 (groove)에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 특히, 페닐알라닌388 (Phe388), 루신392 (Leu392), 루신396 (Leu396), 발린399 (Val399)의 잔기로 구성된 hydrophobic ridge가 GSK3 β 와의 결합에 결정적인 역할을 한다. Axin1과 Axin2는 매우 유사한 구조를 가지고 있으며, 핵 내부의 GSK3을 세포질로 이동시키는 기능도 유사하다. 나아가 발생과정에서 Axin1과 Axin2를 치환하여도 정상적인 발생이 진행되는 것으로 보아 Axin1과 Axin2는 동일한 기능, 즉 매우 유사한 구조를 가지고 있는 것으로 추정된다 (Chia, I.V. & Cos tantini, F., *Mol. Cell Biol.*, 25:4371, 2005). 본 발명자들은 수많은 시행착오 끝에 세포에서 Axin1이나 Axin2 발현을 유도하면 세포 핵 내부의 GSK3 발현이 급격히 감소하고 결과적으로 GSK3에 의해 인산화되어 분해되는 Snail 단백질의 발현이 강력하게 증가하는 것을 확인한 바 있다.

[0066] 지금까지 인산화 효소를 억제하는 화합물은 ATP (Adenosin triphosphate)가 결합하는 kinase domain에 특이적으로 결합하는 약물의 개발이 대부분이었다. 하지만, 본 발명은 기존의 인산화 효소를 억제하고자 하는 다양한 화합물 개발과는 근본적으로 다른 개념을 갖는다. 즉, 본 발명에 기술된 화합물은 kinase domain을 억제하는 것이 아니라, 오히려 Axin에 의한 GSK3의 nuclear export function을 억제함으로써 세포 핵 내부의 GSK3 kinase 활성도를 높인다는 점에서 기존의 인산화 효소 억제와는 근본적으로 개념이 다르다.

[0067] 구체적으로, 본 발명자들은 GSK3와 Axin2의 결합을 억제하는 신규 저해제를 개발하기 위하여, 우선 GSK3-Axin2의 X-ray 구조를 분석하였고, 이를 통하여, GSK3에 결합하는 Axin2의 구조적, 기능적 특징 (pharmacophore)에 대한 새로운 정보를 획득하였다. 이를 근거로 하여, 여러 단계의 유기화학반응을 통하여 얻어진 최종 생성물 32개 화합물을 얻고, 그 구조를 NMR과 Mass 실험 장비를 통하여 확인하였다. pharmacophore에 대해 fitness score가 높은 화합물을 선정하고, 선정된 화합물에 대해 기대되는 약리활성은 docking 연구를 통하여 예측되었으며, 화합물의 실제 약리활성은 *in vitro* screening 실험을 통하여 확인되었다.

[0068] 본 발명은 일 관점에서, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체를 포함하는 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동 억제용 조성물, 다시말해, 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물에 관한 것이다:

[0069] [화학식 I]





[0070]

[0071] 상기 A는 CR_a 또는 N;

[0072] 상기 D 는 CR_d 또는 N;

[0073] 상기 G 는 CR_g 또는 N;

[0074] 상기 J 는 CR_j 또는 N;

[0075] 상기 Y 는 Y^1 () 또는 Y^2 ();

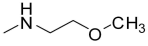
[0076] 상기 Y 는 Y^1 인 경우에는, W 는 C; 또는 Y^2 인 경우에는, W 는 CR_w 또는 N ;

[0077] 상기 M 는 CR_m 또는 N;

[0078] 상기 Q 는 CR_q 또는 N;

[0079] 상기 Y 는 Y^1 인 경우에는, 상기 Z 는 C(R_z)₂, C=O, C=S, NR_z, O, S, S(O)₂; 또는, Y^2 인 경우에는, Z 는 CR_z 또는 N;

[0080] 상기 R_a, R_d, R_g, R_j, R_w, R_m, R_q 및 R_z는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)O-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -C(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 카복사미도, 치환된 또는 비치환된 카보닐아미노, 치환된 또는 비치환된 설포아미도, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알콕시, 치환된 또는 비치환된 아릴록시, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴록시, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 아미노알킬, 치환된 또는 비치환된 아미노알케닐, 치환된 또는 비치환된 아미노아릴, 치환된 또는 비치환된 아미도그룹, 치환된 또는 비치환된 유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴유레아, 치환된 또는 비치환된 티오유레아, 치환된 또는 비치환된 알킬티오유레아, 치환된 또는 비치환된 아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴티오유레아, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)₂-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S(O)-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-알킬, 치환된 또는 비치환된 -S-아릴, 치환된 또는 비치환된 -S-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 비방향족고리, 치환된 또는 비치환된 에스터, 치환된 또는 비치환된 에테르, 치환된 또는 비치환된 아실, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 치환된 또는 비치환된 옥심 그룹, 치환된 또는 비치환된 카보네이트, 치환된 또는 비치환된 보론, 치환된 또는 비치환된 실리콘 및 치환된 또는 비치환된 포스핀(phosphine).

[0081] 본 발명에 있어서, 상기 R_a는 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, -CF₃를 비롯한 할로젠 치환된 알킬,  를 비롯한 치환된 또는 비치환된 -(CH₂)_n-N(R)-(CH₂)_n-알콕시이고;

[0082] 상기 n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수;

[0083] 상기 R은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 아미노일 수 있다.

[0084] 본 발명에 있어서, 상기 R_a는 -(CH₂)_n-C(O)OH, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 몰포리닐, 치환된 또는 비치환된 -(CH₂)_n-C(O)O-(CH₂)_n-알킬, 치환된 또는 비치환된 -(CH₂)_n-C(O)O-(CH₂)_n-아릴, 치환된 또는 비치환된 -(CH₂)_n-C(O)O-(CH₂)_n-헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 -Z^a-알킬, 치환된 또는 비치환된 -Z^a-시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 -Z^a-헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환

된 $-Z^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ 알콕시이고;

[0085] 상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ 일 수 있다.

[0086] 본 발명에 있어서, 상기 R_a 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리일 수 있다.

[0087] 본 발명에 있어서, 상기 R_d 는 수소 또는 할로젠일 수 있다.

[0088] 본 발명에 있어서, 상기 R_d 는 $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a-N(R)-(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-Z^a-N(R)-(CH_2)_n$ -헤테로아릴이고;

[0089] 상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ 이고;

[0090] 상기 Z^b 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-S(O)_2N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_2-(CH_2)_n$ 일 수 있다.

[0091] 본 발명에 있어서, 상기 R_d 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리일 수 있다.

[0092] 본 발명에 있어서, 상기 R_g 는 수소, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -피리딜, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴일 수 있다.

[0093] 본 발명에 있어서, 상기 R_g 는 할로젠, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $(CH_2)_n-NO_2$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $(CH_2)_n-C(O)OH$, 치환된 또는 비치환된 알킬- $(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 아릴- $(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴- $(CH_2)_n-C(O)-N(R)_2$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^b$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴- Z^a -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴- Z^a -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴- Z^a -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴- Z^a -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-(Z^c=Z^c)_m-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된

된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-(Z^C=Z^C)_m-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-(Z^C=Z^C)_m-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-Z^C$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-Z^C$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시 또는 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민이고;

[0094] 상기 Z^a 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ 이고;

[0095] 상기 Z^b 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-S(O)_2N(R)-(CH_2)_n$ 또는 $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_2-(CH_2)_n$ 이고;

[0096] 상기 Z^c 는 각각 독립적으로 C(R) 또는 N;

[0097] 상기 m은 각각 독립적으로 0, 1 또는 2 일 수 있다.

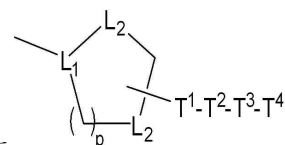
[0098] 본 발명에 있어서, 상기 R_g 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭비방향족고리일 수 있다.

[0099] 본 발명에 있어서, 상기 R_j 는 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -헤테로아릴일 수 있다.

[0100] 본 발명에 있어서, 상기 R_j 는 $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비방향족 고리일 수 있다.

[0101] 본 발명에 있어서, 상기 R_w 는 수소, 할로젠, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-NO_2$, $-(CH_2)_n-C(O)OH$, $-(CH_2)_n-C(O)H$, $-(CH_2)_n-OH$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n-C(O)$ -헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 아민 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭비방향족고리일 수 있다.

[0102] 본 발명에 있어서, 상기 R_m , R_q 및 R_z 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-T^1-T^2-T^3-T^4$ 또는



는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, $-T^1-T^2-T^3-T^4$ 또는 이고;

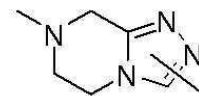
[0103] 상기 T^1 각각은 독립적으로 공유결합, $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S(O)_p-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-OC(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S(O)_pN(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-N(R)S(O)_p-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-OC(O)N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-N(R)-(CH_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(C(R)_2)_n-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)-(C(R)_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-O-(C(R)_2)_n-O-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-N(R)C(O)-(CH_2)_n-O$ -, $-(CH_2)_n-C(O)N(R)-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S(O)_pN(R)-C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(R)_2-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-C(R)_2-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-C(R)_2-C(O)N(R)-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-S-C(R)_2-N(R)C(O)-(CH_2)_n$ -, 또는 $-(CH_2)_n$ -아릴- $-(CH_2)_n-N(R)C(O)N(R)-(CH_2)_n$ -;

[0104] 상기 T^2 각각은 독립적으로 공유결합, $-(Z^C=Z^C)_m-(CH_2)_n$ -, 또는 할로젠, 알킬, $-C(O)OH$, $-C(O)H$, $-CN$, $-NO_2$,

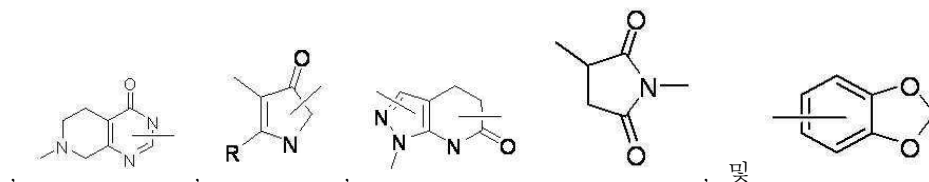
-OH 로 치환되거나 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -시클로알킬- $(CH_2)_n$ - 또는 치환된 또는 비치환된 아미노 및 치환된 또는 비치환된 페닐;

[0105]

상기 T³ 각각은 독립적으로 공유결합, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 비-방향족 고리, 퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐을 비롯한 각각의 고리에 6원자를 가지는 치환된 또는 비치환된 질소 함유 헤테로시클을 포함하는 바이시클릭 방향족, 방향족 고리가 다섯개의 원자를 가지거나, 이미다조피리미디닐, 이미다조이미다졸릴, 이미다조티아졸릴, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조이속사졸릴 및 벤조티아졸릴을 비롯한 여섯 원자를 가지는 다른 방향족 고리들이 있는 질소 함유 헤테로시클 치환된 또는 비치환된 바이시클릭 방향족, 또는 퓨라닐, 페닐, 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 테트라히드로퓨라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드라트리아졸로피라지닐, 테트라히드로피리도피리미딘온, 티아졸릴, 벤조퓨라닐, 2,3-디히드로벤조퓨라닐, 인돌일, 이소옥사졸릴, 테트라히드로피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피롤로피리디닐, H-피리디논, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 이미다조



피리디닐, 벤조이소티아졸릴, 피리미도-옥사졸릴, 피리미도-티아졸릴, 티에닐, 이미다졸릴,



치환 또는 비치환된 방향 또는 비방향족 고리;

[0106]

상기 T⁴ 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, $-(CH_2)_n$ -CN, $-(CH_2)_n$ -NO₂, $-(CH_2)_n$ -C(O)OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)H, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CH_2)_n$ -C(O)-N(R)₂, 치환된 또는 비치환된 알킬, 할로젠 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 단일 또는 다중치환된 또는 비치환된 아릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라졸릴, 퓨라닐, 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 이소옥사졸릴 을 비롯한 단일 또는 다중치환된 또는 비치환된 방향족 또는 비-방향족 고리, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -알콕시, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -O-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -O-알케닐, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -N(R)-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -N(R)- $(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -C(O)O-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -C(O)O- $(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -OC(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -OC(O)- $(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -C(O)-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -C(O)- $(CH_2)_n$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -알킬, 치환된 또는 비치환된 $-Z^a$ -아릴, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -S-알킬, 치환된 또는 비치환된 $-(CH_2)_n$ -S- $(CH_2)_n$ -아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노;

[0107]

상기 L₁ 는 C(R) 또는 N;

[0108]

상기 L₂ 각각은 독립적으로 C=O, C=S, N, O, S, S(O)_p, CHOR_L, C(R_L)_p, 또는 N(R_L)이고, 여기서 R_L 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노;

[0109]

상기 p 각각은 독립적으로 1 또는 2일 수 있다.

[0110]

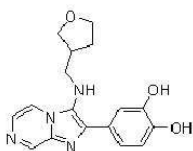
본 발명에 있어서, 상기 화합물은 4-(3-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)벤젠-1,2-디올, N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, N-(1-(3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-3-메틸부틸)시클로프로판카복사미드, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, N-(4-에톡시벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 4,6-디메틸-N-((1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, (E)-N-(3-(퓨란-2-일)알릴)-6-메틸-4-(트리

플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)에탄온, 1-(3-시클로프로필-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)-4-(1H-인돌-3-일)부탄-1-온, 1-(2-(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(3-메톡시페닐)에탄온, (4,6-디메틸-3-((5-메틸퓨란-2-일)메틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)(이속사졸-5-일)메탄온, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복사미드, N-시클로헥틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드, 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미도)아세테이트, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐옥시)에틸)피페리딘-4-카복사미드, N-(4-플루오로벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 6-메틸-N-(피리딘-2-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 메틸 2-(3-((2-메틸-4-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메틸)-1H-인돌-1-일)아세테이트, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, 1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-카복사미드, N-(2-(5-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)에틸)피콜린아미드, 3-(1-(2-에톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, N-(4-((6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)페닐)아세트아미드, N-(2-메톡시에틸)-2,5-디메틸-3-p-톨틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민, N-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-N-(2-에톡시페닐)아세트아미드, 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-1-(4-메틸피페리딘-1-일)에탄온, 1-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2,5-디메톡시페닐)에탄온, 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)부틸)아세트아미드, N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복사미드, 또는 1-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2-플루오로페닐)에탄온 일 수 있다.

[0111] 본 발명에 있어서, 바람직하게는, 상기 화합물은 N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복사미드, N-시클로헥틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드, 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미도)아세테이트, 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐옥시)에틸)피페리딘-4-카복사미드, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드 또는 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복사미드일 수 있으며, 더욱 바람직하게는, 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민, 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온, 또는 N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복사미드일 수 있다.

[0112] 본 발명에 있어서, 상기 화합물은 구체적으로, 다음의 실시예에 따른 화합물일 수 있다.

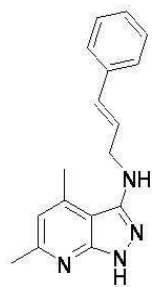
[0113] 실시예 1 (화합물 39) : 4-(3-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)벤젠-1,2-디올



[0114]

[0115]

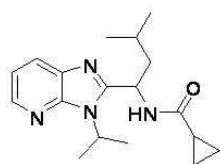
[0116] 실시예 2 (화합물 41) : N-시나밀-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0117]

[0118]

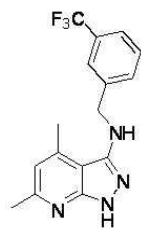
[0119] 실시예 3 (화합물 42) : N-(1-(3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-3-메틸부틸)시클로프로판카복사미드



[0120]

[0121]

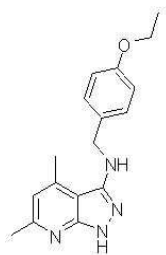
[0122] 실시예 4 (화합물 45) : 4,6-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0123]

[0124]

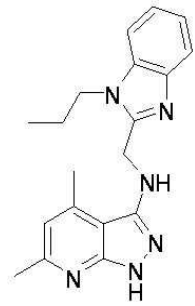
[0125] 실시예 5 (화합물 50) : N-(4-에톡시벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0126]

[0127]

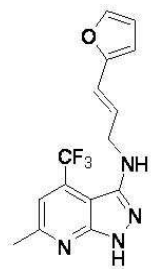
[0128] 실시예 6 (화합물 52) : 4,6-디메틸-N-((1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0129]

[0130]

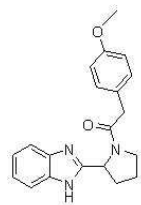
[0131] 실시예 7 (화합물 55) : (E)-N-(3-(퓨란-2-일)알릴)-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0132]

[0133]

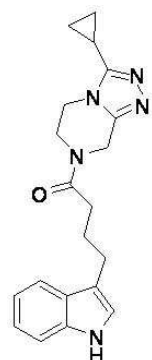
[0134] 실시예 8 (화합물 57) : 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)-2-(4-메톡시페닐)에탄온



[0135]

[0136]

[0137] 실시예 9 (화합물 59) : 1-(3-시클로프로필-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)-4-(1H-인돌-3-일)부탄-1-온



[0138]

[0139]

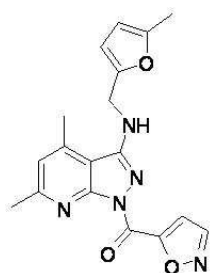
[0140] 실시예 10 (화합물 71) : 1-(2-(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(3-메톡시페닐)에탄온



[0141]

[0142]

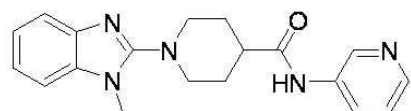
[0143] 실시예 11 (화합물 72) : (4,6-디메틸-3-((5-메틸퓨란-2-일)메틸아미노)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)(이속사졸-5-일)메탄온



[0144]

[0145]

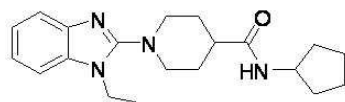
[0146] 실시예 12 (화합물 78) : 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일)피페리딘-4-카복스아미드



[0147]

[0148]

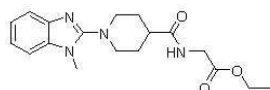
[0149] 실시예 13 (화합물 80) : N-시클로펜틸-1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드



[0150]

[0151]

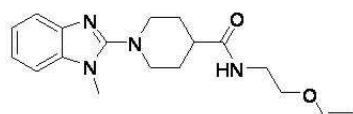
[0152] 실시예 14 (화합물 81) : 에틸 2-(1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미도)아세테이트



[0153]

[0154]

[0155] 실시예 15 (화합물 82) : 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(비닐옥시)에틸)피페리딘-4-카복스아미드



[0156]

[0157]

[0158] 실시예 16 (화합물 86) : N-(4-플루오로벤질)-4,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0159]

[0160]

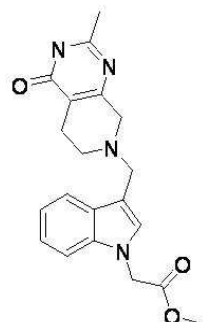
[0161] 실시예 17 (화합물 87) : 6-메틸-N-(피리딘-2-일메틸)-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0162]

[0163]

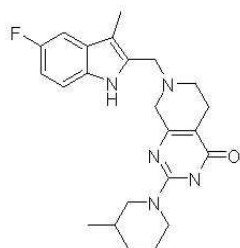
[0164] 실시예 18 (화합물 94) : 메틸 2-(3-((2-메틸-4-옥소-3,4,5,6-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메틸)-1H-인돌-1-일)아세테이트



[0165]

[0166]

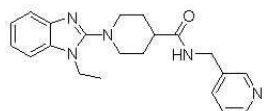
[0167] 실시예 19 (화합물 95) : 7-((5-플루오로-3-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-2-(3-메틸피페리딘-1-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온



[0168]

[0169]

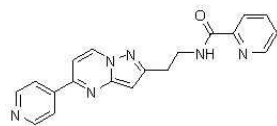
[0170] 실시예 20 (화합물 125) : 1-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-카복스아미드



[0171]

[0172]

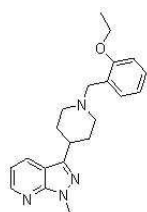
[0173] 실시예 21 (화합물 126) : N-(2-(5-(피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-2-일)에틸)피롤린아미드



[0174]

[0175]

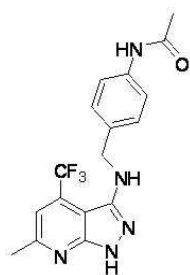
[0176] 실시예 22 (화합물 128) : 3-(1-(2-에톡시벤질)피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



[0177]

[0178]

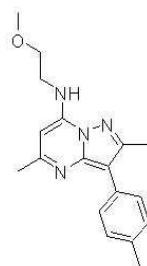
[0179] 실시예 23 (화합물 137) : N-(4-((6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일아미노)메틸)페닐)아세트아미드



[0180]

[0181]

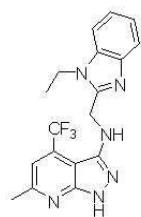
[0182] 실시예 24 (화합물 138) : N-(2-메톡시에틸)-2,5-디메틸-3-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민



[0183]

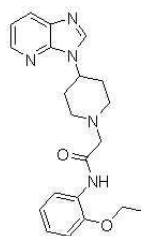
[0184]

[0185] 실시예 25 (화합물 139) : N-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-6-메틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



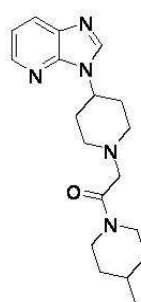
[0186]

[0187] 실시예 26 (화합물 140) : 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-N-(2-에톡시페닐)아세트아미드



[0188]

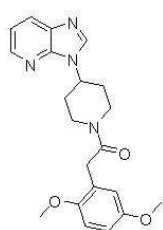
[0189] 실시예 27 (화합물 141) : 2-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-1-(4-메틸피페리딘-1-일)에탄온



[0190]

[0191]

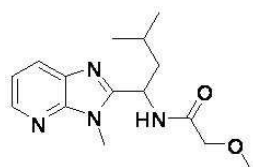
[0192] 실시예 28 (화합물 142) : 1-(4-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2,5-디메톡시페닐)에탄온



[0193]

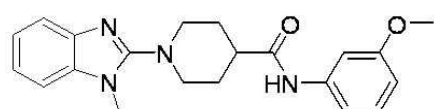
[0194]

[0195] 실시예 29 (화합물 145) : 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)부틸)아세트아미드



[0196]

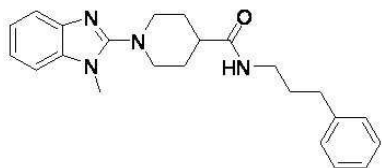
[0197] 실시예 30 (화합물 147) : N-(3-메톡시페닐)-1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-카복스아미드



[0198]

[0199]

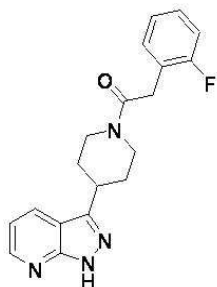
[0200] 실시예 31 (화합물 149) : 1-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(3-페닐프로필)피페리딘-4-카복사미드



[0201]

[0202]

[0203] 실시예 32 (화합물 152) : 1-(4-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-일)-2-(2-플루오로페닐)에탄온



[0204]

[0205]

[0206] 본 발명에 따른 상기 화합물들은 LeadQuest사, Asinex사 등 상용화된 화합물 라이브러리 판매회사로부터 입수가 가능하거나, 알려진 합성 방법을 통해 화합물 합성이 가능하다.

[0207] 본 발명에서는 상기 화합물들이 Axin과 경쟁적으로 GSK3에 결합함으로써 GSK3의 nuclear export function을 억제하는 것을 확인하였다. 즉, 본 발명에 따른 화합물들은 Axin과의 결합에 의해 세포핵에서 세포질의 GSK3 이동을 억제하고, 이를 통해 GSK의 세포내 활성을 촉진하거나, GSK3 농도나 활성 저하를 억제하거나 유지 및 증가시켜 세포핵 내 GSK3 농도 감소에 의해 발생하는 질병의 치료에 유용하다.

[0208] 상기 "세포핵에서 세포질의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환"은, GSK3를 통해 매개된 질병, 예를 들어 암, 당뇨병, C형 니이만-픽병(Niemann Pick's disease type C), 양극성 장애(특히 조울증), 알츠하이머병, FTDP-17(파킨슨병과 관련된 전두측두성 치매), 피질-기저 퇴행(cortico-basal degeneration), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 다발성전신위축증(Multiple system atrophy), 피크병(Pick's disease), 권투선수치매(dementia Pugilistica), 에이즈관련 치매(AIDS associated dementia), 치매, 뇌졸중(stroke), 괄형 파킨슨-치매 증후군(Guam parkinsonism-dementia complex), 뇌염후 파킨슨 증후군(postencephalic Parkinsonism), 전두엽 퇴행(frontal lobe degeneration), 은친화성 입자 질환(argyrophilic grains disease), 우울장애(depression), 정신분열증(Schizophrenia), 헌팅턴병(Huntington's disease), 근육긴장성 이영양증(myotonic dystrophy), 아급성경화범뇌염(subacute sclerotic panencephalitis), 프리온 질병(prion disease), 다운증후군, 알러지나 천식, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 동맥경화증, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)과 같은 염증성 질환, 대머리 등의 피부질환, 동통 중 특히 신경병증성 동통, 골관절염, 백혈구감소증 등이 있으며, 본 발명에 따른 화합물은 이러한 GSK3의 세포핵에서 세포질의 이동을 억제함으로써, GSK 기능이 억제되어 상기 질환을 예방 및 치료하는데 유용할 수 있다. 또한 정자운동을 억제하는데 사용될 수 있으며, 따라서 남성 피임제로서 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 암의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0209] 상술한 약리학적 특성의 관점에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 또는 이성질체는 의약으로서 사용될 수 있다. 특히, 본 화합물은 세포핵에서 세포질의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환을 치료하거나 예방하기 위한 의약을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0210] 따라서, 본 발명은 다른 관점에서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물 또는 이성질체를 유효성분으로 함유하는 암 세포의 성장 또는 전이 억제용 약학적 조성물과 면역 질환 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 조성물은 상기 화합물 39, 41, 42, 45, 50, 52, 55, 57, 59, 71, 72, 78, 80 내지 82, 86, 87, 94, 95, 125, 126, 128, 137 내지 142, 145, 147, 149, 152를 함유할 수 있

다.

- [0211] 본 발명에 따른 화합물은 Wnt 신호 전달에 의해 촉진되는 암 세포의 전이뿐만 아니라 류마티스성 관절염과 같은 자가면역, 퇴행성 질환의 발생과 진행을 억제하는데 유용하게 사용할 수 있다.
- [0212] 본 발명에 따른 화합물은 그 자체를 사용하거나 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 금속 복합체, 예를 들어, 아연, 철 등과 같은 염의 형태로 사용할 수 있다. 보다 구체적으로, 산부가염은 염화수소, 브롬화수소, 황산염, 인산염, 말레산염, 아세트염, 시트로산염, 벤조산염, 숙신산염, 말린산염, 아스코르브산염 및 타르탈산염으로 구성된 군에서 선택된 것을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0213] 본 발명에 따른 화합물을 유효성분으로 함유하는, 다시말해, 치료 유효량 또는 예방 유효량 함유하는, 약학 조성물은 통상적인 투여방법, 투여형태 및 치료목적에 따라 상기 유효성분을 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 매트릭스인 담체와 함께 혼합하여 희석하거나, 용기 형태의 담체 내에 봉입시키는 것이 바람직하다. 또한, 다른 골 결함 치료에 유익한 다른 약제와 배합하여 사용할 수 있다. 이때, 목적하는 pH, 등장성, 안정성 등을 갖는 생리적으로 수용 가능한 단백질 조성물의 제법은 본 발명의 분야에서 따르는 통상적인 기술범위 내에 있는 것을 사용할 수 있다. 본 발명에서 상기 매트릭스는 생물접합성, 생물분해성, 기계적 특성, 미용적 외관 및 접착 특성에 따라 황산칼슘, 트리칼슘포스페이트, 하이드록시아파타이트, 폴리락트산, 포틸무수물과 같은 생물 분해성 및 화학적 물질이나; 뼈 또는 피부 콜라겐, 기타 순수 단백질 또는 세포의 매트릭스 성분과 같은 생물 분해성 및 생물학적 물질; 소결된 히드록시아파타이트, 바이오글래스, 알루미네이트 또는 기타 세라믹과 같은 비-생물 분해성 및 화학성 물질; 폴리락트산, 히드록시아파타이트, 콜라겐 및 트리칼슘포스페이트와 같은 상술한 물질의 배합물을 사용하는 것이 바람직하다. 하지만, 상기 담체로 본 발명이 제한되는 것은 아니다.
- [0214] 본 발명에서 부형제는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 소르비톨, 만니톨, 갈슘 실리케이이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone), 마그네슘 스타아레이트, 물, 메틸하이드록시벤조에이트 (methylhydroxybenzoate), 프로필하이드록시벤조에이트 (propylhydroxybenzoate), 탈크 (talc), 광물유 등을 사용할 수 있다.
- [0215] 암을 예방 또는 치료하는데 의약으로서 사용될 경우, 화학식 I의 화합물은 암을 치료하는데 사용되는 다른 통상의 약물, 예컨대 백금 배위 화합물, 예를 들어 시스플라틴 또는 카보플라틴; 탁산 화합물, 예를 들어 파클리탁셀 또는 독세탁셀; 캄프토테신 화합물, 예를 들어 이리노테칸 또는 토포테칸; 항-종양 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 비노렐빈; 항-종양 뉴클레오시드 유도체, 예를 들어 5-플루오로우라실, 겐시타빈 또는 카페시타빈; 질소 머스타드 또는 니트로소우레아 알킬화제, 예를 들어 시클로포스파미드, 클로람부실, 카무스틴 또는 로무스틴; 항-종양 안트라시클린 유도체, 예를 들어 다우노루비신, 독소루비신 또는 이다루비신; HER2 항체, 예를 들어 트라스트주마브; 및 항-종양 포도필로톡신 유도체, 예를 들어 에토포시드 또는 테니포시드; 및 에스트로겐 수용체 길항제 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제를 포함한 항에스트로겐 제제, 바람직하게는 타모キシ펜 또는 별도로 토레미펜, 드롤록시펜, 파슬로렉스 및 알록시펜; 아로마타제 억제제, 예를 들어 엑세메스탄, 아나스트로졸, 레트라졸 및 보로졸; 분화 제제(differentiating agent), 예를 들어 레티노이드, 비타민 D 및 DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 아자사이티딘; 키나제 억제제, 예를 들어 플라보페리돌 및 이마티니브 메실레이트 또는 파르네실트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 R115777과 배합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 암을 예방 또는 치료할 수 있는 또 다른 제제의 배합물에 관한 것이다. 상기 배합물은 의약으로서 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 암의 예방 또는 치료에 동시에, 분리하여 또는 연속적으로 사용하기 위한 배합 제제로서 (a) 화학식 I 및 (b) 암을 예방 또는 치료할 수 있는 또 다른 제제를 함유하는 제품에 관한 것이다. 상이한 약물이 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 단일 제제로 배합될 수 있다.
- [0216] 염증성 질환을 예방 또는 치료하는데 의약으로서 사용될 경우, 화학식 I의 화합물은 염증성 질환을 치료하는데 사용되는 다른 통상의 약물, 예컨대 스테로이드, 시클로옥시게나제-2 억제제, 비스테로이드성-항-염증성 약물, TNF- α 항체, 예를 들어 아세틸 살리실산, 부펙사맥, 디클로페낙 포타슘, 숄린다, 디클로페낙 소듐, 케토롤라트로메타몰, 톨메틴, 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 소듐, 트리아프로펜산, 플루비프로펜, 메페나믹산, 니플루미닉산, 메클로페나메이트, 인도메타신, 프로글루메타신, 케토프로펜, 나부메톤, 파라세타몰, 피록시감, 테낙시감, 니메술리드, 페닐부타존, 트라마돌, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베 타메타손, 베클라메타손, 부데소니드, 플루티카손, 모메타손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 셀레콕시브, 로페콕
- [0217] 시브, 인플릭시마브, 레플루노미드, 에타네르셉, CPH 82, 메토타렉세이트, 설파살라진과 배합하여 사용될 수 있

다.

[0218] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체 및 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 또 다른 제제의 배합물에 관한 것이다. 상기 배합물은 의약으로서 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 염증성 질환을 예방 또는 치료에 동시에, 분리하여 또는 연속으로 사용하기 위한 배합 제제로서 (a) 화학식 I의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 또는 이성질체의 화합물 및 (b) 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 또 다른 제제를 함유하는 제품에 관한 것이다. 상이한 약물이 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 단일 제제로 배합될 수 있다.

[0219] 본 발명은 또 다른 관점에서, 세포핵에서 세포질로의 GSK3 이동에 의해 발생하는 질환으로 고통받고 있는 인간을 포함한 포유동물을 치료 또는 예방하는 방법, 더욱 특히는 암, 관절염을 비롯한 면역질환, 알츠하이머병, 당뇨병, 특히 2형 당뇨병, 또는 양극성 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 또는 이성질체를 인간을 포함한 포유 동물에 투여하는 것을 포함한다.

[0220] 한편, 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 약학 조성물은 다양한 제형으로 제조할 수 있으며, 치료 효과를 기대하는 부위에 주입하기 위해 점성형으로 주사되거나 캡슐화하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 조성물의 투여량은 사용되는 부형제나 매트릭스 등의 담체 종류, 환자의 치료 부위, 환자의 나이, 성별 및 다이어트, 감염의심도, 투여시간 및 기타 임상적 요인을 고려하여 조절될 수 있기 때문에 한정되지 않으나, 통상적으로 공지된 유효량은 체중을 고려하여 적정량을 연속적 또는 나누어 투여하고, 치료 효과를 관찰하며 추가 투여를 결정할 수 있다.

[0221] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예에는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0222] 실험예 1: 본 발명에 따른 화합물들에 대한 Axin2와 GSK3β의 in vitro 결합 억제 효과 확인

[0223] 본 발명에 따른 실시예 화합물들 중 상기 화합물 41, 45, 78, 80, 81, 82, 95, 147 및 149에 대하여 Axin2와 GSK3β의 *in vitro* 결합 억제 효과를 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0224] (1) Axin2 과발현 세포의 제작

[0225] Axin2 발현벡터인 pcDNA3.1-Axin2-His 발현벡터를 얻기 위해, Axin2-His cDNA는 A549세포에서 PCR로 증폭하여 얻었고, pcDNA3.1-hyg(+) (invitrogen) 벡터의 HindIII와 BamHI 부위에 증폭된 Axin2-His cDNA를 넣어 제작하여, *E. coli* DH5a에서 증폭하여 pcDNA3.1-Axin2-His 발현벡터를 얻었다.

[0226] MCF7 세포(American Tyle of Cell Culture, ATCC HTB-26)에 episomal Axin2-His 발현벡터인 pcDNA3.1-Axin2-His 발현벡터를 형질감염(transfection)시킨 후에, 200 μg/ml의 하이그로마이신(hygromycin)을 처리하여 Axin2-His 과발현 세포를 수득하였다.

[0227] (2) 면역침전법(Imunoprecipitation)

[0228] 상기 얻어진 Axin2-His 과발현 세포에 Triton X-100 lysis buffer를 첨가하여 세포 용해물을 얻었다. Ni-NTA bead를 중화시키기 위하여 비드(bead) 20μl에 1000μl의 Triton X-100 lysis buffer를 첨가하고, 2000rpm에서 1분 동안 침전시키는 작업을 3회 반복하였다. 중화된 bead에 상기 세포 용해물과 본 발명에 따른 화합물들 중 화합물 41, 45, 78, 80, 81, 82, 95, 147 및 149 (Asinex사에서 입수)을 각각 10μM을 넣고, Triton X-100 lysis buffer로 전체 부피를 1000μl로 맞추었다. 4℃에서 5시간 동안 흔들어 준 후, 2000rpm에서 1분 동안 침전시켰다. 1000μl의 Triton X-100 lysis buffer를 첨가하여 2번 세척한 후, 1000μl의 1x TBS로 2번 세척하였다. 비드에 500mM 이미다졸(imidazole)이 포함된 2x 샘플 버퍼(50mM Tris-HCl, pH6.8, 4% SDS, 25% glycerol, 14.1mM 2-mercaptoetanol, 0.1% bromophenol blue) 20μl를 첨가한 후, 이를 끓여서 10μl를 SDS-PAGE 젤에 로딩

하였다.

[0229] (3) 면역블롯팅(immunoblot analysis)

[0230] 상기 각각의 화합물 처리에 따른 Axin2와 GSK3 β 의 *in vitro* 결합 효과 억제 여부를 확인하기 위하여, GSK3 β 발현을 면역블롯팅을 이용하여 조사하였다.

[0231] 상기 면역침전법 수행 후, 니트로셀룰로오스 막(Pall Corp., NY)에 트랜스퍼하고, 이 막을 5% fat-free dry milk에서 1시간 동안 blocking한 후에 일차 항체를 넣어 3시간 동안 반응시켰다. 일차항체로는, anti-conductin(Sigma)와 anti-GSK3 β (BD Bioscience)를 사용였고, 단백질 발현 정도는 단백질 발현 정도는 horseradish peroxidase (HRP)-conjugate된 이차항체와 enhanced chemiluminescence (ECL) detection kit (Intron, Korea)를 사용하여 x-ray 필름에 감광하여 관찰하였다.

[0232] 상기 실험과정에 나타난 것처럼, Axin2를 과발현시킨 세포 내에서 Axin2와 GSK3 β 가 결합된 용해물을 Ni-NTA bead에 결합시킨 다음, Axin2에 대하여 면역침전법을 시행하고, Axin2와 결합한 GSK3 β 정도를 면역블롯팅으로 확인하였다.

[0233] 그 결과, 표 1 및 도 4에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 처리에 의해 GSK3 β 의 발현이 억제된 것은, 화합물에 의해 Axin2와 GSK3 β 의 결합이 억제된 것으로 나타났다. 도 4에서, CTL은 대조군이고, 화합물 41, 45, 78, 80, 81, 82, 95, 147 및 149 모두가 활성을 나타냈으며, 그 중 활성이 특히 강한 것은 화합물 45, 95, 147 이었다.

표 1

| 실시예 | 화합물 No. | 생물학적 활성 |
|-----|---------|---------|
| 2 | 41 | + |
| 4 | 45 | +++ |
| 12 | 78 | + |
| 13 | 80 | + |
| 14 | 81 | + |
| 15 | 82 | + |
| 19 | 95 | +++ |
| 30 | 147 | +++ |
| 31 | 149 | + |

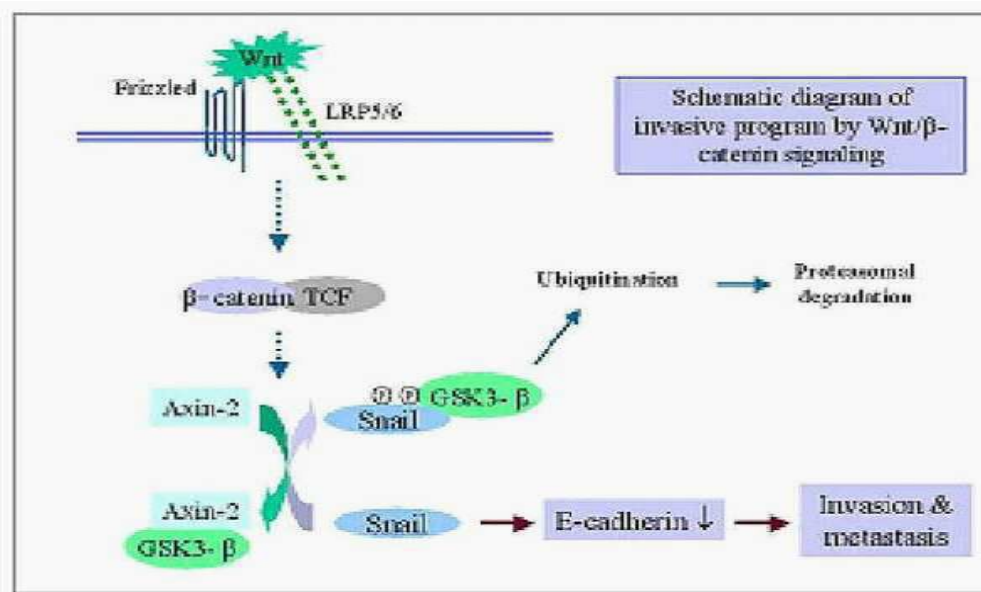
[0235] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

부호의 설명

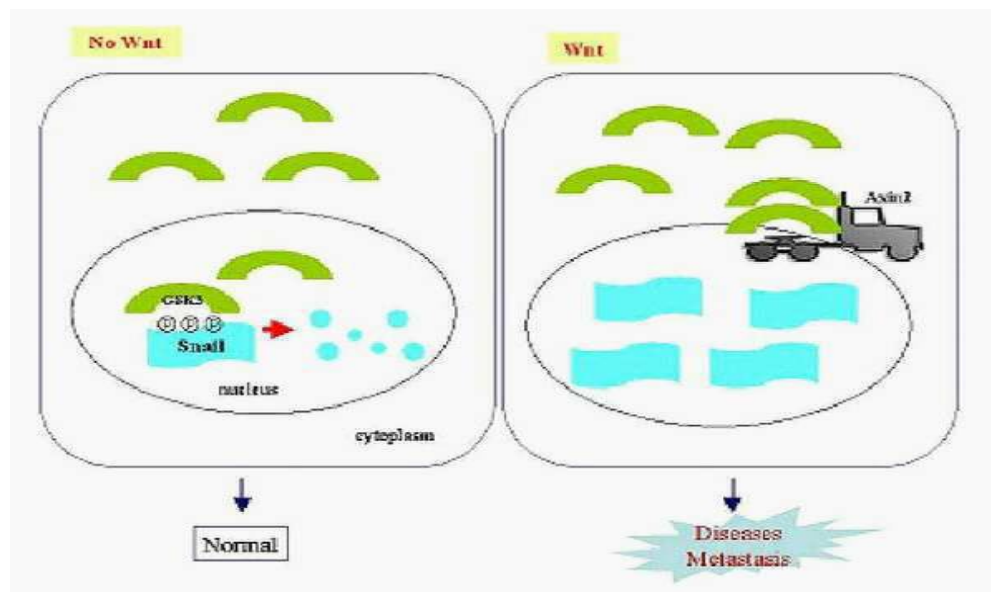
[0236] 부호 없음

도면

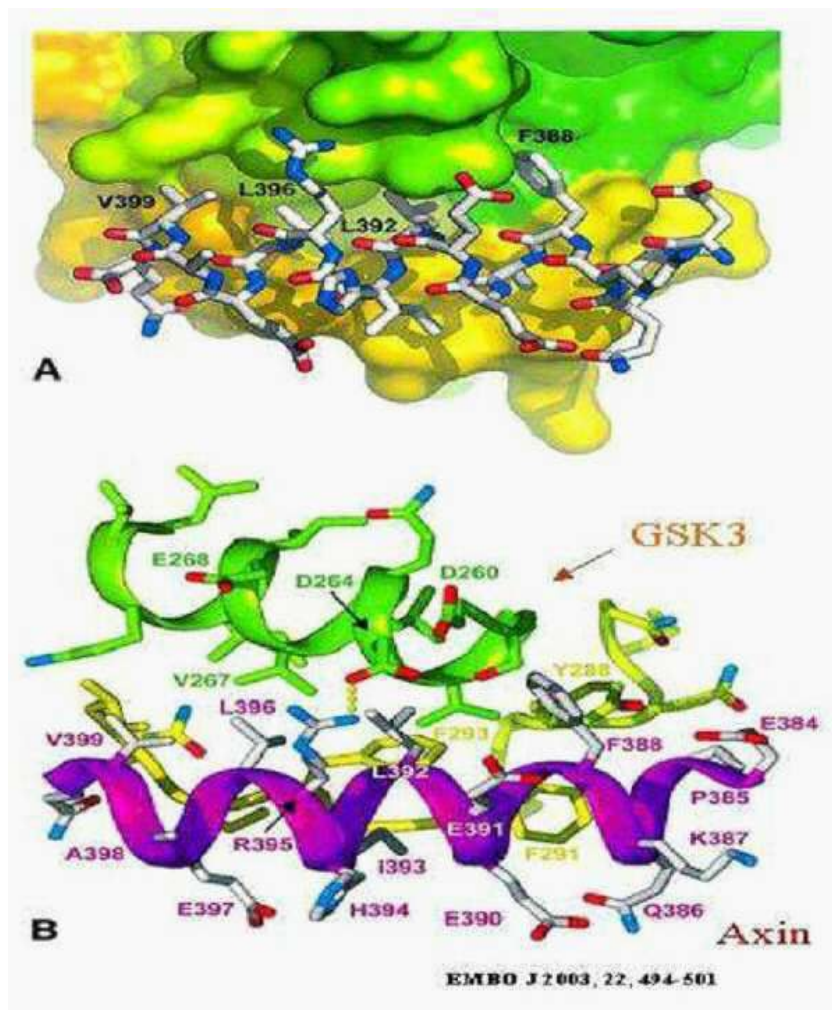
도면1



도면2



도면3



도면4

