

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

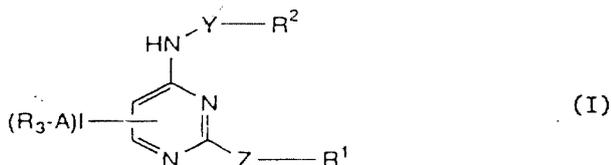
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 403/14	(45) 공고일자 1999년06월 15일
	(11) 등록번호 10-0204433
	(24) 등록일자 1999년03월29일
(21) 출원번호 10-1994-0021017	(65) 공개번호 특1995-0005825
(22) 출원일자 1994년08월25일	(43) 공개일자 1995년03월20일
(30) 우선권주장 8/111.906 1993년08월26일 미국(US)	
(73) 특허권자 오노 야쿠형 고교 가부시킴가이샤	우에노 도시오
(72) 발명자 이성재	일본국 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마치 2 조메 1반 5고
	미합중국 펜실베이니아 클락스 서미트 처치 스트리트 106 고니시 요시타카
	일본국 오사카후 미시마군 시마모토초 사쿠라이 3조메 1반 1고 오노야쿠형 고교 가부시킴가이샤 미나세소고겐 큐쇼나이
	오레스트 타라스 마시나
	미합중국 펜실베이니아 클락스 서미트 애플우드 에이커스409 곤도 기겐
	일본국 오사카후 미시마군시 마모토초 사쿠라이 3조메 1반 1고 오노야쿠형고 교 가부시킴가이샤 미나세소고겐 큐쇼나이
	유 덩웨이 팀
	미합중국 펜실베이니아 이스턴 프로스트 할로우 로오드 210 타마라 앤 미스코우스키
(74) 대리인	미합중국 펜실베이니아 클락스 서미트 그린우드애비뉴 509 나영환, 이상섭

심사관 : 류종훈

(54) 4-아미노피리미딘 유도체

요약

본 발명은 cGMP-PDE, 또는 TXA₂ 합성효소에 억제효과를 지닌 하기 일반식(I)의 4-아미노피리미딘 및 이것의 약학적 산 부가염, 약학적 허용염에 관한 것이다.



상기 식중, A는 결합, C₁₋₄알킬렌 또는 C₁₋₄옥시알킬렌이고; Y는 결합, C₁₋₄알킬렌, C₁₋₄알킬렌옥시, C₁₋₄알콕시페닐렌 또는 페닐((C₁₋₄)알킬렌)이고; Z는 결합 또는 비닐렌이고; R¹는 1 또는 2개의 질소원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리이고; R²는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1 또는 2개의 산소원자 또는 1개의 황원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리, (ii) C₄₋₁₅ 카르보시클릭 고리, (iii) C₁₋₄ 알콕시, (iv) 히드록시(C₁₋₄ 알콕시), 또는 (v) 히드록시이고; R⁵는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1개의 산소원자, 1개의 황원자, 또는 1개의 질소원자와 1개의 황원자를 포함하는 4 내지 15원의 헤테로시클릭 고리, (ii) C₄₋₁₅ 카르보시클릭 고리, (iii) 일반식 CH₂=CH(X)- (식중, X는 할로겐임), (iv) 수소이고; l는 1 또는 2이며; 단, 이때 일부 화합물들은 제외된다.

명세서

[발명의 명칭]

4-아미노피리미딘 유도체

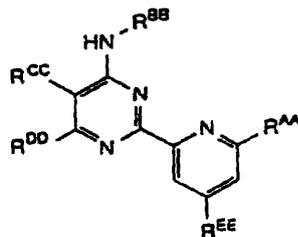
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 4-아미노피리미딘 유도체에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (i) 하기 일반식 (I)의 4-아미노피리미딘 유도체 및 이것의 약학적 허용 산부가염 및 약학적 허용염, (ii) 이것의 제조방

법, (iii) 이들을 함유하는 고리형 구아노신 3', 5'-모노포스페이트 포스포디에스테라제의 억제제 또는 트롬복산 A₂합성효소의 억제제, 및 (iv)일반식(I)의 화합물, 이것의 약학적 허용 산부가염 및 약학적 허용 염을 치료할 환자에게 유효량 투여하여 사람을 비롯한 포유동물을 예방 및 치료하는 방법에 관한 것이다.

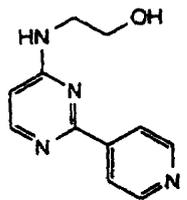


상기 식 중, A는 결합, C₁₋₄ 알킬렌 또는 C₁₋₄ 옥시알킬렌이고; Y는 결합, C₁₋₄ 알킬렌, C₁₋₄ 알킬렌옥시, C₁₋₄ 알콕시페닐렌 또는 페닐(C₁₋₄) 알킬렌이고; Z는 결합 또는 비닐렌이고; R¹는 1 또는 2개의 질소원자를 포함하는 4-15 원의 헤테로시클릭 고리이고 ; R²는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1 또는 2개의 산소원자 또는 1개의 황원자를 포함하는 4 내지 15 원의 헤테로시클릭 고리, (ii) C₄-C₁₅의 카르보시클릭 고리, (iii) C₁₋₄ 알콕시, (iv) 히드록시(C₁₋₄ 알콕시) 또는 (v) 히드록시이고, R³는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1개의 산소원자, 1개의 황원자, 또는 1개의 질소원자와 1개의 황원자를 포함하는 4 내지 15원의 헤테로시클릭 고리, (ii) C₄-C₁₅의 카르보시클릭 고리, (iii) 일반식 CH₂=CH(X)-[식 중, X는 할로겐임]의 기, iv) 수소이고, I는 1 또는 2로서, R¹로 표시된 고리는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있고, R²로 표시된 고리는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 일반식 -COOR¹⁰의 기중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는데, 이때 R¹⁰는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고, R³로 표시된 고리는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노, 에틸닐 또는 일반식 -SONR⁷R⁸의 기중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는데, 이때, R⁷ 및 R⁸는 각각 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이며, Y가 결합일 때, R²는 히드록시이외의 것이고, Z가 비닐렌일 때 R¹는 질소 원자를 통해 결합



되지 않으며, 이때, 상기 화합물 중 식 n-프로필이고, R^{BB}가 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-히드록시에틸, 메톡시에틸, 2-(1-피페리디닐)에틸이거나, 또는 메틸, 메톡시, 클로로, 니트로, 트리플루오로 메틸중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는 페닐 또는 벤질이고, R^{CC}는 수소 또는 메틸이고, R^{DD}가 메틸 또는 n-프로필, 이소프로필 또는 벤질이고, R^{EE}는 수소

(식 중, R^{AA}는 메틸 또는



또는 메틸임]의 화합물과, 의 화합물은 제외된다.

시클릭 구아노신 3', 5'-모노포스페이트(이하에서는 cGMP로 약칭됨)는 1963년에 D.F. 애쉬만에 의해 쥐의 소변에서 발견되었다. 지금까지 cGMP는 사람을 비롯한 많은 동물의 조직내에 널리 분포하는 것으로 알려져 왔으며, 이것은 구아닐레이트 고리화 효소의 작용에 의해 구아노신 트리포스페이트(GTP)로부터 생합성된다.

cGMP는 실험을 통해 다양한 생리학적 활성을 지니는 것으로 확인되었다. 예를 들어, cGMP는 심근 및 연근육의 이완을 유도한다. 또한, 뉴런 시냅스의 형성에도 관련이 있고, 세포 증식의 촉진제로서 작용하며 또한 림프구의 증식을 유도한다.

cGMP는 cGMP 포스포디에스테라제(이하에서는 cGMP-PDE로 약칭함)의 작용에 의해 생리학적 불활성 5'-GMP로 대사된다.

따라서, cGMP-PDE 작용의 억제는 cGMP의 대사항진에 의해 유도된 질병(예, 고혈압, 심장쇠약, 심근 경색, 협심증, 동맥경화증, 심장부종, 폐 고혈압, 신부전, 신장부종, 간 부종, 천식, 기관지염, 치매, 면역결핍증)의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 간주된다.

반면, 트롬복산 A₂(이하에서는 TXA₂로 약칭됨)는 1975년 M. 햄버그에 의해 혈소판 중에서 아라키도네이트 캐스케이드의 성분으로 발견되었다. TXA₂는 세포막으로부터 방출된 아라키돈산으로부터 프로스타그란딘 G₂ 및 프로스타그란딘 H₂를 거쳐 생합성된 후 불활성 트롬복산 B₂로 급속히 대사된다. TXA₂는 혈소판 응집을

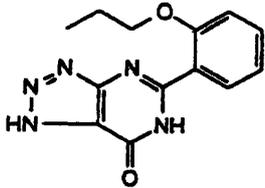
유도하며 연근육, 구체적으로 혈관 근육 및 기관지 근육을 수축시키는 것으로 공지되어 있다. TXA₂ 합성효소는 혈소판내 마이크로솜으로부터 분리하여 정제시킨 것이다.

따라서, TXA₂ 합성효소를 억제시키면 TXA₂의 생합성이 감소되므로, 염증, 고혈압, 혈전증, 동맥경화증, 뇌일혈, 천식, 심근경색, 심장협착증, 심장경색 등의 예방 및/또는 치료에 효과적이다.

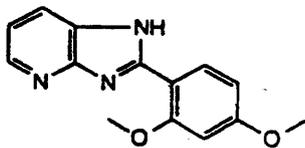
거의 모든 질병이 여러 매카니즘의 복잡한 상호작용에 의해 발생하는 것으로 추정되므로, 여러 매카니즘 중 임의의 하나를 억제하는 것만으로는 질병을 치료하는데 충분치 않다. 질병을 유도하는 매카니즘을 가능한 많이 억제하는 약품이 효과적이면서 이상적인 것으로 취급된다.

특히, cGMP-PDE 및 TXA₂ 합성효소에 모두 억제 활성을 지니는 것이 혈소판 응집에 의해 유도된 질병, 예를 들면 협심증, 심장쇠약, 폐 고혈압 및 다양한 종류의 신장 질환의 예방 및/또는 치료에 매우 유용하다.

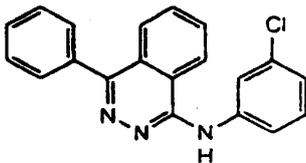
지금까지는, 일부 화합물, 예를 들면 하기 식(A)의 자프리나스트(Zaprinast), 식(B)의 AR-L 57 및 식(C)의 MY-54450이 cGMP-PDE 억제제로서 공지되었다 ;



(A)

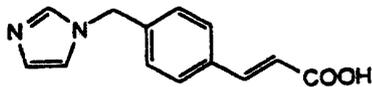


(B)

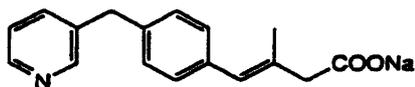


(C)

또한, 일부 TXA₂ 합성효소 억제제, 예를 들어 하기 식(E)의 OKY-046 및 식(F)의 ONO-1581가 공지되어 있다 ;



(E)

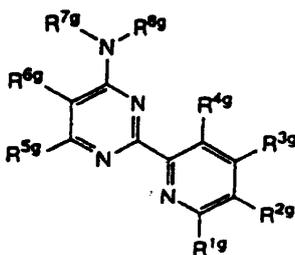


(F)

기본 골격으로서 이미다졸 또는 피리딘 고리를 포함하는 많은 유도체가 제안된 바 있다. 그러나, 상기 이미다졸 고리 및 피리미딘 고리를 모두 가진 TXA₂ 합성효소 억제제는 없는 것으로 밝혀졌다.

반면, 골격으로서 피리미딘 고리를 지닌 화합물은 다수 종이 제안되었는데, 이는 cGMP-PDE 및/또는 TXA₂ 합성효소에 대해 억제활성을 지닌 것으로 공지되어 있다.

반면, 본 발명과 유사한 일부 화합물들이 존재한다. 예를 들어, 유럽특허 제407899호(즉 USP-5250530)에는 살균특성을 지닌 하기 일반식(G)의 4-아미노 피리미딘 및 이것의 산 부가염이 개시되어 있다 :

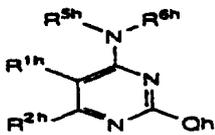


(G)

상기 식 중,

R^{1g} 는 수소, (C_1-C_5) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시- (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬티오- (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_3-C_7) 시클로알킬 및 (C_3-C_7) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬(이 중, 마지막 두 개의 라디칼은, 시클로알킬부의 3부분 이하가 (C_1-C_4) 알킬로 치환될 수 있다), 또는 기 R^{7g}, R^{8g} N- (C_1-C_4) 알킬, 페닐, 페녹시- (C_1-C_4) 알킬, 페닐메르캅토- (C_1-C_4) 알킬, 페닐- (C_1-C_4) 알킬 및 페녹시페녹시 (C_1-C_4) 알킬[이 중 마지막 5개 라디칼은 페닐부의 3부분 이하가 할로겐, 니트로, 시아노 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 치환될 수 있음]이고; R^{2g} , R^{3g} 및 R^{4g} 는 각각 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 페닐로서, 페닐기는 할로겐, 니트로, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 세부분 이하가 치환될 수 있고; R^{5g} 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬(이 중, 마지막 2개 라디칼은 시클로알킬부의 3부분 이하가 (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 알콕시- (C_1-C_4) 알킬로 치환될 수 있음), R^{7g}, R^{8g} N-기, (C_1-C_4) 알킬티오- (C_1-C_4) 알킬, R^{7g}, R^{8g} N- (C_1-C_4) 알킬기, 할로겐, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, 페닐, 페녹시, 페닐- (C_1-C_4) 알킬, 페녹시- (C_1-C_4) 알킬, 페닐메르캅토- (C_1-C_4) 알킬, 페닐메르캅토, 페닐- (C_1-C_4) 알콕시 또는 페닐- (C_1-C_4) 알킬티오 [이 중 마지막 8개 라디칼은 페닐부의 세부분 이하가 할로겐, 니트로, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 치환될 수 있음]이고; R^{6g} 는 수소, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_2-C_6) 알케닐옥시, (C_2-C_6) 알키닐옥시, (C_1-C_4) 알킬티오, 할로겐 또는 페닐로서, 이들 중 페닐기는 할로겐, 니트로, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 세부분 이하가 치환될 수 있거나; 또는 R^{5g} 및 R^{8g} 가 함께 식- $(CH_2)_m$ 의 폴리메틸렌쇄를 형성하고, 이때 m 는 3 내지 4이며; R^{5g} 및 R^{8g} 는 각각 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시- (C_1-C_6) 알킬, 히드록시- (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_4) 알킬티오- (C_1-C_6) 알킬, R^{9g}, R^{10g} N- (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 알케닐, (C_3-C_6) 알키닐, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬(이 중 마지막 2개 라디칼은 시클로알킬부의 세부분 이하가 (C_1-C_4) 알킬로 치환될 수 있음), 또는 포르밀, 페닐 또는 페닐- (C_1-C_4) 알킬[이 중 마지막 2개 라디칼은 페닐부의 3부분 이하가 할로겐, 니트로, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 치환될 수 있음]이거나; 또는 2개 라디칼 R^{7g} 및 R^{8g} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 비치환 또는 4부분 이하가 치환된 5- 내지 7-원의, 포화 또는 불포화된, 1 내지 3개의 동일하거나 다른 이종원자, 바람직하게는 질소, 산소 및/또는 황의 이종원자를 가진 헤테로사이클, 및 치환체 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고; R^{9g} 및 R^{10g} 는 각각 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 알케닐, (C_3-C_6) 알키닐, (C_3-C_6) 알키닐, (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬- (C_1-C_4) 알킬(이 중 마지막 2개 라디칼은 시클로알킬부의 3부분 이하가 (C_1-C_4) 알킬로 치환될 수 있음), 또는 포르밀, 페닐, 페닐- (C_1-C_4) 알킬(이 중 마지막 2개 라디칼은 페닐부의 세부분 이하가 할로겐, 니트로, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알킬티오, (C_1-C_4) 할로알킬 또는 (C_1-C_4) 할로알콕시로 치환될 수 있음)이거나; 또는 R^{9g} 및 R^{10g} 의 2개 라디칼은 이들이 결합된 질소원자와 함께, 1 내지 3개의 동일하거나 다른 이종원자, 바람직하게는 질소, 산소 및/또는 황의 이종원자를 가진 4부분 이하가 치환되거나 또는 비치환된 5- 내지 7-원의, 포화 또는 불포화된 헤테로사이클, 및 치환체 (C_1-C_4) 알킬이다.

미국 특허 제4,018,770호에는, 향-알레르기성 제제로 유용한 하기 일반식(H)의 피리디피리미딘 유도체가 개시되어 있다 ;



(H)

상기 식 중,

Qh는 4,3- 또는 2-피리디닐 또는 하나 또는 두 개의 저급-알킬 치환기를 가진 4,3- 또는 2-피리디닐 또는 이것의 N-옥사이드이고 ;

Q'h는 히드록시, 할로, 히드라지노 또는 아미노이고 ;

R^{1h} 는 수소, 저급-알킬 또는 시아노이고 ;

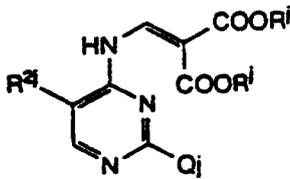
R^{2h} 는 수소, 저급-알킬, 히드록시 또는 할로이고 ;

R^{5h} 는 수소, 저급-알킬, 저급-히드록시 알킬이며 ;

R^{6h} 는 저급-알킬 또는 저급-히드록시알킬이다.

미국 특허 제3,992,380호에는 항균 활성을 지닌 피리도 [2,3-d] 피리미딘 유도체의 중간체로서 유용한 하

기 일반식(J)의 피리미딘 유도체가 개시되어 있다 ;



(J)

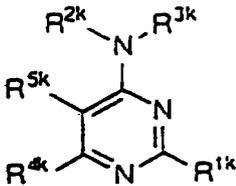
상기 식 중,

Q_j 는 1 또는 2개의 저급알킬 치환체를 가진 4(또는 3-)피리디닐 또는 4(또는 3-) 피리디닐이고 ;

R^{2j} 는 수소 또는 저급알킬이고 ;

R^i 는 저급알킬이다.

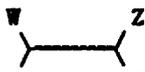
WO 1994/07867호에는, 솔비톨 탈수소화효소의 억제제로서 유용하며, 과당수치를 저하시키는 하기 일반식(K)의 화합물이 개시되어 있다 ;



(K)

상기 식 중,

R^{1k} 는 수소, CF_3 , (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬-SO- (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬-S- (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬-SO₂- (C_1-C_6) 알킬, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 디히드록시 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐- (C_1-C_6) 알킬, 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴, 아릴부가 페닐 및 나프틸 중에서 선택되는 아릴- (C_1-C_6) 알킬, 아릴부가 페닐 및 나프틸 중에서 선택되는 (C_1-C_6) 알코시카르보닐아릴, 아릴- (C_1-C_6) 알킬, 아릴부가 페닐 및 나프틸 중에서 선택되는 아릴- (C_1-C_6) 알콕시, 피리딜, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐 중에서 선택된 헤테로아릴, 헤테로아릴이 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴- (C_1-C_6) 알킬, 또는 헤테로 아릴이 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴- (C_1-C_6) 알콕시이며, 이때 상기 아릴 및 헤테로아릴기, 상기 아릴 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐아릴 및 아릴- (C_1-C_6) 알콕시의 아릴부 및 상기 헤테로아릴- (C_1-C_6) 알킬의 헤테로 아릴부는 각각 클로로, 브로모, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, -S- (C_1-C_6) 알킬, -SO- (C_1-C_6) 알킬, -SO₂- (C_1-C_6) 알킬, 히드록시- (C_1-C_6) 알킬 및 트리플루오로 메틸 중에서 선택된 1 또는 그 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있거나, 또는



R^{1k} 는 일반식 $CH(W)(Z)Q$ 의 기, 또는 일반식 $-CO-R^{6k}$ 의 기, 또는 일반식 $-CH(R^{7k})-O-Y$ 의 기인데, 이 때, 상기 $-----$ 는 임의의 이중 결합을 나타내고, W, Q 및 Z는 각각 수소, (C_1-C_6) 알킬 및 트리플루오로메틸, 페닐, 푸릴, 티아졸릴 및 티에닐 중에서 선택되고, 상기 페닐, 푸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴 및 티에닐은 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 트리플루오로메틸 및 히드록시 중에서 각각 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고,

R^{6k} 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴, 또는 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐 중에서 선택된 헤테로아릴이고,

상기 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 클로로, 브로모, 니트로, 트리플루오로 메틸, (C_1-C_6) 알콕시, -S- (C_1-C_6) 알킬, -SO- (C_1-C_6) 알킬 및 -SO₂- (C_1-C_6) 알킬 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고,

R^{7k} 는 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴, 또는 피리딜, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐 및 퀴놀릴 중에서 선택된 헤테로아릴이고,

상기 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 클로로, 브로모, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, -S- (C_1-C_6) 알킬, -SO- (C_1-C_6) 알킬, -SO₂- (C_1-C_6) 알킬 및 트리플루오로메틸 중에서 선택된 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환체로 임의 치환될 수 있고,

Y는 수소, 벤질, 아세틸, 벤조일, 페닐 및 나프틸 중에서 선택된 아릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴 중에서 선택된 헤테로아릴이고,

상기 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 클로로, 브로모, 니트로, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, -S-(C₁-C₆)알킬, -SO-(C₁-C₆)알킬 및 -SO₂-(C₁-C₆)알킬 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고 ;

R^{2k} 및 R^{3k}는 각각 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐 및 페닐-(C₁-C₄)알킬 중에서 선택되고, 상기 페닐 및 페닐-(C₁-C₄)알킬의 페닐부는 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 클로로, 브로모 및 트리플루오로메틸 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있거나 ; 또는

R^{2k} 및 R^{3k}는 이들이 결합된 질소와 함께 아제티디노, 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노 및 모폴리노 중에서 선택된 시클릭기를 형성하고, 상기 시클릭기는 비치환되거나, 또는 (C₁-C₆)알킬, -CONH₂, -SO₂NH₂, N-(C₁-C₄)알킬설파모일, N,N-디-(C₁-C₄)알킬설파모일, (C₁-C₆)알콕시카르보닐, N,N-디-(C₁-C₄)알킬카바모일, N-(C₁-C₄)알킬카바모일, N-페닐카바모일, (C₁-C₆)알킬카르보닐, 페닐카르보닐, (C₁-C₆)알킬설포닐, (C₁-C₆)알킬설피닐, 페닐설포닐, 헤테로아릴설포닐 및 헤테로아릴카르보닐 중에서 선택된 1~2 개의 치환체로 임의 치환될 수 있고, 상기 헤테로카르보닐 및 헤테로아릴설포닐의 헤테로아릴부는 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 및 옥사졸릴 중에서 선택되고, 상기 페닐카르보닐, N-페닐카바모일, 페닐카르보닐 및 페닐설포닐의 페닐부는 각각 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 클로로, 브로모, 니트로, 아미노, 시아노, 및 트리플루오로메틸 중에서 선택된 1 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고 ;

R^{4k}는 수소, 클로로, 브로모, 시아노, 트리플루오로메틸, 아미노, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)히드록시알킬, (C₁-C₆)알콕시, 페닐, 나프틸 또는 푸릴이고, 상기 페닐, 나프틸 및 푸릴은 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, -S-(C₁-C₆)알킬, -SO-(C₁-C₆)알킬, -SO₂-(C₁-C₆)알킬 및 히드록시 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며 ;

R^{5k}는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 트리플루오로메틸 (C₁-C₆)히드록시알킬, -S-(C₁-C₆)알킬, -SO-(C₁-C₆)알킬, -SO₂-(C₁-C₆)알킬, 페닐 또는 푸릴이고, 상기 페닐 및 푸릴은 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, -SO₂-(C₁-C₆)알킬, -SO₂-(C₁-C₆)알킬 및 히드록시 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다.

관련기술로서 상기된 일반식 (G), (H), (J) 및 (K)의 피리딘피리미딘 유도체는 각각 살균제, 항 알레르기제, 살균제, 항-당뇨병제 및/또는 그 합병증 치료제의 중간 물질로서 개시되어 있다. 그러나, 이러한 사실이, 본 발명의 화합물이 cGMP-PDE에 대한 억제활성 및/또는 TXA₂ 합성에 대한 억제 활성을 지닌다는 점을 시사하는 것은 아니다. 이러한 점에서 상기 발명들과 본 발명의 목적은 서로 다르다.

한편, 화학구조로 볼 때, 일반식 (G), (H) 및 (J)의 화합물은 모두 피리딘으로 치환된 아미노피리미딘이다.

그러나, 일반식(G)에서 본 발명의 R³에 해당하는 치환체의 정의는 광범위하다. 그러나, 수소, 메틸, 프로필, 이소프로필, 할로겐 및 벤질만이 구체적으로 개시되어 있다.

일반식(H)에서, 본 발명의 R³에 해당하는 치환체는 수소 및 알킬이다. 그러나, 수소만이 구체적으로 한정되어 있다.

그리고 일반식(G)의 화합물은 필수인자로서 디카르복실산을 갖는다. 화학구조로 볼 때, 일반식(G)의 화합물과 본 발명의 화합물은 다르다.

일반식(K)에서, 본 발명의 R¹, R² 및 R³에 대응하는 피리미딘 고리상의 치환체들에 대한 정의는 광범위하다. 그러나, 명세서상에는 4-피페리딘 피리미딘만이 구체적으로 개시되어 있다. 일반식(K)에서 R^{4k} 및 R^{5k}가 수소이고, R^{1k}는 메틸 또는 히드록시메틸이며, R^{2k} 및 R^{3k}가 함께 피페리딘 고리를 형성하는 화합물은 본 발명의 범위에 해당하지 않는다.

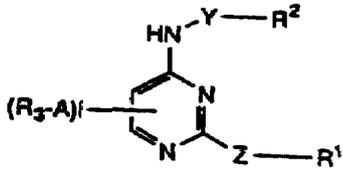
cGMP-PDE 또는 부가의 TXA₂ 합성효소에 대한 억제활성을 지닌 화합물을 개발하기 위해 왕성한 연구가 이루어졌으며, 그 결과로서 본 발명자들은 본 발명의 일반식(I)의 화합물을 발견하기에 이르렀다.

본 발명은 (i)하기 일반식(I)의 4-아미노피리미딘 유도체 및 이것의 약학적 허용 산부가염 및 약학적 허용염;

(ii) 이것의 제조방법 ;

(iii) 고리형 구아노신 3', 5'-모노포스페이트 포스포디에스테라제의 억제제 또는 이들을 함유하는 트롬복산 A₂ 합성효소의 억제제 ; 및

(iv) 일반식 (I)의 화합물, 이것의 약학적 허용 산부가염 및 약학적 허용염을 치료할 환자에게 유효량 투여함으로써 사람을 비롯한 포유동물을 예방 및 치료하는 방법에 관한 것이다 ;



(I)

상기 식 중,

A는 결합, C₁₋₄알킬렌 또는 C₁₋₄옥시알킬렌이고;

Y는 결합, C₁₋₄알킬렌, C₁₋₄알킬렌옥시, C₁₋₄알콕시페닐렌 또는 페닐(C₁₋₄)알킬렌이고;

Z는 결합 또는 비닐렌이고 ;

R¹는 1 또는 2개의 질소원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리이고;

R²는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1 또는 2개의 산소원자 또는 1개의 황원자를 포함하는 4 내지 15원의 헤테로시클릭 고리,

(ii) C₄₋₁₅의 카르보시클릭 고리,

(iii) C₁₋₄ 알콕시,

(iv) 히드록시(C₁₋₄ 알콕시) 또는

(v) 히드록시이고 ;

R³는 (i) 1 또는 2개의 질소원자, 1개의 산소원자, 1개의 황원자, 또는 1개의 질소원자와 1개의 황원자를 포함하는 4 내지 15원의 헤테로시클릭 고리,

(ii) C₄-C₁₅의 카르보시클릭 고리,

(iii) 일반식 CH₂=CH(X)-(식 중, X는 할로겐임)의 기,

(iv) 수소이고;

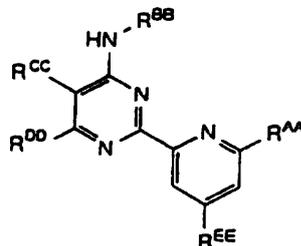
l는 1 또는 2로서,

단, R¹로 표시된 고리는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있고 ;

R²로 표시된 고리는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 일반식 -COOR¹⁰의 기중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는데, 이때 R¹⁰는 수소 또는 알킬이고;

R³로 표시된 고리는 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노, 에틸 또는 일반식 -SONR⁷R⁸의 기중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는데, 이때, R⁷ 및 R⁸는 각각 수소 또는 C₁₋₄알킬이며 ;

Y가 결합일 때, R²는 히드록시이외의 것이고, Z가 비닐렌일 때 R¹는 질소를 통해 결합되지 않으며;



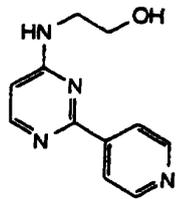
이들 화학식(I)의 화합물 중에서 일반식 ~

의 화합물(식 중, R^{AA}는 메틸 또는 n-프로필이고,

R^{BB}는 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-히드록시에틸, 메톡시에틸, 2-(1-피페리디닐)에틸, 또는 메틸, 메톡시, 클로로, 니트로, 트리플루오로 메틸중 하나 또는 두 개로 치환될 수 있는 페닐 또는 벤질이고,

R^{CC}는 수소 또는 메틸이고,

R^{DD}가 메틸 또는 n-프로필, 이소프로필 또는 벤질이고,



R^{EE} 는 수소 또는 메틸임) 및 일반식 (1)의 화합물은 제외된다.

일반식 (1)에서, R^1 , R^2 및 R^3 로 표시된 1 또는 2개의 질소원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리는, 예를 들어 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 이것의 부분 또는 완전 포화된 고리와 같은 포화 또는 불포화물일 수 있다.

R^1 으로는 1-이미다졸릴, 1-벤즈이미다졸릴 및 3-피리딜이 보다 바람직하다.

일반식(1)에서, R^2 로 표시된 1 또는 2개의 산소원자를 포함하는 4-15 원의 헤테로시클릭 고리는, 예를 들어 푸란, 피란, 디옥솔, 디옥신, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조디옥솔, 벤즈디옥신 및 이들의 완전 또는 부분 포화된 고리 등의 포화 또는 불포화물일 수 있다.

일반식(1)에서, R^3 로 표시된 하나의 산소원자를 포함하는 4-15원의 헤테로 시클릭 고리는, 예를 들어 푸란, 피란, 벤조푸란, 벤조피란 및 이들의 부분 또는 완전 포화된 고리 등의 포화 또는 불포화물일 수 있다.

일반식(1)에서, R^2 및 R^3 로 표시된 하나의 황원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리는, 예를 들어 티오펜, 티오인, 벤조티오펜, 벤조티오인 및 이들의 부분 또는 완전 포화된 고리 등의 포화 또는 불포화물일 수 있다.

일반식(1)에서, R^3 로 표시된 하나의 질소원자와 하나의 황원자를 포함하는 4-15원의 헤테로시클릭 고리는, 예를 들어 티아졸, 이소티아졸, 티아진, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아진 및 이들의 부분 또는 완전 포화된 고리 등의 포화 또는 불포화물일 수 있다.

일반식(1)에서, R_2 및 R_3 로 표시된 4-15원의 카르보시클릭 고리는, 예를 들어 시클로펜텐, 벤젠, 시클로헥센, 인덴, 나프탈렌 및 이들의 부분 또는 완전포화된 고리 등의 포화 또는 불포화물일 수 있다.

일반식(1)에서, R^1 , R^2 및 R^3 에 있어 R^7 , R^8 , R^9 로 표시된 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 이들의 이성체를 의미한다.

일반식(1)에서, R^2 로 표시되거나, R^1 , R^2 및 R^3 중의 C_{1-4} 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부톡시 및 이들의 이성체를 의미한다.

일반식(1)에서, R^1 , R^2 및 R^3 중의 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

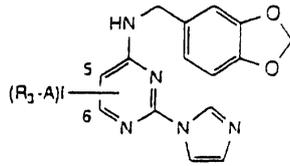
일반식(1)에서, A 및 Y로 표시된 C_{1-4} 알킬렌, C_{1-4} 알킬렌옥시, C_{1-4} 옥시알킬렌 또는 페닐(C_{1-4})알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌 및 이들의 이성체를 의미한다.

일반식(1)에서, Y로 표시된 C_{1-4} 알콜시페닐렌종의 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부톡시 및 이들의 이성체를 의미한다.

바람직한 화합물

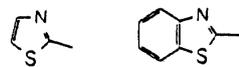
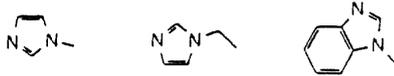
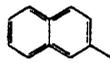
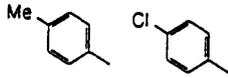
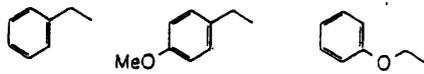
본 발명의 범주에 포함되는 바람직한 화합물은 하기 화합물 및 예시된 화합물들이다.

바람직한 화합물 (1)

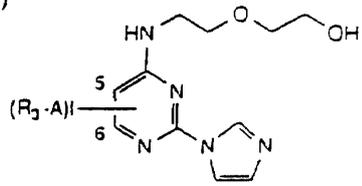


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체(들)

H-
Me-
diMe-
Et-

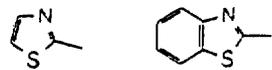
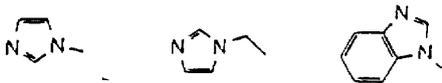
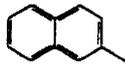
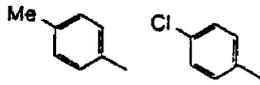
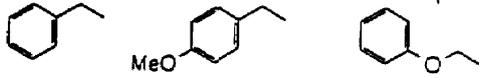


바람직한 화합물 (2)

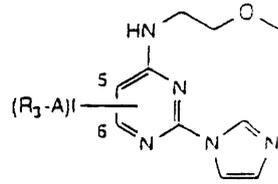


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체(들)

H-
Me-
diMe-
Et-

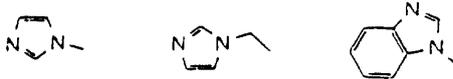
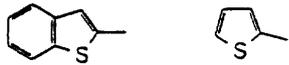
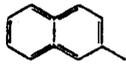
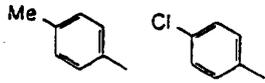
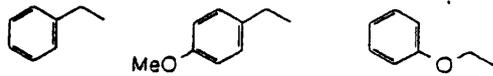


바람직한 화합물 (3)

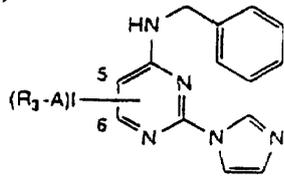


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-

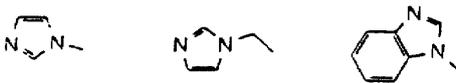
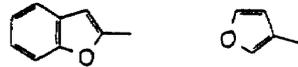
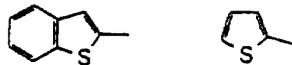
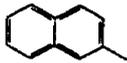
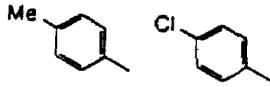
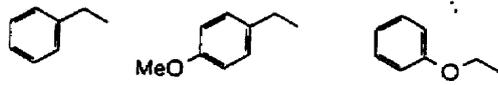


바람직한 화합물 (4)

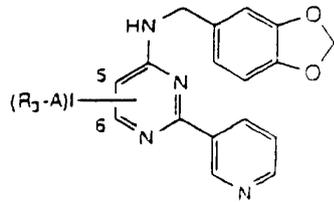


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-



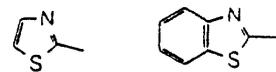
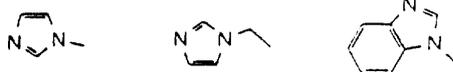
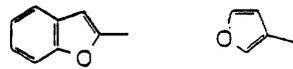
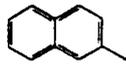
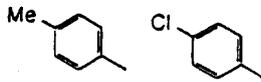
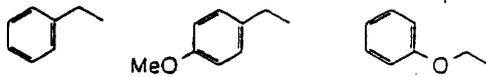
바람직한 화합물 (5)



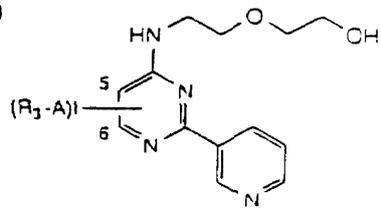
(R3-A)-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-



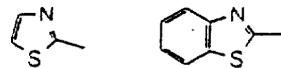
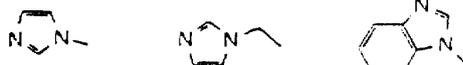
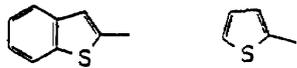
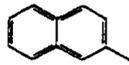
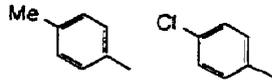
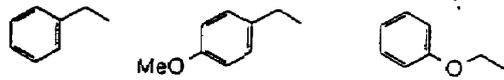
바람직한 화합물 (6)



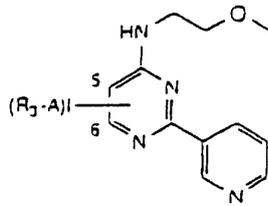
(R3-A)-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

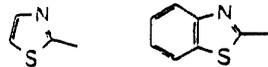
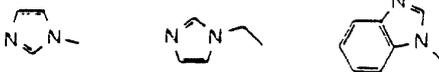
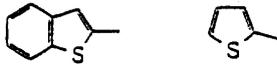
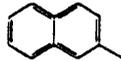
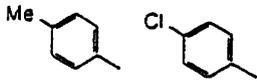
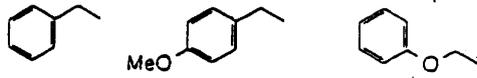
H-
Me-
diMe-
Et-



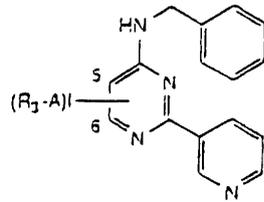
바람직한 화합물 (7)



(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체(들)

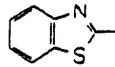
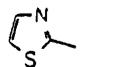
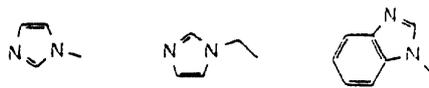
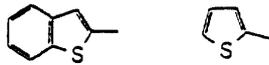
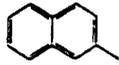
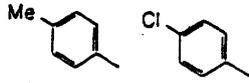
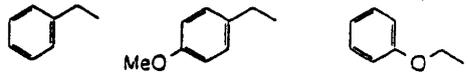
H-
Me-
diMe-
Et-

바람직한 화합물 (8)

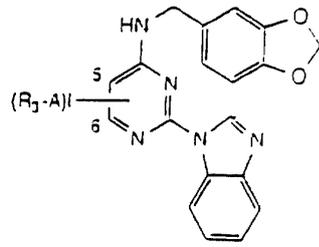


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-



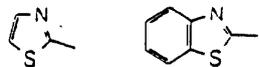
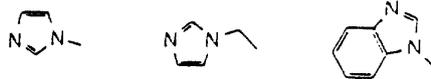
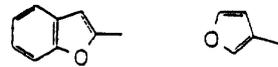
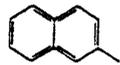
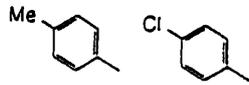
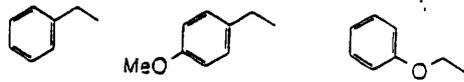
바람직한 화합물 (9)



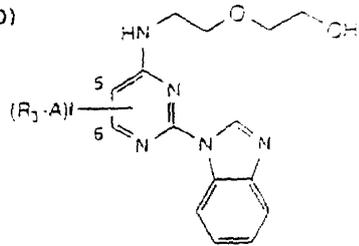
(R3-A)-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

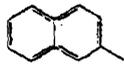
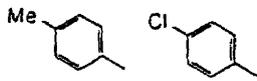
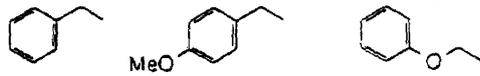
H-
Me-
diMe-
Et-



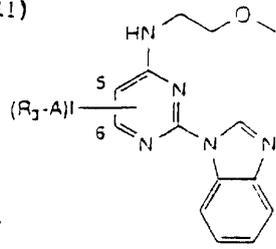
바람직한 화합물 (10)

(R₃-A)-

5 또는 6-위치 치환체(들)

H-
Me-
diMe-
Et-

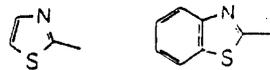
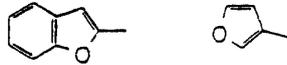
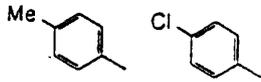
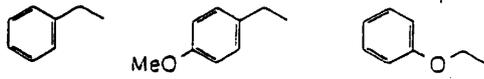
바람직한 화합물 (11)



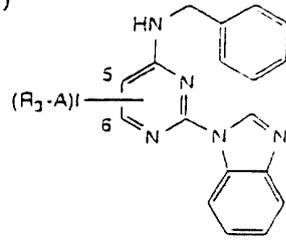
(R3-A)-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-



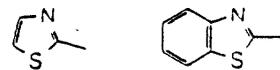
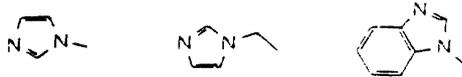
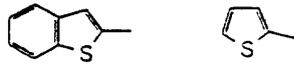
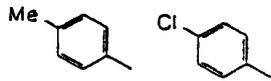
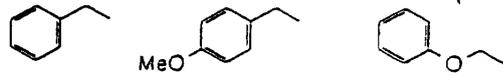
바람직한 화합물 (12)



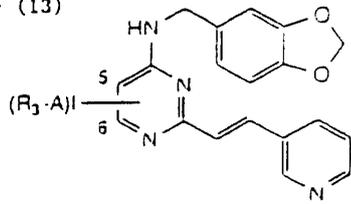
(R3-A)I-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-

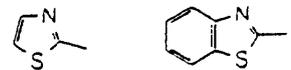
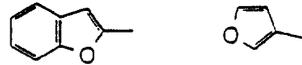
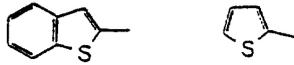
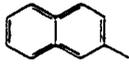
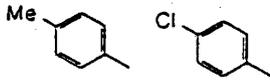
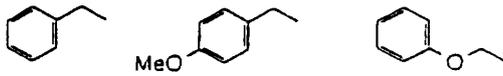


바람직한 화합물 (13)

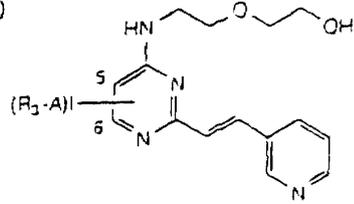
(R₃-A)-

5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-

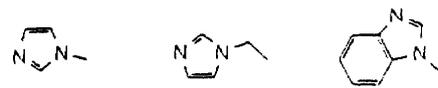
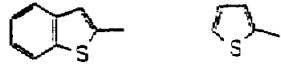
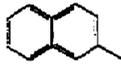
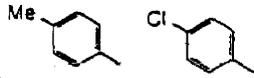
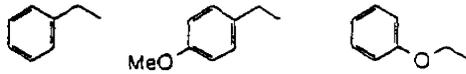


바람직한 화합물 (14)

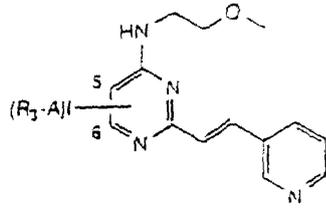


(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

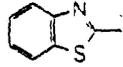
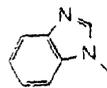
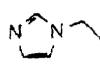
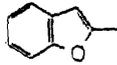
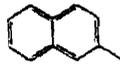
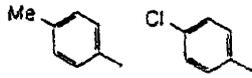
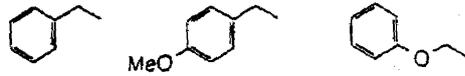
H-
Me-
diMe-
Et-



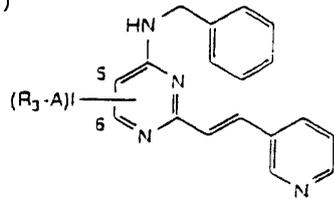
바람직한 화합물 (15)



(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

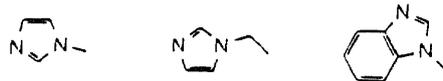
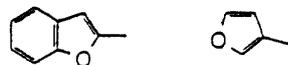
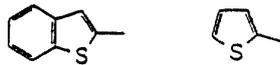
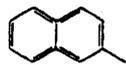
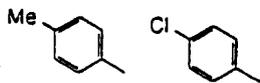
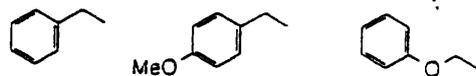
H-
Me-
diMe-
Et-

바람직한 화합물 (16)



(R3-A)- 5 또는 6-위치 치환체 (들)

H-
Me-
diMe-
Et-



염 및 산 부가염

필요에 따라, 일반식(1)의 화합물은 공지된 방법에 의해 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 산 부가염은 비독성이며 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 산부가염은, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 요오드산, 황산, 인산, 질산과 같은 무기산의 염, 또는 아세트산, 젯산, 타르타르산, 벤조인산, 시트르산, 메탈설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 톨루엔설포산, 이세티온산, 글루쿠론산 및 글루콘산과 같은 유기산의 염이다. 바람직한 염은 염산염이다.

필요에 따라, 일반식(1)의 화합물은 공지된 방법에 의해 염으로 전환시킬 수도 있다. 염은 비독성이면서 및 수용성염이 바람직하다. 적당한 염은 알칼리성 금속(나트륨, 칼륨 등)의 염, 알칼리 토금속(칼슘, 마그네슘 등)의 염, 암모늄염, 약학적 허용 유기아민(테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로펜타민, 페닐메틸아민, 펜에틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 리신, 아르기닌, N-메틸-D-글루카민 등)의 염이다.

청구범위를 비롯한 명세서 전반에 걸쳐, 알킬, 알콕시, 알킬렌, 알킬렌기가 직쇄 및 측쇄기를 모두 포함한다는 것은 당업자들이 쉽게 알 수 있을 것이다. 따라서, 비대칭 탄소와 같이 입체 배열에서의 차이에

의해 형성된 모든 이성체는 본 발명내에 포함된다.

[제조 방법]

일반식(1)의 본 발명의 화합물 중에서, Z가 결합이고 R¹은 하기 일반식(IA)의 질소원자를 통해 피리미딘 고리와 결합된 헤테로시클릭 고리인 화합물은 하기일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다;



상기 식 중,

R^{1ᵃ}는 R¹의 정의와 같고, 이것의 질소원자는 피리미딘 고리에 결합되며, 기타 기호는 상기 정의한 바와 동일하다.

상기 반응은 공지되어 있는데, 예를 들면 저급 알칸올(예, 에탄올), 테트라 히드로푸란 또는 이들의 혼합물과 같은 적당한 유기 용매 중에서 상온하에 환류하면서, 수시간 내지 수일동안, 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다.

본 발명의 일반식(1)의 화합물 중에서, Z가 결합이고 R¹이 그것의 탄소원자를 통해 피리미딘 고리에 결합된 헤테로시클릭 고리인 하기 일반식(IB)의 화합물은, 하기 일반식(VII)의 화합물을 하기 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다;



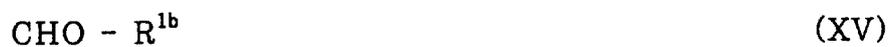
상기 식 중,

R^{1ᵇ}는 R¹의 정의와 같고, 이것의 탄소원자는 피리미딘 고리에 결합되고, 기타 기호는 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응은 공지되어 있는데, 예를 들면 저급 알칸올(예, 에탄올), 테트라 히드로푸란 또는 이들의 혼합물과 같은 적당한 유기 용매 중에서 상온하에 환류하면서, 수시간 내지 수일동안, 트리에틸아민과 같은

염기의 존재 또는 부재하에 수행할 수 있다.

Z가 비닐렌이고 R¹이 질소원자를 통해 피리미딘 고리에 결합된 헤테로시클릭 고리인 하기 일반식(1C)의 화합물은, 하기 일반식(XIV)의 화합물을 하기 일반식(XV)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다;

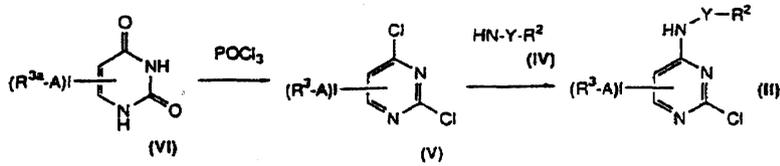


상기 식 중,

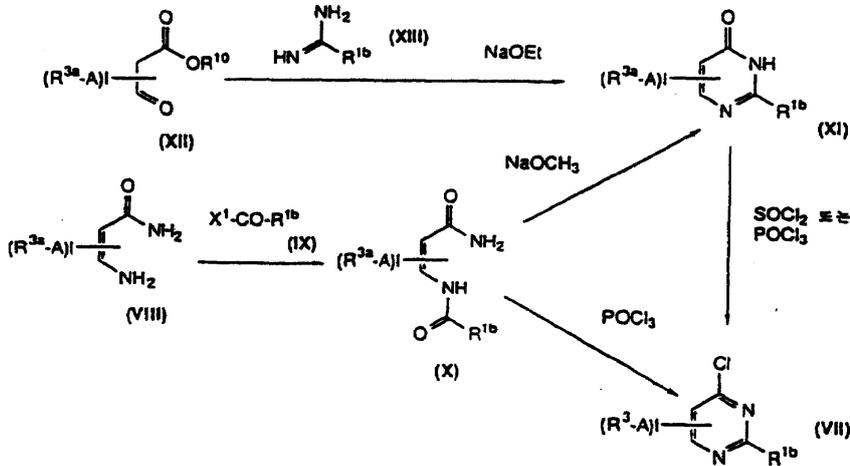
모든 기호는 상기 정의한 바와 동일하다.

상기 반응은 공지되어 있는데, 예를 들면 아세트산, 트리클로로아세트산 등과 같은 유기산 중에서 환류하면서 수행할 수 있다.

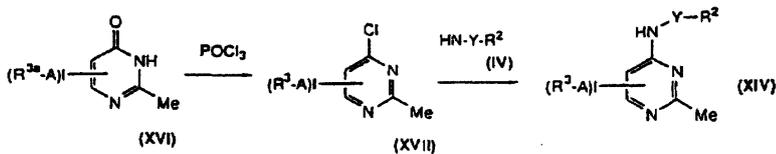
일반식(II), (VII) 및 (XIV)의 화합물은 각각 도식 (A), (B) 및 (C)에 도시된 일련의 반응을 통해 제조할 수 있다. 식 중, X¹는 할로겐이고, R¹⁰는 C₁₋₄ 알킬이고, R^{3a}는 R³와 동일하되, 단 에틸닐 또는 CH₂=C(X)는 보호된 형태, 즉 트리알킬실릴이며 기타의 기호는 상기 정의한 바와 같다.



도식 B



도식 C



일반식(1)의 화합물중, 카르복시기가 R^2 중에 포함된 화합물은 알콕시 카르보닐기가 R^2 에 포함된 화합물을 가수분해시켜 제조할 수 있다.

가수분해 반응은 공지되어 있는데, 예를 들면 10°C 내지 80°C에서 알칼리(수산화나트륨, 수산화칼륨 등) 수용액과 수 혼화성 유기용매(에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란 등) 중에서 수행할 수 있다.

일반식(1B)의 화합물은 또한 하기 일반식(11)의 화합물과 하기 일반식(XX)의 화합물로 제조할 수 있다 :



상기 식 중, 모든 기호는 상기 정의한 바와 같다.

상기 반응은 공지되어 있는데, 예를 들어 환류하면서 알칼리 수용액(탄산수소 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등) 및 촉매(테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 등)를 사용하여 불활성 유기 용매(디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 등) 중에서 수행할 수 있다.

일반식(11), (1V), (1VI), (1VIII), (1X), (1XII), (1XIII), (1XV), (1XVI) 및 (XX)의 화합물은 자체적으로 공지되어 있거나 또는 자체 공지된 방법에 의해 제조된다.

본 명세서중의 각 반응에서, 생성물들은 종래의 방법으로 정제시킬 수 있다.

예를 들어, 대기압 또는 감압 하에서 실리카겔 또는 마그네슘 실리케이트를 사용하는 고성능·크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 또는 칼럼 크로마토그래피로 증류, 세척 또는 재결정화시켜 정제할 수 있다. 정제는 각 반응 후마다, 또는 일련의 반응 후에 수행할 수 있다.

[효과]

본 발명의 일반식(1)의 화합물, 이것의 약학적 허용 산부가염, 이것의 약학적 허용염, 또는 이것의 수화물은, 포유동물, 특히 사람에게 있어서, cGMP-PDE, 또는 TXA₂ 합성효소에 대한 억제효과를 지니며, 따라서 고혈압, 심장쇠약, 심근경색, 협심증, 동맥 경화증, 심장부종, 신부전, 신장부종, 간부종, 천식, 기관지염, 치매, 면역결핍증과 같이 cGMP의 대사 항진에 의해 유도된 질병과, 염증, 혈전증, 뇌일혈, 천식, 심장협착증, 뇌경색 등과 같은 TXA₂의 합성항진에 의해 유도된 질병을 예방 및/또는 치료하는데 유용하다.

특히, 심장쇠약, 협심증, 폐 고혈압, 각종 신장질환, 심장쇠약에 의한 펄뇨증의 예방 및/또는 치료에 매우 유용하다.

본 발명의 화합물의 cGMP-PDE에 대한 억제효과는 하기된 바와 같이 검색테스트를 통해 확인하였다.

(1) cGMP-PDE에 대한 억제효과

[방법]

본문에 내용이 참고 인용된 루그니어, 씨. 외 다수의 문헌[Biochem. Pharma col. 35:1743, 1986]에 기재된 표준방법에 따라 PDE IC를 인체 혈소판으로부터 분리하였다. 통상적인 방식으로, 결합조직 및 외막을 제거하고 브링크만폴리트론을 사용하여 1 내지 2단위의 혈소판을 10 부피의 완충액 A (20mM의 트리스-HCl, pH 7.5, 2mM의 마그네슘 아세테이트, 1mM의 디티오프레이톨, 및 5mM의 Na₂EDTA 함유)에 현탁시켰다.

단백질 분해효소 억제제인 류펩틴, 펩스타틴 A, 및 페닐메틸-설포닐 플루오리드(PMSF)도 또한 이 완충액 중에 포함되었다(최종 농도는 각각 100nM임). 이 균질물 100,000g을 60분동안 원심분리시켰다. 이어서, 상등액을 제거하여 4층의 치즈천을 통해 여과시킨 후 DEAE-트리아크릴 M 컬럼에 넣었다. 컬럼을 수 베드 부피의 완충액 B(20mM의 트리스 - HCl, pH 7.5, 2mM의 마그네슘 아세테이트, 1mM의 디티오프레이톨, 및 단백질 분해효소 억제제 함유)로 세척한 후, 2회의 연속적인 선형 NaCl 구배(0.05 - 0.15 M, 총 300ml ; 0.15 - 0.40 M, 총 200ml)방식으로 용출시켰다. 5ml의 분획을 수거하여 cGMP PDE 활성을 측정하였다.

본문에 내용이 참고 인용된 톰슨외 다수의 문헌[Adv. Cyclic Nucleotide Res. 10:69, 1979]에 기재된 바와 같이 40mM의 트리스-HCl(pH 8.0), 5mM의 MgCl₂, 및 1mM의 디티오프레이톨을 함유한 반응 매질에서 포스포디에스테라제 활성을 측정하였다. 기재(3H-cGMP)의 농도는 0.2μM였다. 본 발명의 화합물을 최종 농도가 2.5%가 되도록 디메틸 설펙시드(DMSO)에 용해시켰다. 이 농도의 DMSO는 효소 활성을 약 10% 억제시켰다. 검사한 화합물의 IC₅₀ 값(기재의 가수분해를 50% 억제시키는 농도)은, 통상적으로 효능이 덜한 억제제의 경우 농도가 10⁻⁸ 내지 10^{-3M} 이내인 농도-반응 곡선(반-대수 증분)을 통해 결정한다.

[결과]

결과는 하기 표 1에 제시한다.

[표 1]

cGMP-PDE에 대한 억제 활성

화합물의 실시예 번호	억제활성 IC ₅₀ (μ M)
1	21.0
1(a)	38.0
1(c)	2.5
1(d)	1.0
1(e)	18.0
1(f)	3.65
1(g)	3.8
1(h)	0.7
1(i)	3.5
1(j)	0.78
1(k)	0.76
1(l)	35.0
1(m)	1.25
1(o)	0.12
1(p)	0.025
1(q)	12.5
1(r)	0.35
1(t)	0.23
1(u)	1.0
1(v)	0.31
1(w)	2.0
1(x)	6.0
1(y)	2.7
1(z)	0.061
1(bb)	0.014

[TXA₂ 합성효소에 대한 억제효과]

[방법]

수컷 위스타종 쥐를 하룻밤동안 굶겼다. 500 μ L의 헤파린(10U/mL)을 투여한 전체 혈액을 폴리에틸렌 주사기(바늘 : 22 또는 26G)를 사용하여 복부 동맥으로부터 채혈하였다. 동물에서 새로이 취한 혈액을 37°C에서 5 μ L의 테스트 화합물(농도 10 μ M)과 혼합하여 예비 항온처리하였다. 5분후, 6mM의 Ca 이오노퍼 A 23187(최종농도 30mM) 2.5 μ L를 튜브내에 첨가한후, 항온처리 혼합물을 15분동안 더 항온처리하였다. 2분동안 12,000 rpm에서 튜브를 원심분리시켜 반응을 종료하였다. 상등액중의 TXB₂ 함량은 다음과 같이 EIA로 측정하였다.

1mL의 0.5M 글리신-HCl 완충액(pH 3.2)을 100 μ L의 샘플에 첨가하였다. 샘플을 잘 혼합하여 10분동안 4°C에서 1,700G로 원심분리시켰다. 추출된 상등액을 SEP-PAK(등록상표명) C₁₈ 카트리지(워터스 어소시에이션)에 넣었다. 10mL의 증류수로 세척한 후 각각 10 mL 씩의 15% 에탄올 및 페트롤륨 에테르로 세척하고, 이어서 샘플을 3mL의 에틸 아세테이트로 용출시켰다. 에틸 아세테이트 분획은 부드러운 N₂ 스트림 하에서 건조될 때까지 증발시키고, 잔류물은 EIA 완충액(최종부피 1mL)에 용해시킨 후 300mL의 0.01M NaHCO₃-NaOH 완충액(pH 10.0)을 첨가했다. TXB₂에 대한 EIA는 키트(키만 케미칼 컴퍼니, 인코포레이티드)에 부착된 설명문에 따라 수행하여 억제율(%)을 계산하였다. 이 추출 과정에서 TXB₂의 총 회수율은 90%였다.

[결과]

TXA₂ 합성효소에 대한 억제 활성

화합물의 실시에 번호	억제 활성 10 μM에서의 억제율(%)
1 (h)	99
1 (j)	94
1 (l)	63
1 (n)	90
1 (o)	65
1 (p)	90
1 (q)	100
1 (t)	100
1 (u)	96
1 (v)	100
1 (w)	83
1 (x)	87
1 (y)	89
1 (bb)	90
2	75

[독성]

반면, 본 발명의 화합물의 급성독성은 매우 약하다는 것이 확인되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약학적 용도로서 충분히 안전하며 이에 적당한 것으로 간주할 수 있다.

[약학 용도]

전술한 목적상, 본 발명의 일반식(1)의 화합물, 이것의 약학적 허용 염 및 산부가염과 수화물은 대개 경구 또는 비경구 투여를 통해 전신에 또는 국소적으로 투여할 수 있다.

투여용량은 연령, 체중, 증상, 목적하는 치료효과, 투여경로, 및 치료기간 등에 따라 결정된다. 성인에 있어서, 1인당 투여량은 통상적으로 경구투여 방식의 경우 1일 1mg내지 1000mg씩 수회 이하로 투여하고, 비경구 투여방식의 경우에는 1일 1mg 내지 100mg 씩 수회 이하로 투여하거나, 또는 정맥내 투여일 경우에는 1일당 1 내지 24시간동안 연속 투여한다.

상기 언급한 바와 같이, 사용될 투여량은 다양한 조건에 따라 좌우된다. 따라서, 투여량이 상기 언급된 범위보다 작거나 큰 경우도 있을 수 있다.

본 발명의 화합물의 투여는, 고형 조성물, 액체 조성물 또는 다른 조성물과 같은 경구 투여용 형태, 주사액, 도포제 또는 좌약 등과 같은 비경구 투여 형태로 이루어질 수 있다.

경구투여용 고형조성물로는 압착정제, 환약, 캡슐, 분산성 파우더 및 엘릭이 있다. 캡슐로는 경질 캡슐 및 연질 캡슐이 있다.

그러한 조성물에서, 하나 또는 그 이상의 활성성분(들)은 하나이상의 불활성 희석제(예, 젓당, 만니톨, 글루코즈, 히드록시프로필 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄에이트 등)와 혼합된다. 상기 조성물은 또한 통상 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들면 윤활제(예, 마그네슘 스테아레이트 등), 분해제(예, 셀룰로즈 칼슘 글리콜레이트 등), 안정화제(예, 젓당 등), 및 용해 보조제(예, 글루탐산, 아스파라긴산 등)도 포함할 수 있다.

필요에 따라, 정제 또는 환약은 위용 물질 또는 장용 물질(예, 설탕, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로즈 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로즈 프탈레이트 등)로 구성된 필름으로 코팅되거나, 또는 2 개 이상의 필름으로 코팅될 수 있다. 또한, 이러한 코팅에는 젤라틴과 같은 흡수성 물질로 이루어진 캡슐내 밀봉물도 포함될 수 있다.

경구투여용 액체 조성물로는 약학적 허용액, 에멀전, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 있다.

그러한 조성물에서, 1 또는 그 이상의 활성성분(들)은 당해 기술분야에 통상적으로 사용된 불활성 희석액(들)(정제수, 에탄올 등) 중에 포함된다.

불활성 희석액 이외에도 그러한 조성물은 또한 보조제(예, 습윤제, 현탁제 등), 감미제, 조미제, 방향제

및 보존제를 함유할 수도 있다.

다른 경우 투여용 조성물에는 공지된 방법으로 제조할 수 있는 스프레이 조성물이 있는데, 이것은 하나 또는 그 이상의 활성 화합물(들)을 포함한다.

스프레이 조성물은 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들면 안정화제(황산나트륨 등), 등장 완충제(염화나트륨, 구연산 나트륨, 구연산 등)를 포함할 수 있다.

그러한 스프레이 조성물의 제조시, 예를 들어 미국 특허 제2,868,691호 또는 제3,095,335호에 기재된 방법을 사용할 수 있다.

비경구 투여용 주사액에는 무균 수용액 또는 비수용액, 현탁액 및 에멀전이 있다. 그러한 조성물에서, 하나 이상의 활성 조성물(들)은 하나 이상의 불활성 수성 희석액(들)(주사용 증류수, 생리학적 염용액 등) 또는 불활성 비수 희석액(들)[프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유, 에탄올, POLYSOLBATE 80(등록상표명)등]과 혼합된다.

주사액은 불활성 희석액 이외의 부가물, 예를 들면 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제(젓당 등), 용해 보조제(글루탐산, 아스파라긴산 등) 등의 보조제를 함유할 수 있다.

이것들은, 예를 들어 박테리아 보유 필터를 통해 여과하거나, 조성물내에 살균제를 첨가하거나 조사하여 살균처리할 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어 동결 건조를 통해 무균 고형 조성물 형태로 제조할 수도 있는데, 이것은 사용 직전에 살균수 또는 주사를 위한 일부 다른 무균 희석액 중에 용해시켜 사용할 수 있다.

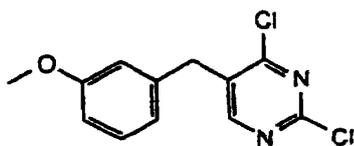
기타 비경구 투여용 조성물로는 외용액, 및 피부도포제(연고 등), 좌약 및 패서리가 있는데, 이들은 하나 또는 그 이상의 활성성분(들)을 포함하며 공지된 방법을 통해 제조할 수 있다.

[참고예 및 실시예]

하기 참고예 및 실시예는 설명을 위한 것으로서 본 발명을 국한시키고자 하는 것은 아니다. 참고예 및 실시예에서 mp는 융점이다. 다른 지시가 없는 한 NMR은 디메틸설폭사이드-d₆ 중에서 측정하였고 IR은 KBr 정제 방법을 통해 각각 측정하였다.

[참고예 1]

2,4-디클로로-5-(3-메톡시페닐)메틸피리미딘



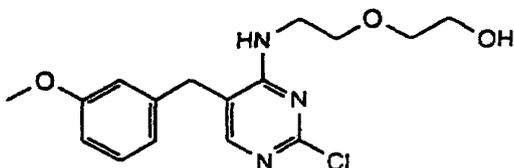
옥시염화인(80ml)중의 5-(3-메톡시페닐)메틸-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘 -2,4-디온(6.2g)의 혼합물에 N,N-디메틸아닐린(1ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 하룻밤동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 얼음물에 부었다. 이 혼합물을 클로로포름으로 추출한 후, 추출물을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 실리카겔상에서 컬럼크로마토그래피를 통해 정제함으로써 하기 물리적 데이터를 가진 표제 화합물(5.3g)을 얻었다.

NMR(CDCI₃) :

δ 3.79(s, 3H), 4.02(s, 2H), 6.72(m, 3H), 7.26(m, 2H), 8.31(m, 1H).

[참고예2]

2-클로로-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]아미노-5-(3-메톡시페닐)메틸 피리미딘

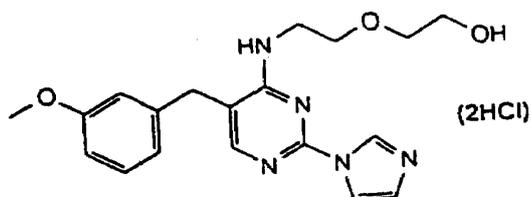


2-(2-아미노에톡시)에탄올(0.59g)과 트리에틸아민(20.5ml)을, 참고예 1에서 제조한 화합물(1.0g)을 에탄올(50ml)에 용해시킨 용액에 첨가했다. 상기 혼합물을 하룻밤동안 환류시킨후 증발시켰다. 잔류물은 클로로포름과 물에 용해시켰다. 오일층은 건조시키고 증발시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다(1.3g).

[실시예1]

2-(1-이미다졸릴)-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]아미노-5-(3-메톡시페닐)

메틸 피리미딘 및 이것의 이염산염



참고예 2에서 제조한 화합물(1.3g)과 이미다졸 (2.7g)의 에탄올(5ml) 중의 혼합물을 증류를 통해 에탄올을 제거하면서 140℃로 가열하였다. 2시간 30분동안 가열한후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 물질을 물에 용해시키고, 그 용액은 클로로포름으로 추출하였다. 추출물은 건조시켜 증발시켰다. 잔류물은 살리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 하기 물리적 데이터를 지닌 표제 화합물을 얻었다(유리염기 : 0.7g) :

NMR(CDC₃) : δ 3.66(m, 8H), 3.78(s, 3H), 6.78(m, 3H), 7.28(t, 1H),

7.68(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.96(s, 1H), 8.54(s, 1H).

메탄올(0.5 ml : 10%) 중의 HCl을, 상기 수득된 유리염기(0.7g)의 메탄올 (5ml)중의 혼합물에 첨가하였다. 이어서 상기 용액을 증발시키고, 생성된 물질을 수거하여 진공 하에서 증발시킴으로써 하기 물리 데이터를 가진 표제 화합물(HCl 염 : 0.3g)을 얻었다.

mp = 55 - 65℃ ;

NMR : δ 3.44(m, 3H), 3.60(m, 6H) 3.79(s, 3H), 3.87(s, 2H),

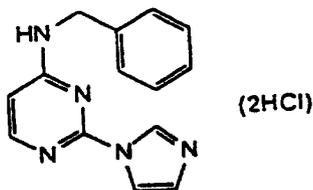
6.90(m, 3H), 7.22(t, 1H), 7.66(t, 1H), 7.84(s, 1H),

8.01(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.86(s, 1H).

참고예 1 및 2와 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법을 통해 하기 화합물들을 얻었다.

[실시예 1(a)]

2-(1-이미다졸릴)-4-페닐메틸아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 140 - 142℃

NMR(CDC₃) : δ 4.63(d, 1H), 5.50(brs, 1H), 6.24(d, 1H), 7.11(s, 1H)

7.36(m, 5H), 7.82(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.54(s, 1H).

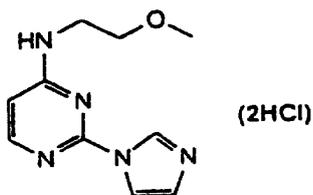
2HCl 염

mp = 160℃ (분해) ;

NMR : δ 4.71(m, 2H), 6.70(d, 1H), 7.21-7.50(m, 5H), 7.86(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.33(s, 1H), 8.83(m, 1H), 9.93(s, 1H)

[실시예 1(b)]

2-(1-이미다졸릴)-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 84 - 85℃ ;

NMR(CDCI₃) : δ 3.42(s, 3H), 3.62(brs, 4H), 5.42(br, 1H), 6.26(d, 1H),
7.13(s, 1H), 7.83(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.55(s, 1H).

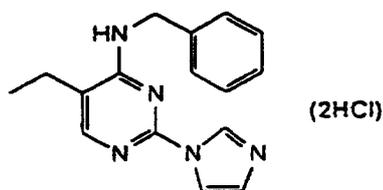
2HCl 염

mp = 167°C ;

NMR : δ 3.29(s, 3H), 3.52(m, 2H), 3.64(m, 2H), 6.68(d, 1H),
7.86(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.42(m, 1H),
9.93(s, 1H).

실시예 1(c)

2-(1-이미다졸릴)-5-에틸-4-페닐메틸아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 105 - 106°C ;

NMR : δ 1.17(t, 3H), 2.50(qd, 2H), 4.67(d, 2H), 7.02(s, 1H),
7.13-7.42(m, 5H), 7.76(s, 1H), 7.93(s, 1H), 8.00(t, 1H),
8.37(s, 1H).

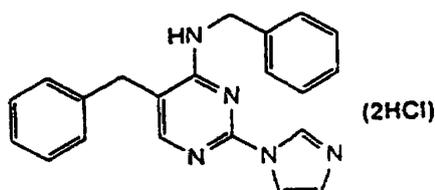
2HCl 염

mp = 207 - 209 °C ;

NMR : δ 1.18(t, 3H), 2.55(qd, 2H), 4.78(d, 2H), 7.18-7.35(m, 3H),
7.43(d, 2H), 7.84(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.27(s, 1H),
8.42(t, 1H), 9.88(s, 1H).

[실시예 1(d)]

2-(1-이미다졸릴)-5-페닐메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘과 이것의 이염산염



유리염기

mp = 167 - 169°C ;

NMR(CDCI₃) : δ 3.83(s, 2H), 4.62(d, 2H), 5.06(brs, 1H), 6.95
-7.40(m, 11H), .80(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.52(s, 1H).

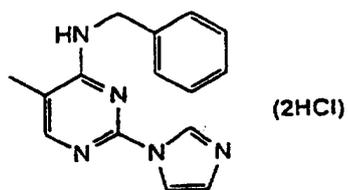
2HCl 염

mp = 172 - 175°C ;

NMR : δ 3.96(s, 2H), 4.74(m, 2H), 7.15-7.40(m, 10H), 7.78(s, 1H),
8.06(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.28(m, 1H), 9.75(s, 1H).

[실시예 1(e)]

2-(1-이미다졸릴)-5-메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 155 - 158°C;

NMR : δ 2.08(s, 3H), 4.68(d, 2H), 7.03(s, 1H), 7.17-7.45(m, 5H),
7.77(s, 1H), 7.94(m, 2H), 8.39(s, 1H),

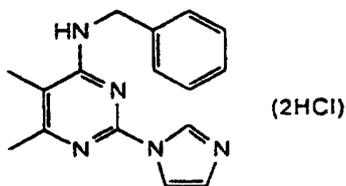
2HCl 염

mp = 200 - 205°C;

NMR : δ 2.13(s, 3H), 4.78(d, 2H), 7.18-7.49(m, 5H), 7.84(s, 1H),
8.07(s, 1H), 8.22(t, 1H), 9.89(s, 1H).

[실시예 1(f)]

2-(1-이미다졸릴)-5,6-디메틸-40-페닐메틸아미노피리미딘과 이것의 이염산염



유리염기

mp = 194 - 196°C;

NMR : δ 2.06(s, 3H), 2.31(s, 3H), 4.63(d, 2H), , 7.01(s, 1H), 7.18-7.4
2(m, 5H), 7.74(s, 1H), 7.79(t, 1H), 8.35(s, 1H).

2HCl 염

mp = 175 - 240°C;

NMR : δ 2.11(s, 3H), 2.37(s, 3H), 4.74(d, 2H), 7.19-7.48(m, 6H),
7.82(s, 1H), 8.15(t, 1H), 8.23(s, 1H), 9.82(s, 1H).

[실시예 1(g)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(3-메톡시페닐)메틸-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘과 이것의 이염산염



유리염기

mp = 111 - 113°C;

NMR : δ 3.25(s, 3H), 3.52(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.74(s, 3H), 3.80(s,
2H), 6.83(m, 3H), 7.07(s, 1H), 7.22(t, 2H), 7.30(t, 1H),
7.84(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.47(s, 1H).

2HCl 염

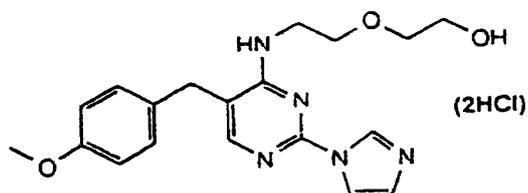
mp = 70 - 90°C;

NMR : δ 3.25(s, 3H), 3.52(t, 2H), 3.69(t, 2H), 3.74(s, 3H),

3.88(s, 2H), 6.88(m, 3H), 7.23(t, 1H), 7.72(t, 1H), 7.84(s, 1H),
8.02(s, 1H), 8.32(s, 1H), 9.88(s, 1H).

[실시예 1(h)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메탈-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]
아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 91 - 93°C;

NMR : δ 3.48(m, 6H), 3.51(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.75(s, 1H),
6.90(d, 2H), 7.06(s, 1H), 7.22(d, 2H), 7.86(d, 2H), 8.47(s, 1H).

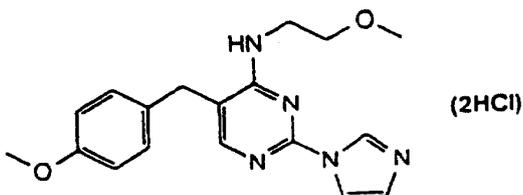
2HCl 염

mp = 152 - 158°C;

NMR : δ 3.45(m, 4H), 3.60-3.70(m, 4H), 3.72(s, 3H),
3.83(s, 2H), 6.86(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.67(t, 1H), 7.85(s, 1H),
7.98(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.88(s, 1H).

[실시예 1(i)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메탈-4-(2-메톡시에틸) 아미노피리미딘 및 이것의 이염산염



유리염기

mp = 125 - 127°C;

NMR : δ 3.24(s, 3H), 3.50(m, 2H), 3.73(m, 2H), 6.89(d, 2H),
7.05(s, 1H), 7.17(m, 3H), 7.84(s, 2H), 8.46(s, 1H).

2HCl 염

mp = 148 - 155°C

NMR : δ 3.24(s, 3H), 3.51(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.72(s, 3H),
3.81(s, 2H), 6.86(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.78(t, 1H),
7.84(s, 1H), 7.96(s, 1H), 8.31(s, 1H), 9.86(s, 1H).

[실시예 1(j)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메탈-4-페닐메틸아미노피리미딘과 이것의 이염산염



유리염기

mp = 144 - 147°C;

NMR : δ 3.73(s, 2H), 3.81(s, 3H), 4.66(d, 2H), 6.86(d, 2H),
7.19(s, 1H), 7.25(m, 4H), 7.76(s, 1H), 7.89(s, 2H),
8.37(s, 1H).

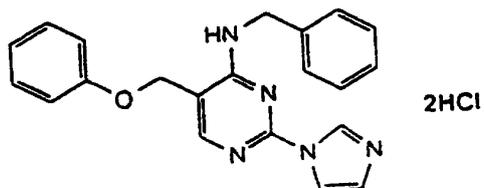
2HCl 염

mp = 86°C (분해);

NMR : δ 3.71(s, 3H), 3.89(s, 2H), 4.76(d, 2H), 6.90(d, 2H),
7.23(d, 2H), 7.28(m, 5H), 7.67(s, 1H), 7.83(s, 1H),
8.03(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.29(t, 1H), 9.84(s, 1H).

[실시예 (k)]

2-(1-이미다졸릴)-5-페녹시메탈-4-페닐메탈아미노피리미딘 이염산염

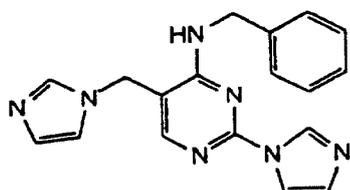


mp = 179.5 - 182.0°C;

NMR : δ 9.92(1H, s), 8.60(1H, t), 8.35(1H, s), 7.85(1H, s),
7.50-7.20(7H, m), 7.10-6.90(3H, m), 5.10(2H, s),
4.80(2H, d).

실시예 (l)

2-(1-이미다졸릴)-5-(1-이미다졸릴)메탈-4-페닐메탈아미노피리미딘

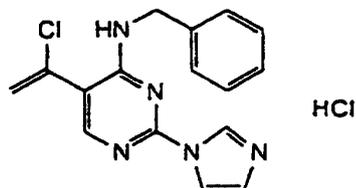


mp = 202.4 - 204.4°C;

NMR : δ 8.40(1H, s), 8.27(1H, brt), 8.02(2H, s), 7.80(1H, s),
7.77(1H, s), 7.69-7.15(6H, m), 7.03(1H, s), 6.92(1H, s),
5.17(2H, s), 4.69(2H, d).

[실시예 (m)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(1-클로로비닐)-4-페닐메탈아미노피리미딘 염산염



mp = 97.0 - 100.0°C;

NMR : δ 9.80(1H, s), 8.42(1H, t), 8.20(1H, s), 8.19(1H, s),
7.80(1H, s), 7.40(2H, d), 7.30(2H, t), 7.25(1H, t), 5.90(1H, d),
8.88(1H, d), 4.80(2H, d).

[실시예 1(n)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-페닐메틸아미노피리미딘 염산염

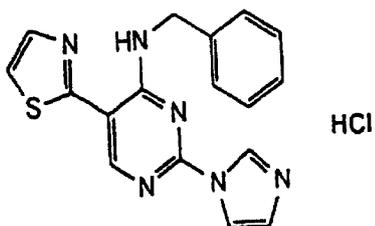


mp = 91.5 - 94.0°C;

NMR : δ 9.85(1H, s), 8.25(1H, s), 8.20(1H, s), 8.19(1H, t),
7.82(1H, s), 7.80(1H, d), 7.50-7.15(7H, m), 4.76(2H, d).

[실시예 1(o)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티아졸릴)-4-페닐메틸아미노피리미딘 염산염

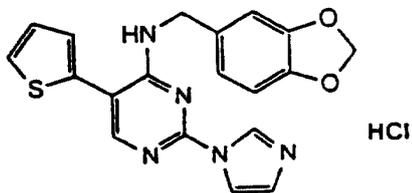


mp = 167.5 - 169.0°C;

NMR : δ 10.20(1H, t), 9.88(1H, s), 8.92(1H, s), 8.34(1H, s),
8.03(1H, d), 7.93(1H, d), 7.82(1H, s), 7.50-7.20(5H, m),
5.00(2H, d).

[실시예 1(p)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1, 3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘 염산염

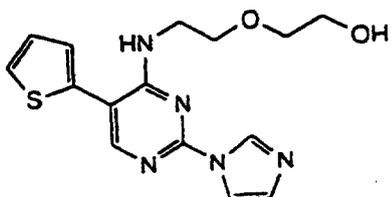


mp = 100.1 - 102.3°C;

NMR : δ 9.88(1H, s), 8.32(1H, s), 8.21(1H, s), 8.13(1H, t),
7.84(1H, s), 7.76(1H, d), 7.36(1H, d), 7.27(1H, t), 7.03(1H, s),
6.95(1H, d), 6.83(1H, d), 5.96(2H, s), 4.46(2H, d).

[실시예 1(q)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]아미노피리미딘 염산염

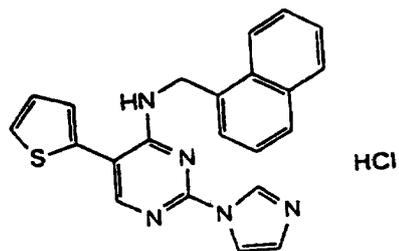


mp = 127.0 - 129.0°C;

NMR : δ 8.52(1H, brs), 8.12(1H, s), 7.87(1H, brs), 7.70(1H, d),
7.30(1H, d), 7.26-7.03(3H, m), 4.62-4.53(1H, m),
3.63(4H, s), 3.46(4H, s).

[실시예 1(r)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1-나프틸)메틸아미노피리미딘



mp = 132.0 - 135.0°C;

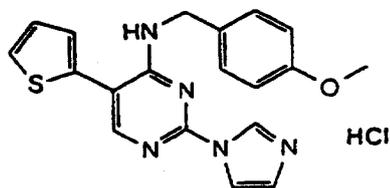
NMR(CDCI₃) : δ 9.36(1H, s), 8.20(1H, s), 8.09(1H, s), 8.00-7.80

(3H, m), 7.65-7.50(2H, m), 7.48-7.40(4H, m),

7.18-7.09(2H, m), 6.30-6.18(1H, brs), 5.17(2H, d).

[실시예 1(s)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(4-메톡시페닐)메틸아미노피리미딘 염산염



mp = 167.0 - 169.5°C;

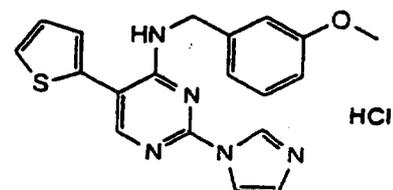
NMR(CDCI₃) : δ 9.31(1H, s), 8.17(1H, s), 8.11(1H, s),

7.54-7.48(2H, m), 7.30-7.18(4H, m), 6.91(2H, d),

6.28-6.15(1H, brs), 4.67(2H, d), 3.81(3H, s).

[실시예 1(t)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-메톡시페닐)메틸아미노피리미딘 염산염



mp = 153.0 - 156.0°C;

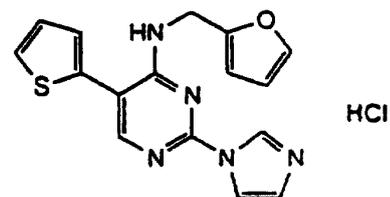
NMR(CDCI₃) : δ 9.29(1H, s), 8.19(1H, s), 8.08(1H, s),

7.55-7.47(2H, m), 7.36-7.19(3H, m), 6.32-6.21

(1H, br), 4.72(2H, d), 3.81(3H, s).

[실시예 1(u)]

2-(1-이미다졸릴)-4-(2-티에닐)-4-(2-푸릴)메틸아미노피리미딘 염산염

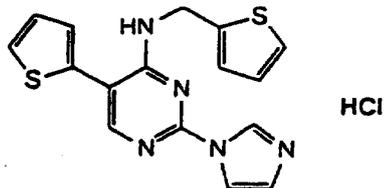


mp 158.0 - 162.5°C;

NMR : δ 9.96-9.70(1H, brs), 8.45-8.20(1H, brs), 8.24(1H, s),
8.03(1H, t), 7.88-7.72(2H, m), 7.56(1H, s), 7.35-7.31
(1H, m), 7.28-7.22(1H, m), 6.38(2H, s), 4.73(2H, d).

[실시예 (v)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(2-티에닐)메틸아미노피리미딘 염산염

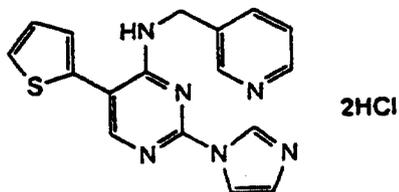


mp = 151.5 - 153.0°C;

NMR : δ 9.96-9.75(1H, brs), 8.46-8.17(3H, m), 7.87-7.65(2H, m),
7.39-7.30(2H, m), 7.30-7.20(1H, m), 7.16-7.11(1H, m),
6.98-6.90(1H, m), 4.90(2H, d).

[실시예 1(w)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-피리딜)메틸아미노피리미딘 이염산염

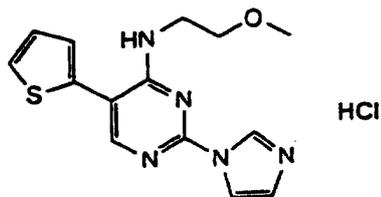


mp = 165.0 - 166.5°C;

NMR : δ 9.94(1H, brs), 9.04(1H, brs), 8.77(1H, d), 8.59(1H, d),
8.40-8.22(3H, m), 7.96(1H, dd), 7.86-7.76(2H, m),
7.44(1H, dd), 7.28(1H, dd), 4.94(2H, d).

[실시예 1(x)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘 염산염

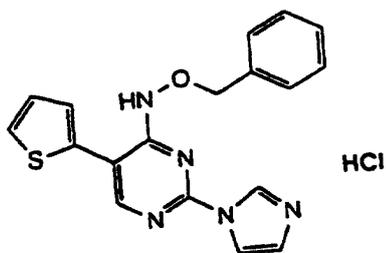


mp = 139.0 - 143.0°C;

NMR : δ 9.77-9.65(1H, br), 8.27(1H, brs), 8.19(1H, s), 7.76(2H, d),
7.50-7.38(1H, m), 7.33(1H, d), 7.30-7.21(1H, m), 3.78
-3.63(2H, m), 3.53(2H, t), 3.26(3H, s).

[실시예 1(y)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-페닐메톡시아미노피리미딘 염산염



mp 155.0°C (분해);

NMR : δ 11.09(1H, brs), 9.63(1H, brs), 8.33(1H, s), 8.21(1H, brs),
7.80(1H, brs), 7.75(1H, d), 7.57-7.46(2H, m), 7.45-7.26(4H, m),
7.25-7.19(1H, m), 5.02(2H, s).

[실시예 1(z)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(4-클로로페닐)메틸아미노피리미딘 염산염

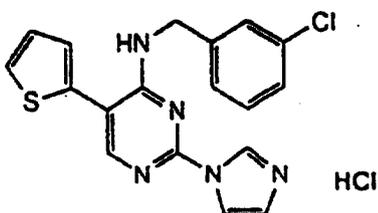


mp = 129.0 - 130.5°C;

NMR : δ 9.96-9.65(1H, br), 8.40-8.10(3H, m), 7.77(2H, dd),
7.46(2H, d), 7.41-7.31(3H, m), 7.30-7.23(1H, m), 4.71(2H, d).

[실시예 1(aa)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-클로로페닐)메틸아미노피리미딘 염산염

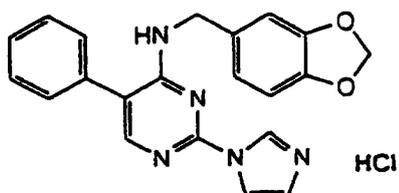


mp = 101.5 - 104.0°C;

NMR : δ 9.92-9.67(1H, br), 8.69-8.15(3H, m), 7.77(2H, dd),
7.50(1H, s), 7.45-7.23(5H, m), 4.73(2H, d).

[시예 1(bb)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘 염산염



mp = 119 - 123°C;

NMR : δ 9.83(1H, brs), 8.32(1H, brs), 8.07(1H, s), 7.94(1H, brt),
7.81(1H, brs), 7.60-7.40(5H, m), 7.00(1H, s), 6.92(1H, d),
6.82(1H, d), 5.95(2H, s), 4.60(2H, d).

[실시예 1(cc)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메틸페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘 염산염

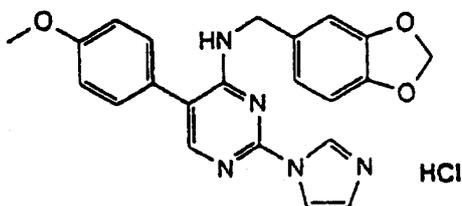


mp = 125 - 127.4°C;

NMR : δ 9.84(1H, s), 8.30(1H, s), 8.04(1H, s), 7.90(1H, t),
 7.82(1H, s), 7.35(4H, s), 7.00(1H, s), 6.93(1H, d), 6.82(1H, d),
 5.95(2H, s), 4.60(2H, d), 2.39(3H, s).

[실시예 1(dd)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘 염산염

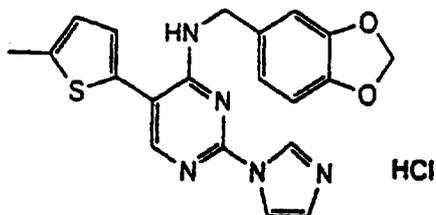


mp = 207 - 209°C;

NMR : δ 9.84(1H, s), 8.31(1H, s), 8.03(1H, s), 7.90(1H, t),
 7.82(1H, s), 7.38(2H, d), 7.11(2H, d), 7.00(1H, s), 6.93(1H, d),
 6.82(1H, d), 5.95(2H, s), 4.59(2H, d), 3.83(3H, s).

[실시예 1(ee)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(5-메틸-2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘 염산염

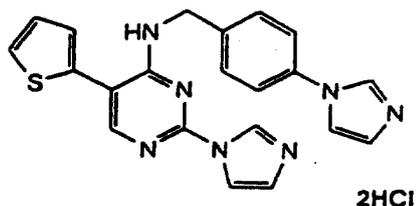


mp = 180.5 - 181.0°C;

NMR : δ 9.88-9.66(1H, brs), 8.32-8.23(1H, brs), 8.14(1H, s),
 8.12-8.00(1H, br), 7.86-7.67(1H, br), 7.18-7.09(1H, m),
 7.07-6.78(4H, m), 5.93(2H, s), 4.70-4.54(2H, br), 2.50(3H, s).

[실시예 1(ff)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-[4-(1-이미다졸릴)페닐]메틸아미노 피리미딘 이염산염

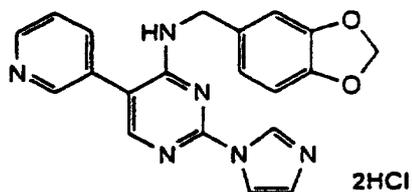


mp = 17.0 - 175.5°C

NMR : δ 9.86(1H, brs), 9.78(1H, brs), 8.42-8.20(3H, m), 8.24(1H, s),
7.92(1H, brs), 7.90-7.65(6H, m), 7.48-7.38(1H, m), 7.38-
7.25(1H, m), 4.95-4.75(2H, m).

[실시예 1(gg)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(3-피리딜)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘 이염산염

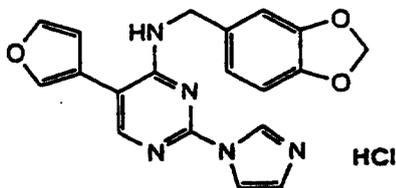


mp = 162.0 - 164.5°C;

NMR : δ 9.96(1H, s), 9.02(1H, s), 8.97-8.88(1H, m), 8.56-
8.41(2H, m), 8.36(1H, s), 8.24(1H, s), 8.17-8.03(1H, m),
7.86(1H, s), 7.01(1H, s), 6.92(1H, d), 5.94(2H, s), 4.62(2H, d),

[실시예 1(hh)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(3-푸릴)-4-(1,3-디옥사인단-4-일)메틸아미노피리미딘 염산염

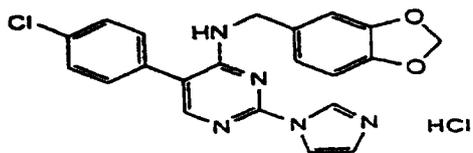


mp = 106.5 - 110.0°C;

NMR : δ 9.80(1H, brs), 8.28(1H, s), 8.23(1H, s), 8.12(1H, s),
8.00-7.85(2H, m), 7.79(1H, s), 7.03(1H, s), 6.98-6.88(1H, m),
6.86-6.72(2H, m), 5.94(2H, s), 4.64(2H, d).

[실시예 1(ii)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-클로로페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘 염산염

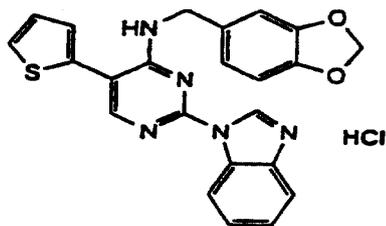


mp = 109.6 - 111.9°C;

NMR : δ 9.83(1H, s), 8.30(1H, s), 8.08(1H, s), 8.01(1H, t), 7.80(1H, s), 7.60(2H, d), 7.47(2H,
d), 6.99(1H, s), 6.92(2H, d), 6.82(2H, d), 5.95(2H, s), 4.59(2H, d),

[실시예 1(jj)]

2-(벤즈이미다졸-1-일)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘 염산염

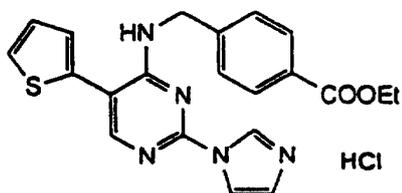


mp = 155.1 - 157.9°C;

NMR : δ 9.65(1H, s), 8.43(1H, m), 8.26(1H, s), 8.00(1H, t),
7.80(1H, m), 7.75(1H, d), 7.47(2H, m), 7.40(1H, d),
7.28(1H, dd), 7.00(1H, s), 6.95(1H, d), 6.85(1H, d),
5.96(2H, s), 4.68(2H, d),

[실시예 1(kk)]

2-(1-이미다졸릴)-5-92-티에닐)-4-(4-에톡시카르보닐페닐)메틸아미노 피리미딘 염산염

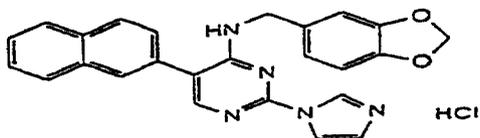


mp = 97.0 - 101.5°C;

NMR : δ 9.71(1H, brs), 8.32-8.18(3H, m), 7.90(2H, d), 7.81-
7.72(2H, m), 7.56(2H, d), 7.43-7.37(1H, m), 7.32-
7.24(1H, m), 4.80(2H, d), 4.27(2H, q), 1.28(3H, t),

[실시예 1(II)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-나프틸)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘 염산염

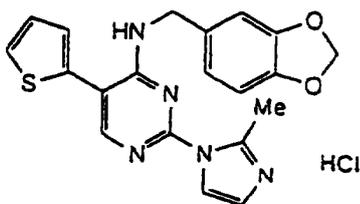


mp = 117.5- 121.0°C;

NMR : δ 9.87-9.77(1H, br), 8.33(1H, t), 8.18(1H, s), 8.08(2H, d),
8.04-7.94(3H, m), 7.81(1H, br), 7.64-7.50(3H, m), 6.99(1H,
s), 6.92(1H, d), 6.82(1H, d), 5.94(2H, s), 4.60(2H, d),

[실시예 1(mm)]

2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘 염산염

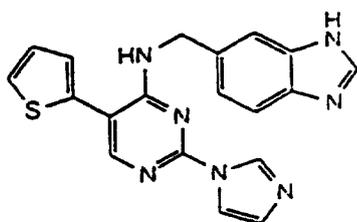


mp = 214.0 - 245.5°C;

NMR : δ 8.25(1H, s), 8.18(1H, d), 8.10(1H, t), 7.77(1H, d), 7.70(1H,
d), 7.40(1H, d), 7.28(1H, dd), 6.94(1H, s), 6.84(2H, s), 5.97(2H,
s), 4.58(2H, d),

[실시예 1(nn)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(벤즈이미다졸-5-일)메틸아미노피리미딘

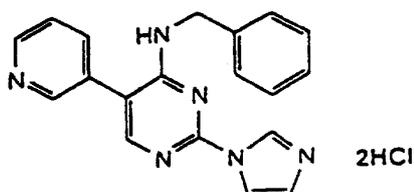


mp = 65.0 - 70.0°C;

NMR : δ 8.56(1H, brs), 8.10(1H, s), 8.08(1H, brs), 7.65-7.58(2H, m), 7.39(1H, dd), 7.29-7.20(1H, m), 7.17-7.08(3H, m), 6.12(1H, br), 4.82(2H, d),

[실시예 1(oo)]

2-(1-이미다졸릴)-5-(3-피리딜)-4-페닐메틸아미노피리미딘 이염산염

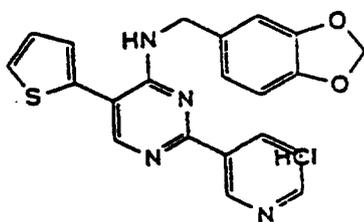


mp = 184.5 - 187.1°C;

NMR : δ 9.97(1H, s), 9.06(1H, s), 8.96(1H, d), 8.57(2H, d), 8.34(1H, s), 8.27(1H, s), 8.13(1H, t), 7.87(1H, s), 7.43(2H, d), 7.30(3H, m), 4.75(2H, d),

[실시예 2]

2-(3-피리딜)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘염산염



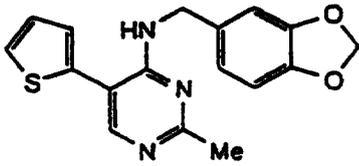
2-클로로-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘(340 mg : 참고예 1 및 2에 기재된 바와 동일한 방법으로 제조) 및 테트라(트리페닐포스핀)팔라듐 (35 mg)을 디메톡시에탄에 현탁시켰다. 아르곤 대기하에서, 디에틸(3-피리딜)보론(165ml) 및 1N의 탄산수소나트륨 수용액(2.5ml)을 상기 현탁액에 첨가하고 혼합물을 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 증발시켰다. 농축된 용액은 에틸아세테이트와 염화 메틸렌의 혼합물로 추출시켰다. 유기층은 물 및 포화염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후 증발시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토графи를 통해 정제하였다. 생성물은 클로로포름과 메탄올의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 4N의 염산염/에틸 아세테이트(2 ml)를 첨가했다. 상기 혼합물을 농축시킴으로써 물리적 데이터가 하기와 같은 표제 화합물을 얻었다.

mp = 114.5 - 116.5°C;

NMR : δ 9.54(1H, s), 9.18(1H, d), 9.00(1H, d), 8.32(1H, s), 8.20(1H, brs), 8.10(1H, dd), 7.88(1H, d), 7.43(1H, d), 7.28(1H, dd), 7.00(1H, s), 6.95(1H, d), 6.85(1H, d), 5.95(2H, s), 4.70(2H, d),

[참고예 3]

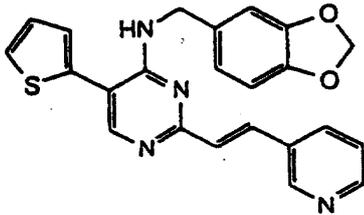
2-메틸-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘



2-메틸-5-(2-티에닐)-4-클로로피리미딘(590 mg : 참고예 1에 기재된 바와 동일한 방식으로 제조)을 염화 메틸렌(6ml)중에 용해시켰다. 상기 용액에, (1,3-디옥사인단-5-일) 메틸아민(2 ml)을 첨가했다. 상기 혼합물을 50°C에서 2일 동안 환류시켰다. 반응 후, 상기 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층은 각각 물과 염화 암모늄 포화 수용액으로 세척하였다. 이어서 상기 수용액을 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물은 에테르로 세척하여 표제 화합물을 얻었다.

[실시에 3]

2-[2-(3-피리딜)비닐]-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노 피리미딘



2-메틸-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메틸아미노피리미딘(325mg : 참고예 3에서 제조) 및 피리딘-3-알데히드(110 mg)를 아세트산(2 ml)에 용해시켰다. 상기 용액을 2일동안 환류시켰다. 냉각시킨후, 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화수용액을 상기 용액에 첨가했다. 오일층은 물과 중탄산나트륨 포화수용액으로 각각 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시킨 후 증발시켰다. 잔류물은 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 분말은 클로로포름 중에 용해시켰다. 4N-염산염/에틸 아세테이트 (1 ml)를 이 용액에 첨가한 후 농축시키므로써 하기의 물리적 데이터를 가진 표제화합물을 얻었다.

mp = 159.6 - 161.4°C;

NMR : δ 9.20(1H, s), 8.85(1H, d), 8.75(1H, d), 8.28(1H, s),
8.25(1H, d), 8.00(1H, dd), 7.81(1H, d), 7.45(1H, d), 7.42(1H, d),
7.40(1H, dd), 7.05(1H, s), 7.00(2H, d), 6.88(2H, d), 5.96(2H, s),
4.77(2H, s),

[조제예 1]

하기 성분들을 통상적인 방법으로 혼합한 후 타정하여 활성성분이 각각 50mg씩 함유되어 있는 100개의 정제를 제조하였다 :

2-(1-이미다졸릴)-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]

아미노-5-(3메톡시페닐)메틸피리미딘	5.0g
셀룰로즈 칼슘 글리콜레이트(분해제)	0.2g
마그네슘 스테아레이트(윤활제)	0.1g
미정질 셀룰로즈	4.7g

(57) 청구의 범위

청구항 1

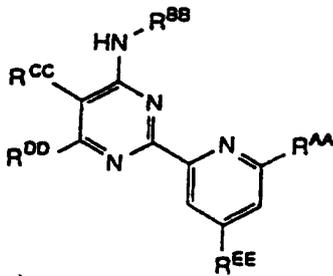
하기 일반식(I)의 4-아미노피리미딘 유도체 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 약학적으로 허용 가능한 염 :



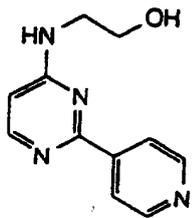
상기 식 중, A는 결합, C₁~C₄의 알킬렌 또는 C₁~C₄의 옥시알킬렌이고, Y는 결합, C₁~C₄의 알킬렌, C₁~C₄

의 알킬렌옥시, $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시페닐렌 또는 페닐($C_1 \sim C_4$)알킬렌이고, Z는 결합 또는 비닐렌이고, R^1 는 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 파라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 및 이들의 부분 또는 완전 포화고리로 구성된 군 중에서 선택된 헤테로시클릭 고리이고, R^2 는 (i) 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 파라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸란, 피란, 디옥솔, 디옥신, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조디옥솔, 벤조디옥신, 티오펜, 티오인, 벤조티오펜, 벤조티온, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 헤테로시클릭 고리, (ii) $C_4 \sim C_{15}$ 의 카르보시클릭 고리, (iii) $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, (iv) 히드록시($C_1 \sim C_4$ 의 알콕시), 또는 (v) 히드록시이고, R^3 는 (i) 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 파라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 푸란, 피란, 벤조푸란, 벤조피란, 티오펜, 티오인, 벤조티오펜, 벤조티온, 티아졸, 이소티아졸, 티아진, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아진 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 헤테로시클릭고리, (ii) $C_4 \sim C_{15}$ 의 카르보시클릭 고리, (iii) 일반식 $CH_2=CH(X)-$ 의 기(식 중, X는 할로겐임), 또는 (iv) 수소이고,

I는 1 또는 2로서, 단, R^1 로 표시된 고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬, $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 니트로 중 1개 또는 2개로 치환될 수 있고, R^2 로 표시된 고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬, $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 일반식 $-COOR^{10}$ [식 중, R^{10} 은 수소 또는 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬임]의 기 중 1개 또는 2개로 치환될 수 있고, R^3 로 표시된 고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬, $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 시아노, 에틸닐, 또는 일반식 $-SONR^7R^8$ [식 중, R^7 및 R^8 는 각각 수소 또는 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬임]의 기 중 1개 또는 2개로 치환될 수 있고, Y가 결합일 때 R^2 는 히드록시이외의 것이고, Z가 비닐렌일 때 R^1 은 질소원자를 통해 결합되지 않으며, 상기 화학식 1의 화합물 중에서, 식



[식 중, R^AA 는 메틸 또는 n-프로필이고, R^BB 는 시클로펜틸, 시클로헥실, 2-히드록시에틸, 메톡시에틸, 2-(1-피페리디닐)에틸이거나, 또는 메틸, 메톡시, 클로로, 니트로, 트리플루오로메틸 중 1개 또는 2개로 치환될 수 있는 페닐 또는 벤질이고, R^CC 가 수소 또는 메틸이고, R^DD 가 메틸 또는 n-프로필, 이소프로필 또는 벤질이며, R^EE 는 수소 또는 메틸임]의 화합물과, 식



의 화합물을 제외된다.

청구항 2

제1항에서 있어서, R^1 이 피롤, 피리딘, 아제핀, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 헤테로시클릭 고리인 일반식(1)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 이미다졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 벤즈이미다졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 피리딘인 일반식(1)의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 가 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^2 가 피리딘인 일반식(1)의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^2 가 벤즈이미다졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2 가 이미다졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^2 가 푸란, 피란, 디옥솔, 디옥신, 벤조푸란, 벤조피란, 벤조디옥솔, 벤조디옥신, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^2 가 푸란인 일반식(1)의 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R^2 가 1,3-디옥사인단인 일반식(1)의 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^2 가 티오펜, 티오인, 벤조티오펜, 벤조티온, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^2 가 티오펜인 일반식(1)의 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, R^2 가 $C_4 \sim C_{15}$ 의 카르보시클릭 고리인 일반식(1)의 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R^2 가 벤젠인 일반식(1)의 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^2 가 나프탈렌인 일반식(1)의 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R^2 가 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시인 일반식(1)의 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^2 가 히드록시($C_1 \sim C_4$)알콕시인 일반식(1)의 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R^2 가 히드록시인 일반식(1)의 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R^3 가 피롤, 피리딘, 아제핀, 이미다졸, 피라졸, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R^3 가 피리딘인 일반식(1)의 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R³가 이미다졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R³가 푸란, 피란, 벤조푸란, 벤조피란, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, R³가 푸란인 일반식(1)의 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, R³가 티오펜, 티오인, 벤조티오펜, 벤조티온, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, R³가 티오펜인 일반식(1)의 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R³가 벤즈티오펜인 일반식(1)의 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, R³가 티아졸, 이소티아졸, 티아진, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조티아진, 및 이들의 부분 또는 완전 포화 고리로 구성된 군 중에서 선택된 것인 일반식(1)의 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R³가 티아졸인 일반식(1)의 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R³가 C₄~C₁₅의 카르보시클릭 고리인 일반식(1)의 화합물.

청구항 32

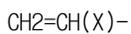
제1항에 있어서, R³가 벤젠인 일반식(1)의 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, R³가 나프탈렌인 일반식(1)의 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, R³가 하기 일반식의 기인 일반식(1)의 화합물:



상기 식 중, X는 할로겐이다.

청구항 35

제1항에 있어서, R³-A가 수소 또는 C₁~C₄의 알킬인 일반식(1)의 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 2-(1-이미다졸릴)-4-[2-(2-히드록시에톡시에톡시)에틸]아미노-5-(3--메톡시페닐)-메틸피리미딘, 2-(1-이미다졸릴)-4-페닐메틸아미노피리미딘, 2-(1-이미다졸릴)-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘, 2-(1-이미다졸릴)-5-에틸-4-페닐메틸아미노피리미딘.

2-(1-이미다졸릴)-5-페닐메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5,6-디메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-(3-메톡시페닐)메틸-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메틸-4-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메틸-4-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘,

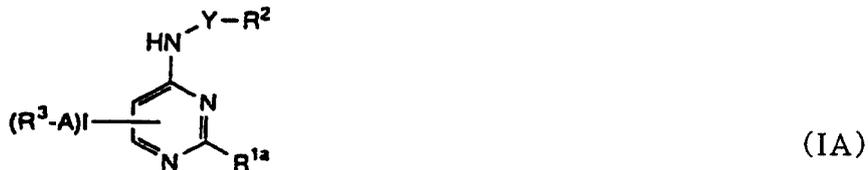
2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-페녹시메틸-4-페닐메틸아미노피리미딘,

2-(1-이미다졸릴)-5-(1-이미다졸릴)메탈-4-페닐메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(1-클로로비닐)-4-페닐메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-페닐메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티아졸릴)-4-페닐메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-[2-(2-히드록시에톡시)에탈]아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1-나프틸)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(4-메톡시페닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-메톡시페닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(2-푸릴)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(2-티에닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-피리딜)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(2-메톡시에탈)아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-페닐메톡시아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(4-클로로페닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(3-클로로페닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메틸페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(4-메톡시페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(5-메틸-2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-[4-(1-이미다졸릴)페닐]메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(3-피리딜)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(3-푸릴)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(3-피리딜)-4-페닐메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(4-클로로페닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(벤즈이미다졸-1-일)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(4-에톡시카르보닐페닐)메탈아미노피리미딘,
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-나프틸)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(3-피리딜)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-[2-(3-피리딜)비닐]-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘,
 2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(1,3-디옥사인단-5-일)메탈아미노피리미딘, 또는
 2-(1-이미다졸릴)-5-(2-티에닐)-4-(벤즈이미다졸-5-일)메탈아미노피리미딘인 일반식(1)의 화합물.

청구항 37

하기 일반식(11)의 화합물을 하기 일반식(11)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(1A)의 화합물의 제조 방법 :



상기 식 중,

R^{1a}는 제1항의 R¹에 대한 정의와 같고, 이것의 질소 원자는 피리미딘 고리에 결합되며,
기타 모든 기호는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 38

하기 일반식(VII)의 화합물을 하기 일반식(IV)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (IB)의 화합물의 제조 방법 :

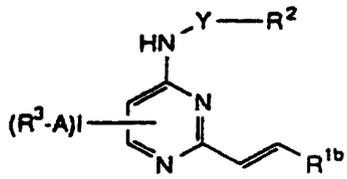


상기 식 중,

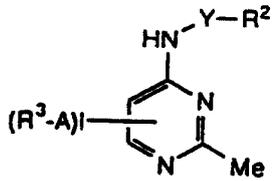
R^{1b}는 제1항의 R¹에 대한 정의와 같고, 이것의 탄소 원자는 피리미딘 고리에 결합되며,
기타 모든 기호는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 39

하기 일반식(XIV)의 화합물을 하기 일반식(XV)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식 (IC)의 화합물의 제조 방법 :



(IC)



(XIV)

CHO - R^{1b}

(XV)

상기 식 중,

R^{1b}는 제1항의 R¹에 대한 정의와 같고, 이것의 탄소 원자는 피리미딘 고리에 결합되며,
기타 모든 기호는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 40

약학적 담체 또는 코팅과 함께, 유효량의 제1항의 일반식(1)의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 활성 성분으로 함유하는, 혈전증, 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 위궤양 또는 고혈압의 예방 및/또는 치료용 약학 조성물.