(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/14

(11) 공개번호 특2001-0087362
(43) 공개일자 2001년09월15일

(21) 출원번호 10-2001-7003856
(22) 출원일자 2001년03월26일
번역문 제출일자 2001년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1999/05224
(86) 국제출원출원일자 1999년09월24일
(87) 국제공개번호 WO 2000/18758
(87) 국제공개일자 2000년04월06일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 10/271277 1998년09월25일 일본(JP)
10/305266 1998년10월27일 일본(JP)

(71) 출원인 미쯔비시 가가꾸 가부시끼가이샤
미우라 아키라
일본국 도오꾜도 지요다꾸 마루노우찌 2쪼메 5반 2고

(72) 발명자 와타나베카즈토시
일본국227-8502카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000요코하마리서치센터미쯔비시케미컬코포레이션
안도료이치
일본국227-8502카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000요코하마리서치센터미쯔비시케미컬코포레이션
사이토켄이치
일본국227-8502카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000요코하마리서치센터미쯔비시케미컬코포레이션
카와모토리에
일본국227-8502카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000요코하마리서치센터미쯔비시케미컬코포레이션
쇼다아야
일본국227-8502카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000요코하마리서치센터미쯔비시케미컬코포레이션

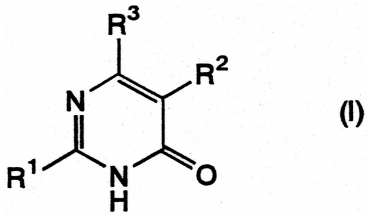
(74) 대리인 이한영

심사청구 : 없음

(54) 피리미돈 유도체

요약

하기 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체, 또는 그의 염:



(I)

상기 식에서,

R^1 은 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클로알킬기, 아릴기 등이고;

R^2 는 수소, 하이드록시기, 알킬기, 알케닐기 등이며, 및, R^3 는 피리딜기이고,

알츠하이머병 등과 같은 타우 단백질 키나제 1의 과활성(hyperactivity)에 의해 야기되는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 유효성분으로 전기 유도체 또는 그의 염을 포함하는 의약.

명세서

기술분야

본 발명은 알츠하이머병 등의 타우 단백질 키나제 1(tau protein kinase 1)의 비정상적 진행에 의해 야기되는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 유효성분으로 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

알츠하이머병은 신경세포의 퇴행과 감소에 의해서 대뇌 외피 위축(cerebral cortical atrophy)이 관찰되어지는 점진적인 노인성 치매이다. 병리학적으로, 수많은 노인성 플라크와 신경섬유 엉킴이 뇌에서 관찰되었다. 환자의 수가 노년층에서 계속 증가하였고, 알츠하이머병은 심각한 사회 문제가 되었다. 많은 이론들이 제안되었음에도 불구하고, 알츠하이머병의 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 원인의 초기 해결이 요구되었다.

알츠하이머병의 두 특징적인 병리학적인 변화가 지각 기능장애 정도와 관련있다고 알려졌다. 따라서, 1980년 초반부터 두 병리학적인 변화 요인을 분자생물학적 수준에서 밝혀내는 연구가 수행되었다. 노인성 플라크는 세포밖에서 축적되고, 아밀로이드 베타 단백질(amyloid βprotein)이 주요 성분으로 밝혀졌다(하기 본원에서는 " Aβ" 로 축약되었다: 참조 : Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 855(1984); EMBO J., 4, 2757(1985); Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 82, 4245 (1985)). 다른 병리학적인 변화에서는, 염기쌍 필라멘트(paired helical filament)(하기 본원에서는 " PHF" 로 축약되었다)로 일컫는 이중염기필라멘트 물질인 신경섬유 엉킴이 세포내에서 축적되었고, 뇌에 특이적인 미소관 관련 단백질의 한 종류인 타우 단백질이 주요 구성성분으로 밝혀졌다(참조: Proc. Natl. Sci., USA., 95, 4506(1988) ; Neuron, 1, 827 (1988)).

더 나아가서, 유전학적 연구에서는, 프레세닐린(presenilins) 1 및 2가 가족 특유의 알츠하이머병 원인 유전자로 발견되었고(참조: Nature, 375, 754(1995); Science, 269, 973(1995); Nature, 376, 775(1995)), 프레세닐린 1 및 2의 돌연변이가 Aβ의 분비를 촉진시킨다고 밝혀졌다(참조: Neuron, 17, 1005(1996); Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 94, 2025(1997)). 전기 결과로부터, 알츠하이머병에서 신경세포의 사멸을 일으키는 PHF의 형성때문에 Aβ가 비정상적으로 축적되어 덩어리화된다. 또한, 글루탐산(glutamic acid)의 세포외 유출과 유출과 반응하는 글루탐산 수용체(glutamate receptor)의 활성화는 허혈 뇌혈관 사고에 의해 일어나는 신경세포의 사멸 초기과정에 중요한 요소이다(참조: Sai-shin Igaku [Lastet Medicine], 49, 1506(1994)).

카이닌 산(kainic acid)을 처리하면 글루탐산 수용체의 하나인 AMPA 수용체를 촉진시켜 Aβ의 전구체인 아밀로이드 전구체 단백질(하기 본원에서는 " APP" 로 축약되었다)의 mRNA를 증가하게 되고(참조: Society for Neuroscience Abstracts, 17, 1445(1991)), APP의 물질대사를 향상시킨다는 사실이 보고되었다(참조: The Journal of Neuroscience, 10, 2400(1990)). Aβ의 축적이 허혈 뇌혈관병에 기인한 세포의 사멸에 관여한다고 강하게 제기되었다. Aβ의 비정상적인 축적과 덩어리가 관찰되는 질병은 다운 증후군, 뇌 아밀로이드 혈관병증에 야기되는 뇌출혈, 루이 신체 질병(Lewy body disease) 등이 포함된다(참조: Shin-kei Shinpo [Nerve Advance], 34, 343(1990); Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476(1996)). 더 나아가서, PHF의 축적에 의해 야기되는 신경섬유엉킴을 나타내는 질병은 점진적 전핵 마비(supranuclear palsy), 아급성경화 뇌염 파킨스병(subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism), 후뇌염 파킨스병(postencephalitic parkinsonism), 복서 뇌염(pulgilistic encephalitis), 괌 파킨스병-치매 합병증(Guam parkinsonism-dementia complex), 루이 신체 질병(Lewy body disease) 등을 포함한다(참조: Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 36, 2(1991); Igaku no Ayumi [Progress of Medicine], 158, 511(1991); Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476(1996)).

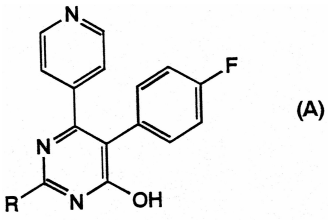
타우 단백질은 일반적으로 SDS-PAGE 전기영동에서 48 내지 65 kDa의 분자량을 가지는 여러 밴드를 형성하는 단백질로 구성되어 있고, 미소관 형성을 촉진시킨다. 알츠하이머병을 앓고 있는 뇌에서 PHF와 혼합된 타우 단백질은 정상적인 타우 단백질과 비교하여 비정상적으로 인산화되는 것이 입증되었다(참조: J. Biochem., 99, 1807(1996); Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 83, 4913(1986)). 비정상적 인산화를 촉진시키는 효소가 분리되었다. 전기효소는 타우 단백질 키나제 1(tau protein kinase 1)(하기 본원에서는 " TPK1" 로 축약되었다)로 명명되었고, 그것의 물리화학적인

특성이 밝혀졌다(참조: Seikagaku [Biochemistry], 64, 308(1992); J. Biol. Chem., 267, 10897(1992)). 쥐 TPK1의 cDNA는 TPK1의 부분적인 아미노산 서열을 기초로 한 쥐 대뇌 피질 cDNA 라이브러리로부터 복제되었고, 그것의 뉴클레오타이드 서열이 결정되었고 아미노산 서열이 유추되었다(참조: Japanese Patent Un-examined Publication [Kokai] No. 6-239893/1994). 그 결과, 쥐 GSK-3β(glycogen synthase kinase 3β)(참조: FEBS Lett., 325, 167(1993))으로 알려진 효소의 일차구조에 대응하는 쥐 TPK1의 일차구조를 밝혔다.

노인성 플라크의 주성분인 Aβ가 신경독성을 일으킨다고 보고되었다(참조: Science, 250, 279(1990)). 그러나, 다양한 이론이 Aβ가 세포사멸을 일으키는 이유를 제시하였지만, 확실한 이론은 발표되지 않았다. 다카시마(Takashima) 등은 쥐 태아(fetal rat hippocampus) 초대 배양 시스템에 Aβ를 처리하면 세포가 사멸되는 것을 관찰하였고, TPK1의 활성이 Aβ처리에 의해 증가하였고, Aβ에 의한 세포 사멸은 TPK1의 안티센스에 의해 억제되는 것을 발견하였다(참조: Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 90, 7789(1993); Japanese Patent Un-examined Publication [Kokai] No. 6-329551/1994).

전기 관점에서, TPK1의 활성을 억제하는 화합물은 Aβ의 신경독성과 PHF의 형성을 막고, 알츠하이머병에서 신경세포 사멸을 억제하여 알츠하이머병의 진행을 멈추게 하거나 지연시킨다. 또한, 전기 화합물은 Aβ의 세포독성 억제에 의해, 허혈 뇌혈관 질병, 다운 증후군(Down Syndrome), 뇌 아밀로이드 혈관병증(cerebral amyloid angiopathy), 로이 바디 질병에 야기되는 뇌출혈 등의 치료제로 쓰일 수도 있다. 더 나아가서, 점진적 전핵 마비(supranuclear palsy), 아급성경화 뇌염 파킨스병(subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism), 후뇌염 파킨스병(postencephalitic parkinsonism), 복서 뇌염(pulgilistic encephalitis), 괌 파킨스병-치매 합병증(Guam parkinsonism-dementia complex), 루이 신체 질병(Lewy body disease), 픽 질병(Pick's disease), 대뇌피질 퇴행(corticobasal degeneration), 초기 치매(frontotemporal dementia) 등의 신경퇴행성 질환의 치료제로 사용될 수 있다.

하기 일반식(I)에 개시된 본 발명의 화합물과 구조적으로 유사한 화합물로, 하기 일반식(A)에 개시된 화합물이 알려져 있다.



(A)

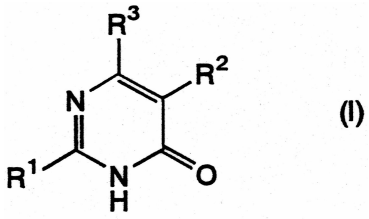
상기 식에서, R은 2,6-클로로벤질기, 2-(2-클로로페닐)에틸아미노기, 3-페닐프로필아미노기, 또는 1-메틸-3-페닐프로필아미노기(WO98/24782)이다. 일반식(A)에 개시된 화합물은 피리미딘 링의 제 5번 위치에 4-플루오로페닐기를 가지는 것을 특징으로 하고, 본 발명의 범위내에 포함되지 않는다. 게다가, 일반식(A)에 개시된 화합물의 주요한 의약적 활성은 항-염증 효과를 가지는데 반하여, 일반식(I)에 개시된 본 발명의 화합물은 TPK1 억제제 또는 신경 퇴행성 질환의 치료를 위한 의약으로 유용하므로, 각각의 의약적 활성은 서로 다르다.

발명의 요약

본 발명의 주된 목적은, 알츠하이머병과 같은 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 유효성분으로 유용한 화합물을 제공하는 것이다. 좀 더 구체적으로, 본 발명의 목적은 Aβ의 신경독성과 PHF의 형성을 억제하기 위하여 TPK1의 활성을 억제하고, 신경세포의 퇴화 억제에 의한 알츠하이머병 같은 질병의 예방 및/또는 치료를 위한, 의약의 유효성분으로서의 새로운 화합물을 제공하는 것이다.

전기 목적을 수행하기 위해, 본 발명의 발명인은 TPK1의 인산화에 억제 활성을 가지는 여러 화합물을 검사하였다. 그 결과, 전기 질병의 예방 및/또는 치료법에 유용한 유효성분으로 일반식(I)에 개시된 화합물을 발견하였다. 본 발명은 이 발견에 중점을 두었다.

본 발명은 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체 또는, 그의 염, 용매화물, 또는 수화물을 제공한다:



(I)

상기 식에서,

R^1은 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -N(R^4)-W-R^5로 표시되는 기(이 때, R^4 및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기; 및 "W"는 단일 결합, 카보닐기, 설포닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기와 치환될 수 있는 질소이다)이고;

R^2는 수소, 하이드록시기, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_8 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_1-C_8 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 C_1-C_8 알킬티오기,

할로겐기, 니트로기, 시아노기, 치환될 수 있는 아미노기, 카복시기,

치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬옥시카보닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클

로알킬옥시카보닐기, 카바모일기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬아미노카

보닐기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 디알킬아미노카보닐기; 및,

R^3 는 치환될 수 있는 피리딜기이다.

본 발명의 다른 측면에 의하면, 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체, 및 생리학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 및 수화물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 물질을 유효성분으로 구성하는 의약을 제공하는 것이다. 본 발명의 바람직한 실시태양에 따르면, 타우 단백질 키나제 1 과활성에 의해 야기되는 질병과 신경퇴행성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 전기 의약을 제공하는 것이다. 더 나아가서, 본 발명의 바람직한 실시태양에 따르면 알츠하이머병, 허혈 뇌혈관병, 다운증후군, 뇌 아밀로이드 혈관병증에 야기되는 뇌출혈, 점진적 전핵 마비(supranuclear palsy), 아급성경화 뇌염 파킨스병(subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism), 후뇌염 파킨스병(postencephalitic parkinsonism), 복서 뇌염(pulgilistic encephalitis), 괌 파킨스병-치매 합병증(Guam parkinsonism-dementia complex), 루이 신체 질병(Lewy body disease), 픽 질병(Pick's disease), 대뇌피질 퇴행(corticobasal degeneration), 초기 치매(frontotemporal dementia)로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 질병에 전기 의약을 제공하고; 및, 하나 또는 그 이상의 의약 첨가제와 함께 유효성분으로 전기 물질을 포함하는 의약 조성물 형태의 전기 의약을 제공하는 것이다. 본 발명은 일반식(I)의 피리미돈 유도체와 그의 염, 용매화물, 및 수화물을 구성하는 그룹으로부터 선택되는 물질을 유효성분으로 하는 타우 단백질 키나제 1의 억제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 측면에 의하면, 일반식(I)의 피리미돈 유도체와 생리학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 수화물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 물질의 효과적인 양을 환자에게 투여하는 단계로 구성되는 타우 단백질 키나제 1 과활성에 의해 야기되는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 방법을 제공하고; 전기 의약을 제조하기 위해 일반식(I)의 피리미돈 유도체와 생리학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 수화물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 물질의 용도가 제공된다.

발명 수행 최적 모드

" 알킬기" (alkyl group) 또는 여기서 사용된 알킬 부분(예를 들어, 알콕시기)을 포함하는 관능 기의 알킬 부분은 선형(linear)이거나 환형(cyclic) 또는 분지(branched)형일 수 있다. 예를 들어, R^2 로 표시되는 알킬기는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 사이클로부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, 사이클로펜틸기, n-헥실기, 이소헥실기, 사이클로헥실기, 선형 또는 분지형의 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 테트라데실기, 펜타데실기, 옥타데실기 등이다. 본 명세서에서, 관능 기가 " 치환될 수 있는" (which may be substituted) 또는 " 선택적으로 치환될 수 있는" (optionally substituted)으로 정의될 때, 치환기 수, 종류, 치환 위치는 특별히 제한되지 않았고, 둘 이상의 치환기가 존재할 때, 그들은 동일하거나 다를 수 있다.

R^1으로 표시되는 C_1-C_{18} 알킬기가 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가지면, 알킬기는 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 및 사이클로옥틸기 등의 C_3-C_8 사이클로알킬기; 페닐기, 1-나프틸기, 및 2-나프틸기 등의 C_6-C_{10} 아릴기; 사이클로프로필옥시기, 사이클로부틸옥시기, 사이클로펜틸옥시기, 사이클로헥실옥시기, 사이클로헵틸옥시기, 및 사이클로옥틸옥시기 등의 C_3-C_8 사이클로알킬옥시기; 플루오레닐기; 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 및 이소펜틸옥시기 등의 C_1-C_5 알콕실기; 페녹시기, 및 나프톡시기 등의 C_6-C_{14} 아릴옥시기; 메틸티오기, 에틸티오기, 프로필티오기, 부틸티오기, 및 펜틸티오기 등의 C_1-C_5 알킬티오기; 페닐티오기, 및 나프틸티오기 등의 C_6-C_{14} 아릴티오기; 메탄설포닐기, 에탄설포닐기, 프로판설포닐기, 부탄설포닐기, 및 펜탄설포닐기 등의 C_1-C_5 알킬설포닐기; 페닐설포닐기, 및 나프틸설포닐기 등의 C_6-C_{14} 아릴설포닐기; 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 등의 할로겐; 트리플루오로메틸기 등의 C_1-C_5 할로겐화된 알킬기; 하이드록시기; 니트로기; 옥소기; 포밀기; 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 및 발레릴기 등의 C_2-C_6 알킬카보닐기; 아미노기; 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기, 및 이소펜틸아미노기 등의 C_1-C_5 모노알킬아미노기; 디메틸아미노기, 에틸메틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸프로필아미노기, 및 디이소프로필아미노기 등의 C_2-C_{10} 디알킬아미노기; 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1-4 헤테로원소를 가지고, 예를 들어 5~10개의 원소로 구성되는 링, 푸란 링, 디하이드로푸란 링, 테트라하이드로푸란 링, 피란 링, 디하이드로피란 링, 테트라하이드로피란 링, 벤조푸란 링, 이소벤조푸란 링, 크로멘 링, 크로만 링, 이소크로만 링, 티오펜 링, 벤조티오펜 링, 피롤 링, 피롤린 링, 피롤리딘 링, 이미다졸 링, 이미다졸린 링, 이미다졸리딘 링, 피라졸 링, 피라졸린 링, 피라졸리딘 링, 트리아졸 링, 테트라졸 링, 피리딘 링, 피리딘 옥사이드 링, 피페리딘 링, 피라진 링, 피페라진 링, 피리미딘 링, 피리다진 링, 인돌리진 링, 인돌 링, 인돌린 링, 이소인돌 링, 이소인돌린 링, 인다졸 링, 벤지미다졸 링, 푸린 링, 퀴놀리진 링, 퀴놀린 링, 프탈라진 링, 나프틸리딘 링, 퀴녹살린 링, 퀴나졸린 링, 시놀린 링, 프테리딘 링, 올사졸링, 옥사졸리딘 링, 이소자졸 링, 이소자졸리딘 링, 티아졸 링, 벤조티아졸 링, 티아질리딘 링, 이소티아졸 링, 이소티아졸리딘 링, 디옥산 링, 디티안 링, 모폴린 링, 티오모폴린 링, 프탈리미데 링 등의 잔기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가질수 있다.

아릴기 또는 헤테로사이클릭기가 치환기로 제공되면, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, 헥실기, 이소헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 테트라데실기, 펜타데실기, 옥타데실기, 및 전기 치환기 A 등의 C_1-C_{18} 알킬기를 구성하는 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기 B를 가질 수 있다.

예를 들어, R^1으로 표시되는 C_3-C_{18} 알케닐기의 예는 알릴기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 2-펜테닐기, 3-펜테닐기, 4-펜테닐기, 2-메틸-2-부테닐기, 3-메틸-2-부테닐기, 2-헥세닐기, 5-헥세닐기, 2-헵테닐기, 6-헵테닐기, 2-옥테닐기, 7-옥테닐기, 2-노네닐기, 8-노네닐기 등을 포함하고, R^1으로 표시되는 C_3-C_{18} 알키닐기는 프로파르길기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 2-펜티닐기, 3-펜티닐기, 4-펜티닐기, 1-메틸-2-펜티닐기, 4-메틸-2-펜티닐기, 2-헥시닐기, 5-헥시닐기, 2-헵티닐기, 6-헵티닐기, 2-옥티닐기, 7-옥티닐기 등을 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 A로 치환될 수 있다.

예를 들어, R^1으로 표시되는 C_3-C_8 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기 등을 포함하고, R^1으로 표시되는 C_6-C_{14} 아릴기의 예는 페닐기, 나프틸기, 안트릴기 등을 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 B로 치환될 수 있다. R^1으로 표시되는 C_6-C_{14} 아릴기는 하이드록시메틸기, 1-하이드록시에틸기, 2-하이드록시에틸기, 및 3-하이드록시프로필기 등의 하이드록시알킬기; 포르밀옥시메틸기, 아세톡시메틸기, 1-아세톡시에틸기, 2-아세톡시에틸기, 3-아세톡시프로필기, 프로피오닐옥시메틸기, 부티릴옥시메틸기, 및 발레릴옥시메틸기 등의 C_1-C_6 알킬카보닐옥시기를 가지는 C_1-C_3 알킬기; 아미노메틸기, 1-아미노에틸기, 2-아미노에틸기, 3-아미노프로필기 등의 C_1-C_3 아미노알킬기; 질소에 C_1-C_8 알킬기를 가지는 메틸아미노메틸기, 에틸아미노메틸기, 1-메틸아미노에틸기, 2-메틸아미노에틸기, 및 3-메틸아미노프로필기 등의 모노알킬아미노(C_1-C_3 알킬)기; 및, 질소에 동일하거나 다른 C_1-C_{18} 알킬기를 가지는 디메틸아미노메틸기, 디에틸아미노메틸기, 1-디메틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸기, 및 3-디메틸아미노프로필기 등의 디알킬아미노(C_1-C_3 알킬)기로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기를 가질 수 있다,

예를 들어, R^1 으로 표시되는 C_1 - C_{18} 알킬옥시기의 예는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, 1,1-디메틸프로필옥시기, 헥실옥시기, 이소헥실옥시기, 헵틸옥시기, 옥틸옥시기, 노닐옥시기, 데실옥시기, 운데실옥시기, 도데실옥시기, 트리데실옥시기, 테트라데실옥시기, 펜타데실옥시기, 옥타데실옥시기 등을 포함한다. 예를 들어, R^1 으로 표시되는 C_3 - C_{18} 알케닐옥시기의 예는 알릴옥시기, 2-부테닐옥시기, 3-부테닐옥시기, 2-펜테닐옥시기, 3-펜테닐옥시기, 4-펜테닐옥시기, 2-메틸-2-부테닐옥시기, 3-메틸-2-부테닐옥시기, 2-헥세닐옥시기, 5-헥세닐옥시기, 2-헵테닐옥시기, 6-헵테닐옥시기, 2-옥테닐옥시기, 7-옥테닐옥시기, 2-노네닐옥시기, 8-노네닐옥시기 등을 포함한다. 예를 들어, R^1 으로 표시되는 C_3 - C_{18} 알키닐옥시기의 예는 프로파르길옥시기, 2-부티닐옥시기, 3-부티닐옥시기, 2-펜티닐옥시기, 3-펜티닐옥시기, 4-펜티닐옥시기, 1-메틸-2-펜티닐옥시기, 4-메틸-2-펜티닐옥시기, 2-헥시닐옥시기, 5-헥시닐옥시기, 2-헵티닐옥시기, 6-헵티닐옥시기, 2-옥티닐옥시기, 7-옥티닐옥시기 등을 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 A로 치환될 수 있다.

예를 들어, R^1 으로 표시되는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시기의 예는 사이클로프로필옥시기, 사이클로부틸옥시기, 사이클로펜틸옥시기, 사이클로헥실옥시기, 사이클로헵틸옥시기, 및 사이클로옥틸옥시기를 포함하고, 예를 들어, R^1 으로 표시되는 C_6 - C_{14} 아릴옥시기의 예는 페녹시기, 나프톡시기, 안트릴옥시기를 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 B로 치환될 수 있다.

예를 들어, R^1 으로 표시되는 헤테로사이클릭기의 예는 산소, 황, 및 질소에서 선택되는 1-4 헤테로 원소를 가지고, 및, 총 5~10개의 원소로 구성되는 링, 예를 들어, 푸란 링, 디하이드로푸란 링, 테트라하이드로푸란 링, 피란 링, 디하이드로피란 링, 테트라하이드로피란 링, 벤조푸란 링, 이소벤조푸란 링, 크로멘 링, 크로만 링, 이소크로만 링, 티오펜 링, 벤조티오펜 링, 피롤 링, 피롤린 링, 피롤리딘 링, 이미다졸 링, 이미다졸린 링, 이미다졸리딘 링, 피라졸 링, 피라졸린 링, 피라졸리딘 링, 트리아졸 링, 테트라졸 링, 피리딘 링, 피리딘 옥사이드 링, 피페리딘 링, 피라진 링, 피페라진 링, 피리미딘 링, 피리다진 링, 인돌리진 링, 인돌 링, 인돌린 링, 이소인돌 링, 이소인돌린 링, 인다졸 링, 벤지미다졸 링, 푸린 링, 퀴놀리진 링, 퀴놀린 링, 프탈라진 링, 나프틸리딘 링, 퀴녹살린 링, 퀴나졸린 링, 시놀린 링, 프테리딘 링, 옥사졸링, 옥사졸리딘 링, 이소자졸 링, 이소자졸리딘 링, 티아졸 링, 벤조티아졸 링, 티아질리딘 링, 이소티아졸 링, 이소티아졸리딘 링, 다이옥산 링, 디티안 링, 모폴린 링, 티오모폴린 링, 프탈리미드 링 등을 가지는 헤테로사이클릭 링의 잔기를 포함한다. 헤테로사이클릭기는 하나 또는 그 이상의 치환기 B를 가질 수 있다.

선택적으로 치환된 C_1 - C_{18} 알킬기, 및 선택적으로 치환된 C_3 - C_{18} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_3 - C_{18} 알키닐기, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬기, 및 각각 R^4 및 R^5 으로 표시되는 선택적으로 치환된 C_6 - C_{14} 아릴기로서, R^1 에 설명된 관능기가 사용될 수 있다. " W" 가 질소이면, 선택적으로 치환된 C_1 - C_{18} 알킬기로서, 질소에 존재할 수 있는, R^1 에 대해 설명된 관능기가 사용될 수 있다.

예를 들어, R^2 로 표시되는 C_1 - C_8 알킬기의 예는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, n-헵틸기, n-옥틸기 등을 포함하고, 예를 들어, R^2 로 표시되는 C_3 - C_8 알케닐기의 예는 알릴기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 2-펜테닐기, 3-펜테닐기, 4-펜테닐기, 2-메틸-2-부테닐기, 3-메틸-2-부테닐기, 2-헥세닐기, 5-헥세닐기, 2-헵테닐기, 6-헵테닐기, 2-옥테닐기, 7-옥테닐기 등을 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가질 수 있다.

예를 들어, R^2 로 표시되는 C_1 - C_8 알킬옥시기의 예는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭소기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, 1,1-디메틸프로필옥시기, 헥실옥시기, 이소헥실옥시기, 헵틸옥시기, 옥틸옥시기 등을 포함하고, 예를 들어, R^2 로 표시되는 C_1 - C_8 알킬티오기의 예는 메틸티오기, 에틸티오기, 프로필티오기, 이소프로필티오기, 부틸티오기, 이소부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, 펜틸티오기, 이소펜틸티오기, 네오펜틸티오기, 1.1-디메틸프로필티오기, 헥실티오기, 이소헥실티오기, 헵틸티오기, 옥틸티오기 등을 포함한다. 이러한 기는 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가질 수 있다.

예를 들어, R^2로 표시되는 C_1-C_8알킬옥시카보닐기의 예는 메톡시카보닐기, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐기, 이소프로폭시카보닐기, 부톡시카보닐기, 이소부톡시카보닐기, sec-부톡시카보닐기, tert-부톡시카보닐기, 펜틸옥시카보닐기, 이소펜틸옥시카보닐기, 네오펜틸옥시카보닐기, 1,1-디메틸프로필옥시카보닐기, 헥실옥시카보닐기, 이소헥실옥시카보닐기, 헵틸옥시카보닐기, 옥틸옥시카보닐기 등을 포함하고, 예를 들어, R^2로 표시되는 C_3-C_8사이클로알킬옥시카보닐기의 예는 사이클로프로필옥시카보닐기, 사이클로부틸옥시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐기, 사이클로헥실옥시카보닐기, 사이클로헵틸옥시카보닐기, 사이클로옥틸옥시카보닐기 등을 포함한다. 전기 사이클로알킬옥시카보닐기는 하나 또는 그 이상의 치환기 B를 가질 수 있고, 전기 알킬옥시카보닐기는 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가질 수 있다.

예를 들어, R^2로 표시되는 C_1-C_8알킬아미노카보닐기의 예는 메틸아미노카보닐기, 에틸아미노카보닐기, 프로필아미노카보닐기, 이소프로필아미노카보닐기, 부틸아미노카보닐기, 이소부틸아미노카보닐기, sec-부틸아미노카보닐기, tert-부틸아미노카보닐기, 펜틸아미노카보닐기, 이소펜틸아미노카보닐기, 네오펜틸아미노카보닐기, 1,1-디메틸프로필아미노카보닐기, 헥실아미노카보닐기, 이소헥실아미노카보닐기, 헵틸아미노카보닐기, 옥틸아미노카보닐기 등을 포함한다. 예를 들어, R^2로 표시되는 C_1-C_8디알킬아미노카보닐기는 디메틸아미노카보닐기, 디에틸아미노카보닐기, 디프로필아미노카보닐기, 디이소프로필아미노카보닐기, 디부틸아미노카보닐기, 디이소부틸아미노카보닐기, 디펜틸아미노카보닐기, 디이소펜틸아미노카보닐기, 디헥실아미노카보닐기, 디이소헥실아미노카보닐기, 디헵틸아미노카보닐기, 디옥틸아미노카보닐기 등을 포함한다. 이러한 기들은 하나 또는 그 이상의 치환기 A를 가질 수 있다.

R^2로 표시되는 선택적으로 치환된 C_3-C_8사이클로알킬기, 선택적으로 치환된 C_3-C_8사이클로알킬옥시기, 및 선택적으로 치환된 C_6-C_{14} 알릴옥시기로서, R^1에 대해 설명된 관능기가 사용될 수 있다. R^3는 2-피리딜기, 3-피리딜기, 및 4-피리딜기 중의 하나일 수 있는 피리딜기이다. 피리딜기는 하나 또는 그 이상의 치환기 B를 가질 수 있다.

바람직하게, R^1은 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 알킬기에 의해 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -N(R^4)-W-R^5로 표시되는 기(이 때, R^4및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기이고, "W"는 단일 결합, 카보닐기, 설포닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기와 치환될 수 있는 질소이다)이다.

더욱 바람직하게, R^1은 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 치환되지 않은 알킬기에 의해 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -N(R^4)-W-R^5로 표시되는 기(이 때, R^4및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기이고, "W"는 단일 결합이다)이다.

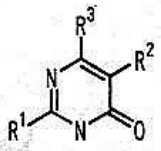
R^2는 바람직하게 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_8알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 할로겐, 니트로기, 시아노기, 치환될 수 있는 아미노기, 카복실기, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬옥시카보닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시카보닐기, 카바모일기, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬아미노카보닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1-C_8디알킬아미노카보닐기, 더욱 바람직하게는, 수소, C_1-C_8알킬기, 또는 할로겐, 및 가장 바람직하게는 수소일 수 있다. R^3는 바람직하게 3-피리딜기 또는 4-피리딜기, 더욱 바람직하게는, 4-피리딜기일 수 있다.

전기 일반식(I)에 개시된 화합물은 염을 형성할 수 있다. 산성 기가 존재할 때, 염의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및 칼슘 등의 알카리 금속과 알카리 토금속의 염; 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, N,N-비스(하이드록시에틸)피페라진, 2-아미노-2-메틸-1-프로파놀, 에탄올아민, N-메틸글루카민, 및 L-글루카민 등의 아민과 암모니아의 염; 또는 라이신, δ-하이드록시라이신, 및 알지닌 같은 염기성 아미노 산의 염을 포함한다. 염기성 기가 존재할 때, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 및 인산 등의 미네랄 산의 염; 메탄설포닉 산, 벤젠설포닉 산, p-톨루엔설포닉 산, 초산, 프로피오닌 산, 타르타르 산, 퓨마린 산, 말레인 산, 말산, 옥살 산, 숙신 산, 구연산, 벤조산, 만데린 산, 시나믹 산, 젖산, 글리콜 산, 글루쿠로닌 산, 아스코르빈 산, 니코틴 산, 및 살리실 산 등의 유기산의 염; 아스파르트 산, 및 글루타민 산 등의 산성 아미노 산의 염을 포함한다.

전기 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체, 그의 염, 용매화물, 및 수화물은 본 발명의 범위에 포함된다. 전기 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체는 하나 또는 그 이상의 비대칭 탄소 원소를 가질 수 있다. 비대칭 탄소 원소의 입체 화학에서, 그들은 독립적으로 (R) 또는 (S) 형태일 수 있고, 피리미돈 유도체는 광학 이성질체 또는 디아입체이성질체 같은 입체이성질체로 존재한다. 순수 형태, 입체이성질체의 혼합, 라세미체 등의 입체이성질체는 본 발명의 의약에 있어서 유효성분으로 사용할 수 있다. 더욱이, 전기 일반식(I)에 개시된 피리미딘 유도체로서, 3H-4-온 화합물, 4-하이드록시 화합물, 및 1H-4-온 화합물은 호변이성체(tautomer)로 존재할 수 있다. 호변이성체의 존재는 당업자에게 자명하고, 또한, 이는 본 발명의 범위에 해당한다.

본 발명의 바람직한 화합물의 예를 하기 표에 개시하였다. 그러나, 본 발명의 범위가 하기 화합물에 의해서 제한되지는 않는다.

Table-1



Compound No.	R^1	R^2	R^3
1	Me	H	4-Py
2	Et	H	4-Py
3	n-Pr	H	4-Py
4	i-Pr	H	4-Py
5	n-Bu	H	4-Py
6	i-Bu	H	4-Py
7	sec-Bu	H	4-Py
8	tert-Bu	H	4-Py
9	n-C_5H_{11}	H	4-Py

Table-1(continued)

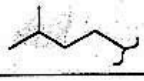
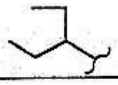
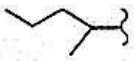
Compound No.	R^1	R^2	R^3
10		H	4-Py
11		H	4-Py
12		H	4-Py
13		H	4-Py
14	n-C_6H_{13}	H	4-Py
15		H	4-Py
16	n-C_7H_{15}	H	4-Py
17	n-C_8H_{17}	H	4-Py
18	n-C_9H_{19}	H	4-Py
19	n-$C_{10}H_{21}$	H	4-Py
20	n-$C_{11}H_{23}$	H	4-Py

Table-1(continued)

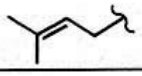
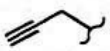
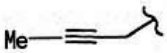
Compound No.	R^1	R^2	R^3
21	$n\text{-}C_{12}H_{25}$	H	4-Py
22	$n\text{-}C_{13}H_{27}$	H	4-Py
23	$n\text{-}C_{14}H_{29}$	H	4-Py
24	$n\text{-}C_{15}H_{31}$	H	4-Py
25	$n\text{-}C_{16}H_{33}$	H	4-Py
26	$n\text{-}C_{17}H_{35}$	H	4-Py
27	$n\text{-}C_{18}H_{37}$	H	4-Py
28		H	4-Py
29		H	4-Py
30		H	4-Py
31		H	4-Py

Table-1(continued)

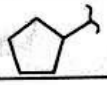
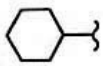
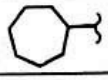
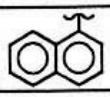
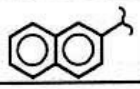
Compound No.	R^1	R^2	R^3
32		H	4-Py
33		H	4-Py
34		H	4-Py
35	Ph	H	4-Py
36		H	4-Py
37		H	4-Py
38	2-Me-Ph	H	4-Py
39	3-Me-Ph	H	4-Py
40	4-Me-Ph	H	4-Py
41	2-Et-Ph	H	4-Py
42	3-Et-Ph	H	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
43	4-Et-Ph	H	4-Py
44	2-F-Ph	H	4-Py
45	3-F-Ph	H	4-Py
46	4-F-Ph	H	4-Py
47	2-Cl-Ph	H	4-Py
48	3-Cl-Ph	H	4-Py
49	4-Cl-Ph	H	4-Py
50	2-Br-Ph	H	4-Py
51	3-Br-Ph	H	4-Py
52	4-Br-Ph	H	4-Py
53	2-MeO-Ph	H	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
54	3-MeO-Ph	H	4-Py
55	4-MeO-Ph	H	4-Py
56	2-EtO-Ph	H	4-Py
57	3-EtO-Ph	H	4-Py
58	4-EtO-Ph	H	4-Py
59	2-CN-Ph	H	4-Py
60	3-CN-Ph	H	4-Py
61	4-CN-Ph	H	4-Py
62	2-NO_2-Ph	H	4-Py
63	3-NO_2-Ph	H	4-Py
64	4-NO_2-Ph	H	4-Py

Table-1(continued)

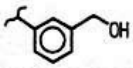
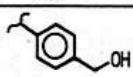
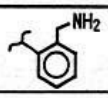
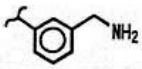
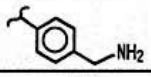
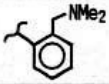
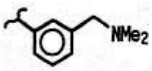
Compound No.	R^1	R^2	R^3
65	2-CF_3-Ph	H	4-Py
66	3-CF_3-Ph	H	4-Py
67	4-CF_3-Ph	H	4-Py
68		H	4-Py
69		H	4-Py
70		H	4-Py
71		H	4-Py
72		H	4-Py
73		H	4-Py
74		H	4-Py
75		H	4-Py

Table-1(continued)

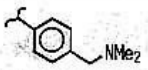
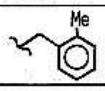
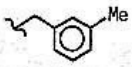
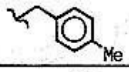
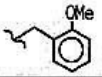
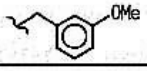
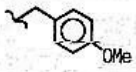
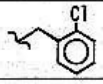
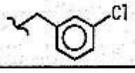
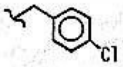
Compound No.	R^1	R^2	R^3
76		H	4-Py
77		H	4-Py
78		H	4-Py
79		H	4-Py
80		H	4-Py
81		H	4-Py
82		H	4-Py
83		H	4-Py
84		H	4-Py
85		H	4-Py
86		H	4-Py

Table-1(continued)

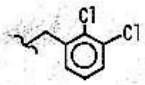
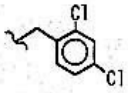
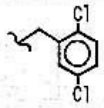
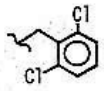
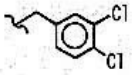
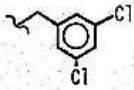
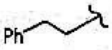
Compound No.	R^1	R^2	R^3
87		H	4-Py
88		H	4-Py
89		H	4-Py
90		H	4-Py
91		H	4-Py
92		H	4-Py
93		H	4-Py
94		H	4-Py
95		H	4-Py

Table-1(continued)

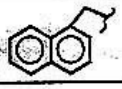
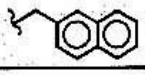
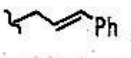
Compound No.	R^1	R^2	R^3
96		H	4-Py
97		H	4-Py
98		H	4-Py
99		H	4-Py
100		H	4-Py
101		H	4-Py
102		H	4-Py
103		H	4-Py
104		H	4-Py
105		H	4-Py
106		H	4-Py

Table-1(continued)

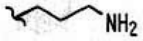
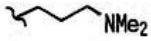
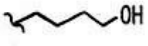
Compound No.	R^1	R^2	R^3
107		H	4-Py
108		H	4-Py
109		H	4-Py
110		H	4-Py
111		H	4-Py
112		H	4-Py
113		H	4-Py
114		H	4-Py
115		H	4-Py
116		H	4-Py
117		H	4-Py

Table-1(continued)

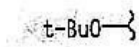
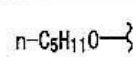
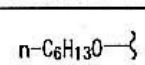
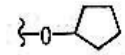
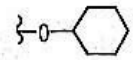
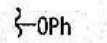
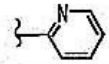
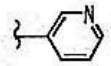
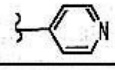
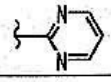
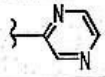
Compound No	R^1	R^2	R^3
118		H	4-Py
119		H	4-Py
120		H	4-Py
121		H	4-Py
122		H	4-Py
123		H	4-Py
124		H	4-Py
125		H	4-Py
126		H	4-Py
127		H	4-Py
128		H	4-Py

Table-1(continued)

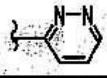
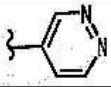
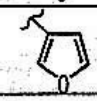
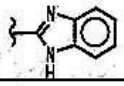
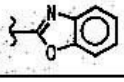
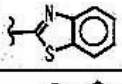
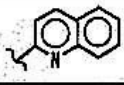
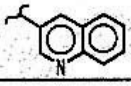
Compound No.	R^1	R^2	R^3
129		H	4-Py
130		H	4-Py
131		H	4-Py
132		H	4-Py
133		H	4-Py
134		H	4-Py
135		H	4-Py
136		H	4-Py
137		H	4-Py
138		H	4-Py
139		H	4-Py

Table-1(continued)

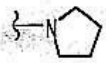
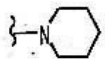
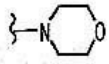
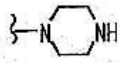
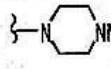
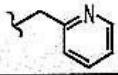
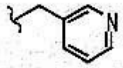
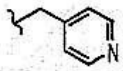
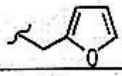
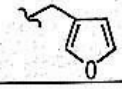
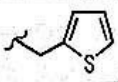
Compound No.	R^1	R^2	R^3
140		H	4-Py
141		H	4-Py
142		H	4-Py
143		H	4-Py
144		H	4-Py
145		H	4-Py
146		H	4-Py
147		H	4-Py
148		H	4-Py
149		H	4-Py
150		H	4-Py

Table-1(continued)

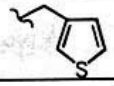
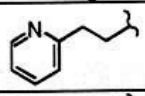
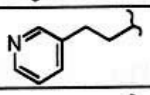
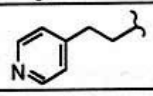
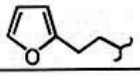
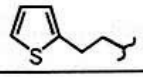
Compound No.	R^1	R^2	R^3
151		H	4-Py
152		H	4-Py
153		H	4-Py
154		H	4-Py
155		H	4-Py
156		H	4-Py
157	NH_2	H	4-Py
158	NHMe	H	4-Py
159	NHEt	H	4-Py
160	NHn-Pr	H	4-Py
161	NHi-Pr	H	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
162	NHn-Bu	H	4-Py
163	NHi-Bu	H	4-Py
164	NHt-Bu	H	4-Py
165	NHn-C_5H_{11}	H	4-Py
166	NHn-C_6H_{13}	H	4-Py
167	NH- 	H	4-Py
168	NHPh	H	4-Py
169	NMe_2	H	4-Py
170	NEt_2	H	4-Py
171	Nn-Pr_2	H	4-Py
172	$NHNH_2$	H	4-Py

Table-1(continued)

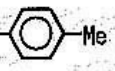
Compound No	R^1	R^2	R^3
173	NHNHMe	H	4-Py
174	$NHNMe_2$	H	4-Py
175	$NMeNH_2$	H	4-Py
176	$NMeNMe_2$	H	4-Py
177	$NHCOCH_3$	H	4-Py
178	$NHCOC_2H_5$	H	4-Py
179	NHCOPh	H	4-Py
180	$NHSO_2Me$	H	4-Py
181	$NHSO_2Ph$	H	4-Py
182		H	4-Py
183	Ph	Me	4-Py

Table-1(continued)

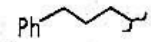
Compound No.	R^1	R^2	R^3
184		Me	4-Py
185	Ph	Et	4-Py
186		Et	4-Py
187	Ph	n-Pr	4-Py
188		n-Pr	4-Py
189	Ph	i-Pr	4-Py
190		i-Pr	4-Py
191	Ph	n-Bu	4-Py
192		n-Bu	4-Py
193	Ph	i-Bu	4-Py
194		i-Bu	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
195	Ph	t-Bu	4-Py
196		t-Bu	4-Py
197	Ph	n-C_5H_{11}	4-Py
198		n-C_5H_{11}	4-Py
199	Ph	n-C_6H_{13}	4-Py
200		n-C_6H_{13}	4-Py
201	Ph		4-Py
202			4-Py
203	Ph		4-Py
204			4-Py
205	Ph		4-Py

Table-1(continued)

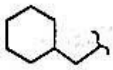
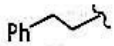
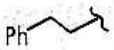
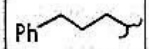
Compound No.	R^1	R^2	R^3
206			4-Py
207	Ph		4-Py
208			4-Py
209			4-Py
210			4-Py
211	Me		4-Py
212	Ph		4-Py
213			4-Py
214	Ph		4-Py
215			4-Py
216	Ph		4-Py

Table-1(continued)

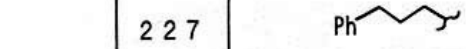
Compound No.	R^1	R^2	R^3
217			4-Py
218	Ph	OH	4-Py
219		OH	4-Py
220	Ph	OMe	4-Py
221		OMe	4-Py
222	Ph	OEt	4-Py
223		OEt	4-Py
224	Ph	OPh	4-Py
225		OPh	4-Py
226	Ph	SMe	4-Py
227		SMe	4-Py

Table-1(continued)

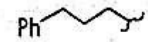
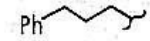
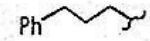
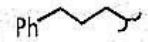
Compound No.	R^1	R^2	R^3
228	Ph	F	4-Py
229		F	4-Py
230	Ph	Cl	4-Py
231		Cl	4-Py
232	NH_2	Cl	4-Py
233	Ph	Br	4-Py
234		Br	4-Py
235	Ph	NO_2	4-Py
236		NO_2	4-Py
237	Ph	CN	4-Py
238		CN	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
239	Ph	NH_2	4-Py
240		NH_2	4-Py
241	Ph	NMe_2	4-Py
242		NMe_2	4-Py
243	Ph	-COOH	4-Py
244		-COOH	4-Py
245	Ph	-COOMe	4-Py
246		-COOMe	4-Py
247	Ph	-COOEt	4-Py
248		-COOEt	4-Py
249	Ph	$CONH_2$	4-Py

Table-1(continued)

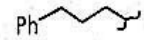
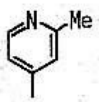
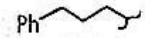
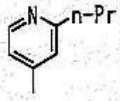
Compound No.	R^1	R^2	R^3
250		$CONH_2$	4-Py
251	Ph	$CONMe_2$	4-Py
252		$CONMe_2$	4-Py
253	Ph	H	
254		H	
255	Ph	H	
256		H	
257	Ph	H	
258		H	
259	Ph	H	
260		H	

Table-1(continued)

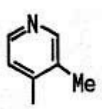
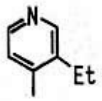
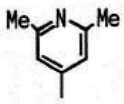
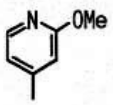
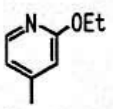
Compound No.	R^1	R^2	R^3
261	Ph	H	
262		H	
263	Ph	H	
264		H	
265	Ph	H	
266		H	
267	Ph	H	
268		H	
269	4-Py	H	
270	Ph	H	
271		H	

Table-1(continued)

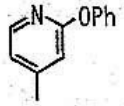
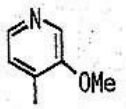
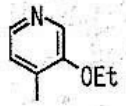
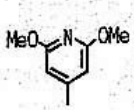
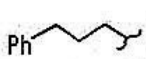
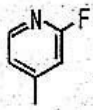
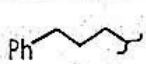
Compound No.	R^1	R^2	R^3
272	Ph	H	
273		H	
274	Ph	H	
275		H	
276	Ph	H	
277		H	
278	Ph	H	
279		H	
280	Ph	H	
281		H	

Table-1(continued)

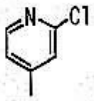
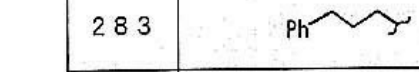
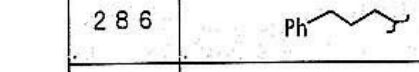
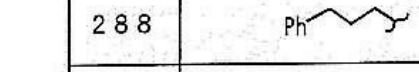
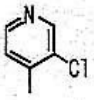
Compound No.	R^1	R^2	R^3
282	Ph	H	
283	Ph 	H	
284	4-Py	H	
285	Ph	H	
286	Ph 	H	
287	Ph	H	
288	Ph 	H	
289	Ph	H	
290	Ph 	H	
291	Ph	H	
292	Ph 	H	

Table-1(continued)

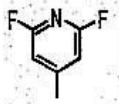
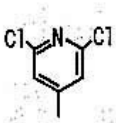
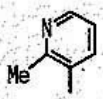
Compound No.	R^1	R^2	R^3
293	Ph	H	
294	Ph	H	
295	Ph	H	
296	Ph	H	
297	Me	H	
298	Ph	H	
299	Ph	H	
300	4-Py	H	
301	NMe_2	H	
302	Ph	H	
303	Ph	H	

Table-1(continued)

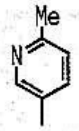
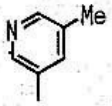
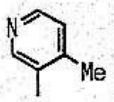
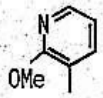
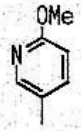
Compound No.	R^1	R^2	R^3
304	Ph	H	
305	Ph	H	
306	Ph	H	
307	Ph	H	
308	Ph	H	
309	Ph	H	
310	Ph	H	
311	Ph	H	
312	Ph	H	
313	Ph	H	

Table-1(continued)

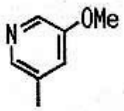
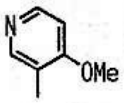
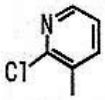
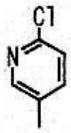
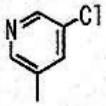
Compound No.	R^1	R^2	R^3
314	Ph	H	
315	Ph	H	
316	Ph	H	
317	Ph	H	
318	Ph	H	
319	Ph	H	
320	Ph	H	
321	Ph	H	
322	Ph	H	
323	Ph	H	

Table-1(continued)

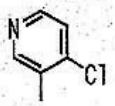
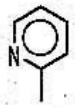
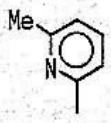
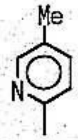
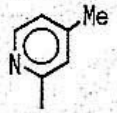
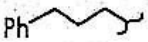
Compound No.	R^1	R^2	R^3
324	Ph	H	
325		H	
326	Ph	H	
327		H	
328	Ph	H	
329		H	
330	Ph	H	
331		H	
332	Ph	H	
333		H	

Table-1(continued)

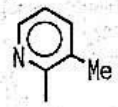
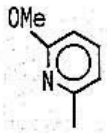
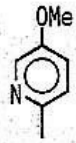
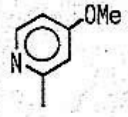
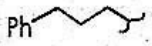
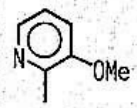
Compound No.	R^1	R^2	R^3
334	Ph	H	
335		H	
336	Ph	H	
337		H	
338	Ph	H	
339		H	
340	Ph	H	
341		H	
342	Ph	H	
343		H	

Table-1(continued)

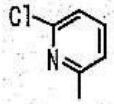
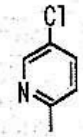
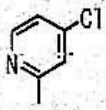
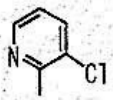
Compound No.	R^1	R^2	R^3
344	Ph	H	
345	Ph	H	
346	Ph	H	
347	Ph	H	
348	Ph	H	
349	Ph	H	
350	Ph	H	
351	Ph	H	
352	2-n-Pr-Ph	H	4-Py
353	2-i-Pr-Ph	H	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
354	2-n-Bu-Ph	H	4-Py
355	2-i-Bu-Ph	H	4-Py
356	2-sec-Bu-Ph	H	4-Py
357	2-tert-Bu-Ph	H	4-Py
358	2-n-C_5H_{11}-Ph	H	4-Py
359	2-n-C_6H_{13}-Ph	H	4-Py
360	2-Ph-Ph	H	4-Py
361	3-n-Pr-Ph	H	4-Py
362	3-i-Pr-Ph	H	4-Py
363	3-n-Bu-Ph	H	4-Py
364	3-i-Bu-Ph	H	4-Py

Table-1(continued)

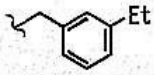
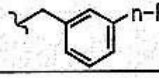
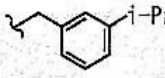
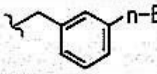
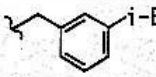
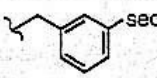
Compound No.	R^1	R^2	R^3
365	3-sec-Bu-Ph	H	4-Py
366	3-tert-Bu-Ph	H	4-Py
367	3-n-C_5H_{11}-Ph	H	4-Py
368	3-n-C_6H_{13}-Ph	H	4-Py
369	3-Ph-Ph	H	4-Py
370		H	4-Py
371		H	4-Py
372		H	4-Py
373		H	4-Py
374		H	4-Py
375		H	4-Py

Table-1(continued)

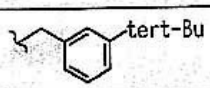
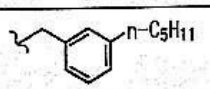
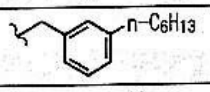
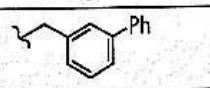
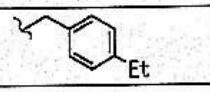
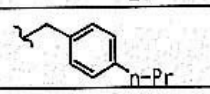
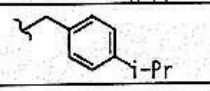
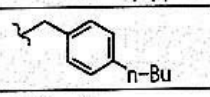
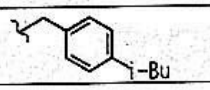
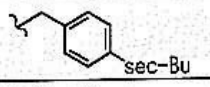
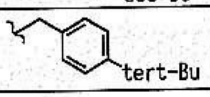
Compound No.	R^1	R^2	R^3
376		H	4-Py
377		H	4-Py
378		H	4-Py
379		H	4-Py
380		H	4-Py
381		H	4-Py
382		H	4-Py
383		H	4-Py
384		H	4-Py
385		H	4-Py
386		H	4-Py

Table-1(continued)

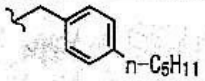
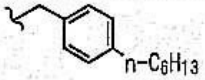
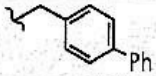
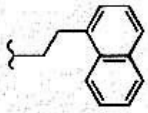
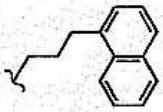
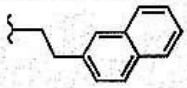
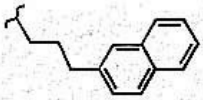
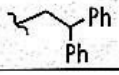
Compound No	R^1	R^2	R^3
387		H	4-Py
388		H	4-Py
389		H	4-Py
390		H	4-Py
391		H	4-Py
392		H	4-Py
393		H	4-Py
394		H	4-Py
395		H	4-Py

Table-1(continued)

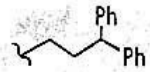
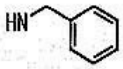
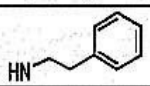
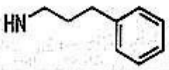
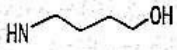
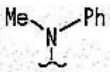
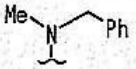
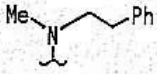
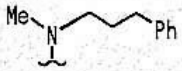
Compound No.	R^1	R^2	R^3
396		H	4-Py
397		H	4-Py
398		H	4-Py
399		H	4-Py
400		H	4-Py
401		H	4-Py
402		H	4-Py
403		H	4-Py
404		H	4-Py
405		H	4-Py
406		H	4-Py

Table-1(continued)

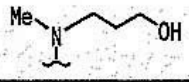
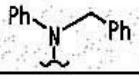
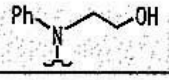
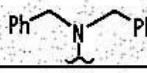
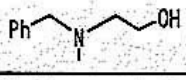
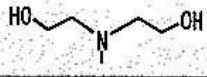
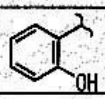
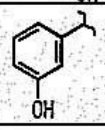
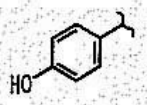
Compound No.	R^1	R^2	R^3
407		H	4-Py
408		H	4-Py
409		H	4-Py
410		H	4-Py
411		H	4-Py
412		H	4-Py
413		H	4-Py
414		H	4-Py
415		H	4-Py
416		H	4-Py

Table-1(continued)

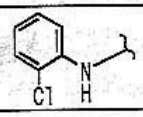
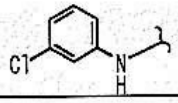
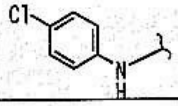
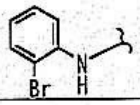
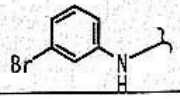
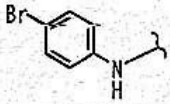
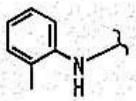
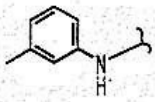
Compound No.	R^1	R^2	R^3
417		H	4-Py
418		H	4-Py
419		H	4-Py
420		H	4-Py
421		H	4-Py
422		H	4-Py
423		H	4-Py
424		H	4-Py

Table-1(continued)

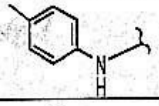
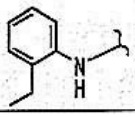
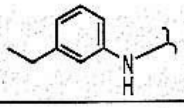
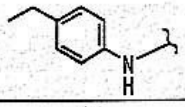
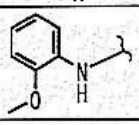
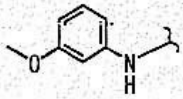
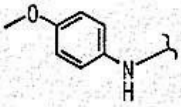
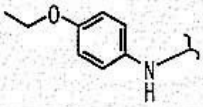
Compound No	R^1	R^2	R^3
425		H	4-Py
426		H	4-Py
427		H	4-Py
428		H	4-Py
429		H	4-Py
430		H	4-Py
431		H	4-Py
432		H	4-Py

Table-1(continued)

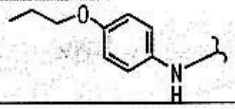
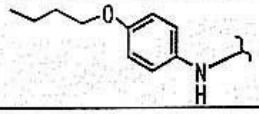
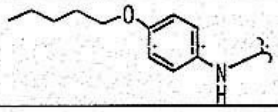
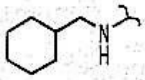
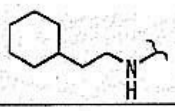
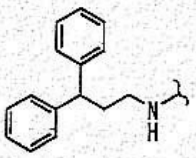
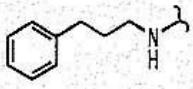
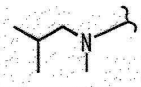
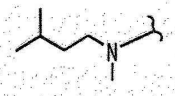
Compound No.	R^1	R^2	R^3
433		H	4-Py
434		H	4-Py
435		H	4-Py
436		H	4-Py
437		H	4-Py
438		H	4-Py
439		H	4-Py

Table-1(continued)

Compound No.	R^1	R^2	R^3
440		H	4-Py
441		H	4-Py

일반식(I)에 나타난 화합물 중에서, 특히 본 발명의 의약의 유효성분으로서 바람직한 화합물은 다음과 같다:

(1) R^2이 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_8알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 할로겐, 니트로기, 시아노기, 치환될 수 있는 아미노기, 카복시기, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬옥시카보닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시카보닐기, 카바모일기, 치환될 수 있는 C_1-C_8알킬아미노카보닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1-C_8디알킬아미노카보닐기인 화합물;

(2) R^1이 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 알킬기에 의해 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -$N(R^4)$-W-R^5로 표시되는 기(이 때, R^4및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기이고, "W"는 단일 결합, 카보닐기, 설포닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기와 치환될 수 있는 질소이다)인 화합물;

(3) R^2가 수소, C_1-C_8알킬기, 또는 할로겐인 화합물;

(4) R^1이 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 치환되지 않은 알킬기에 의해 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -$N(R^4)$-W-R^5에 개시된 기(이 때, R^4및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 또는 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기이고, "W"는 단일 결합이다)인 화합물;

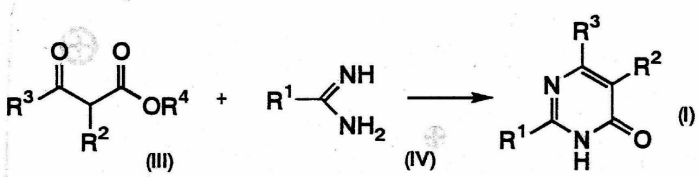
(5) R^2가 수소인 화합물;

(6) R^3가 치환될 수 있는 3-피리딜기 또는 치환될 수 있는 4-피리딜기인 화합물; 및,

(7) R^3가 치환될 수 있는 4-피리딜기인 화합물.

예를 들어, 전기 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체는 다음의 방법으로 제조될 수 있다..

< 제조 방법 1>



(상기 반응식에서, R^4는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^1-R^3의 정의는 이미 상술한 바와 같다.)

전기 일반식(III)에 개시된 3-케토에스테르는 리튬 tert-부톡시드, 나트륨 tert-부톡시드, 칼륨 tert-부톡시드, 리튬 메톡시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 리튬 에톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 에톡시드, 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸벤질아민, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린 등의 염기의 존재하에, 일반식(IV)에 개시된 화합물 또는 그의 염과 반응하여 전기 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다. 일반식(III) 및 (IV)의 화합물은 상업적으로 유용하거나 당 업계에 잘 알려진 방법에 의해 합성할 수 있다. 일반식(I)의 화합물은 당 업계에 잘 알려진 방법을 이용하여, 일반식(I)의 다른 화합물로 유도될 수 있다.

예를 들어, 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올 등의 알콜 용매; 디에틸 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로퓨란, 이소프로필 에테르 등의 에테르 용매; 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 탄화수소

용매; 디클로로메탄, 클로로포름, 및 디클로로에탄 등의 할로겐 용매; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세토아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸 설폭시드, 설포란, 헥사메틸포스포릭 트리아미드 등의 아프로틱 극성 용매 등을 포함한다. 일반적으로, 단일 용매 또는 둘 이상의 용매 혼합물이 사용된 염기에 적합하게 사용될 수 있고, 반응은 0℃에서 250℃의 적절한 온도에서 질소 또는 아르곤 대기 또는 일반적 대기하에서 1분에서 14일 동안 수행된다. 상기 반응에서, 관능 기의 보호 또는 탈보호는 때때로 요구된다. 적절한 보호 기는 관능 기의 종류에 따라 선택될 수 있고, 문헌에 기술된 방법으로 실험을 통해 적용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 TPK1에 대한 억제 활성을 가지고, 알츠하이머병 등에서 TPK1 활성을 억제하여, Aβ의 신경독성과 PHF 형성의 억제와 신경 세포 사멸을 억제한다. 따라서, 본 발명의 의약은 근본적으로 알츠하이머병의 예방 및/또는 치료할 수 있는 의약의 유효성분으로 유용하다. 아울러, 본 발명의 의약은 허혈 뇌혈관병, 다운증후군, 뇌 아밀로이드 혈관병증에 야기되는 뇌출혈, 점진적 전핵 마비(supranuclear palsy), 아급성경화 뇌염 파킨스병(subacute sclerosing panencephalitic parkinsonism), 후뇌염 파킨스병(postencephalitic parkinsonism), 복서 뇌염(pulgilistic encephalitis), 괌 파킨스병-치매 합병증(Guam parkinsonism-dementia complex), 루이 신체 질병(Lewy body disease), 픽 질병(Pick's disease), 대뇌피질 퇴행(corticobasal degeneration), 초기 치매(frontotemporal dementia) 등의 예방 및/또는 치료제로 사용될 수 있다.

본 발명의 의약의 유효성분으로서, 전기 일반식(I)에 개시된 화합물, 약학적으로 허용될 수 있는 염, 및 용매화물 및 수화물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 물질이 사용될 수 있다. 전술한 화합물은 그 자체로도 본 발명의 의약으로 투약될 수도 있으나, 일반적으로 유효성분으로서 전기의 화합물과 하나 또는 그 이상의 보조제를 함유하는 의약 조성물의 형태로 투약되는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약의 유효성분으로, 둘 이상의 전기 화합물이 조합되어 사용될 수 있다. 전기 의약 조성물은 알츠하이머병 등의 치료를 위한 다른 의약의 유효성분으로 보충될 수 있다.

의약 조성물의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 조성물은 경구투여 또는 비경구투여에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어, 의약 조성물은 과립제, 미세 과립제, 분말, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 시럽, 유상액, 현탁액, 용액 등의 경구 투여 또는 정맥주사, 근육주사, 또는 피하주사, 적하제(drip infusion), 경피 의약, 점막 의약, 점비제, 흡입제, 좌약 등의 비경구 투여의 형태로 제제화할 수 있다. 주사제 또는 적하제는 동결건조 처리된 형태로 분말제로 제조될 수 있고, 생리적인 식염수 등의 적절한 액제를 이용하여 용해시켜 사용할 수 있다. 고분자로 코팅한 서방형 제제는 직접적으로 뇌 내부에 투여될 수도 있다.

의약 조성물에 사용되는 의약 보조제의 종류, 유효성분과 관련하여 의약 보조제의 정량, 의약 조성물을 제조하는 방법은 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다. 무기 또는 유기 화합물, 또는 고체 또는 액체 성분은 의약 보조제로 사용될 수 있다. 일반적으로, 의약 보조제는 유효성분 중량의 1 내지 90%의 범위로 혼입된다.

예를 들어, 고체 의약 조성물의 제조에 사용되는 부형제의 예는 락토스, 수크로스, 전분, 탈크, 셀룰로스, 덱스크린, 카올린, 칼슘 카보네이트 등을 포함한다. 구강 투여를 위한 액제 조성물의 제조를 위하여, 물 또는 식물성 기름이 통상적인 비활성 희석제로 사용될 수 있다. 비활성 희석제 이외에도, 액제 조성물은 습윤제, 부유 보조제, 감미제, 향료, 색소, 및 보존제 등의 보조제를 포함할 수 있다. 액제 조성물은 젤라틴 등의 흡수물질로 제조된 캡슐에 충진될 수 있다. 예를 들어, 주사제, 좌약 등의 비경구투여를 위한 조성물에 사용되는 용매 또는 부유제는 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 에틸 올레에이트, 레시틴 등을 포함한다. 예를 들어, 좌약에 사용된 염기 물질의 예는 카카오 버터, 유화된 카카오 버터, 라우릭 리피드, 위텝솔(witepsol)을 포함한다.

본 발명의 의약의 투여시 투여량과 빈도는 특별히 제한되지 않고, 예방 및/또는 치료의 용도, 질병의 종류, 환자의 체중 또는 나이, 병의 심각성 등의 조건에 의하여 적절히 선택되어진다. 일반적으로, 성인의 구강 투여의 하루 복용량은 0.01 내지 1,000 mg이고(유효성분의 중량), 하루에 한 번 또는 나누어서 여러번, 또는 며칠에 한 번씩 투여될 수 있다. 주사제로 의약이 사용되면, 성인에게 하루에 0.001 내지 100mg(유효성분의 중량)의 양으로 연속적으로 또는 간헐적으로 투여하는 것이 바람직하다.

실시예

본 발명은 실시예를 통하여 좀 더 구체적으로 설명될 것이다. 그러나, 본 발명의 범위는 하기 실시예에서 제한되지 않는다. 실시예에서 화합물 번호는 전기 표에서의 수와 일치한다.

실시예 1: 2-(3-피리딜)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 125)

에틸 3-(4-피리딜)-3-옥소프로피오네이트 (0.60g), 3-아미디노피리딘 하이드로클로라이드 (0.54g) 및 탄산칼륨 (1.15g)을 5ml의 에탄올에 첨가한 다음, 혼합물을 75℃로 20시간동안 환류시키면서 열을 가하였다. 초산을 반응혼합물에 가하고, 증류에 의해 용매를 제거하였다. 반응물에 물을 가한 다음, 초산을 가하고, 고형물을 여과에 의해 분리하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척한 후, 건조시켜 목적하는 화합물 0.39g을 제조하였다.

수율:50%

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.21(1H,s),7.59、7.63(1H,m),8.16(2H,dd,J=1.5,4.7Hz),8.59、8.62(1H,m),8.74、8.79(3H,m),9.41(1H,d,J=1.8Hz).

실시예 2 내지 63의 혼합물은 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물의 물리적인 특성은 하기와 같다.

실시예 2: 2-메틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 1)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.38(3H,s),6.94(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.9,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.9,4.6Hz).

실시예 3: 2-에틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 2)

녹는점: 265-269℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.26(3H,t,J=7.5Hz),2.65(2H,t,J=7.5Hz),6.93(1H,s),7.99(2H,dd,J=1.8,4.6Hz),8.69(2H,dd,J=1.4,4.6Hz).

실시예 4: 2-프로필-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 3)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.95(3H,t,J=7.5Hz),1.70、1.83(2H,m),2.61(2H,t,J=7.8Hz),6.95(1H,s),7.99(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.70(2H,dd,J=1.8,4.8Hz),12.64(1H,bs).

실시예 5: 2-이소프로필-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 4)

녹는점: 250-252℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.27(6H,d,J=7.2Hz),2.86、2.95(1H,m),6.91(1H,s),8.00(2H,dd,J=1.5,4.2Hz),8.70(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 6: 2-부틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 5)

녹는점: 282-285℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.92(3H,t,J=7.5Hz),1.32、1.40(2H,m),1.67、1.75(2H,m),2.63(2H,t,J=7.5Hz),6.94(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.5,3.8Hz),8.70(2H,dd,J=1.5,4.2Hz),12.59(1H,bs).

실시예 7: 2-이소부틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 6)

녹는점: 280-283℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.95(6H,d,J=6.6Hz),2.16、2.25(1H,m),2.51(2H,d,J=7.2Hz),6.93(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.8,4.5Hz),8.70(2H,dd,J=1.8,4.5HZ),12.59(1H,bs).

실시예 8: 2-펜틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 9)

녹는점: 238-240℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.88(3H,t,J=6.6Hz),1.24、1.38(4H,m),1.78、1.90(2H,m),2.62(2H,t,J=7.5Hz),6.93(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.70(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 9: 2-헥실-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 14)

녹는점: 226-229℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.86(3H,t,J=6.9Hz),1.21、1.38(6H,m),1.68、1.78(2H,m),2.62(2H,t,J=7.5Hz),6.93(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.8,4.5Hz),8.70(2H.dd,J=1.5,4.5Hz),12.60(1H,bs).

실시예 10: 2-헵틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 16)

녹는점: 219-220℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.85(3H,t,J=6.8Hz),1.19、1.37(8H,m),1.69、1.78(2H,m),2.62(2H,t,J=7.3Hz),6.92(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.4,4.6Hz),8.69(2H,dd,J=1.9,4.6Hz).

실시예 11: 2-옥틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 17)

녹는점: 197-200℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.84(3H,t,J=6.9Hz),1.10、1.37(10H,m),1.67、1.78(2H,m),2.61(2H,t,J=7.5Hz),6.89(1H,s),7.98(2H,dd,J=1.8,4.5Hz),8.68(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 12: 2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 35)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.14(1H,s),7.55、7.78(3H,m),8.14(2H,dd,J=1.4,4.6Hz),8.26、8.29(2H,m),8.75(2H,dd,J=1.7,4.6Hz).

실시예 13: 2-(1-나프틸)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 36)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.20(1H,s),7.60、7.69(3H,m),7.80、7.86(1H,m),8.00、8.08(3H,m),8.10、8.18(1H,m),8.19、8.27(1H,m),8.71(H,dd,J=1.6,4.4Hz).

실시예 14: 6-(4-피리딜)-2-(2-톨일)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 38)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.44(3H,s),7.12(1H,s),7.29、7.38(2H,m),7.40、7.48(1H,m),7.50、7.58(1H,m),8.03(2H,d,J=6.3Hz),8.71(2H,d,J=6.0Hz),12.90(1H,s).

실시예 15: 6-(4-피리딜)-(3-톨일)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 39)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.42(3H,s),7.11(1H,s),7.44、7.49(2H,m),8.01、8.09(2H,m),8.12(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.75(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 16: 6-(4-피리딜)-2-(4-톨일)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 40)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.41(3H,s),7.08(1H,s),7.38(2H,d,J=8.1Hz),8.12(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.18(2H,d,J=8.1Hz),8.74(2H,d,J=1.5,4.8Hz).

실시예 17: 2-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 46)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.06(1H,s),7.35、7.41(2H,m),8.11(2H,dd,J=1.7,4.5Hz),8.36、8.39(2H,m),8.73(2H,dd,J=1.6,4.6Hz).

실시예 18: 2-(4-클로로페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 49)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.15(1H,s),7.63(2H,d,J=8.7Hz),8.13(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.31(2H,d,J=8.7Hz),8.75(2H,d,J=6.0Hz).

실시예 19: 2-(3-브로모페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 51)

녹는점: 285-287℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.19(1H,s),7.52、7.57(1H,m),7.81、7.84(1H,m),8.14(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.28、8.32(1H,m),8.42、8.48(1H,m),8.75(2H,dd,J=1.5,4.8Hz).

실시예 20: 2-(3-메톡시페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 54)

녹는점: 262-264℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.87(3H,s),7.11(1H,s),7.16、7.20(1H,m),7.45、7.51(1H,m),7.82(1H,s),7.87、7.90(1H,m),8.12(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.74(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 21: 2-(3-에톡시페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 57)

녹는점: 250-253℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.38(3H,t,J=6.9Hz),4.15(2H,q,J=6.9Hz),7.13(1H,s),7.15、7.19(1H,m),7.44、7.50(1H,m),7.80(1H,s),7.84、7.88(1H,m),8.13(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.75(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),12.92(1H,bs).

실시예 22: 2-(3-시아노페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 60)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.22(1H,s),7.76、7.81(1H,m),8.07、8.10(1H,m),8.18(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.57、8.62(1H,m),8.71、8.77(3H,m).

실시예 23: 2-(4-시아노페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 61)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.25(1H,s),8.06(2H,d,J=8.4Hz),8.16(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.47(2H,d,J=8.4Hz),8.76(2H,d,J=1.5,4.8Hz).

실시예 24: 2-(3-니트로페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 64)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.30(1H,s),8.17(2H,dd,J=1.1,4.7Hz),8.40(2H,d,J=8.8Hz),8.56(2H,d,J=8.8Hz),8.76(2H,d,J=5.9Hz).

실시예 25: 6-(4-피리딜)-2-(3-트리플루오로페닐)-피리미딘-4-온의 제조 (화합물 66)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.18(1H,s),7.78、7.84(1H,m),7.95、8.00(1H,m),8.13(2H,dd,J=1.6,4.5Hz),8.60、8.63(2H,m),8.76(2H,dd,J=1.6,4.5Hz).

실시예 26: 6-(4-피리딜)-2-(4-트리플루오로페닐)-피리미딘-4-온의 제조 (화합물 67)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.26(1H,s),7.95(2H,d,J=8.4Hz),8.15(2H,dd,J=1.2,4.8Hz),8.50(2H,d,J=8.1Hz),8.77(2H,dd,J=0.9,4.8Hz),13.09(1H,bs).

실시예 27: 2-(3-(디메틸아미노메틸)페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온 디하이드로클로라이드의 제조 (화합물 75)

녹는점: 185-190℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.75(6H,d,J=4.8Hz),4.40(2H,d,J=5.1Hz),7.36(1H,s),7.68(1H,t,J=7.8Hz),7.85(1H,d, J=7.8Hz),8.33(1H,d,J=7.8Hz),8.51(1H,s),8.59(2H,d,J=6.6Hz),8.94(2H,d,J=6.3Hz),10.98(1H,bs).

실시예 28: 2-벤질-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 77)

녹는점: 290-294℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.96(2H,s),6.97(1H,s),7.26、7.42(5H,m),7.96(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.69(2H,dd,J=1.5, 4.5Hz),12.87(1H,bs).

실시예 29: 2-(2-메틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 78)

녹는점: 260-263℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.39(3H,s),3.99(2H,s),6.98(1H,s),7.10、7.20(3H,m),7.21、7.29(1H,m),7.89(2H,dd,J =1.5,4.5Hz),8.67(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.83(1H,bs).

실시예 30: 2-(3-메틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 79)

녹는점: 245-247℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.29(3H,s),3.92(2H,s),6.97(1H,s),7.05、7.09(1H,m),7.17、7.26(3H,m),7.96(2H,dd,J =1.8,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.85(1H,bs).

실시예 31: 2-(4-메틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 80)

녹는점: 267-270℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.26(3H,s),3.91(2H,s),6.96(1H,s),7.14(2H,d,J=7.9Hz),7.29(2H,d,J=8.1Hz),7.96(2H, dd,J=1.5,4.6Hz),8.69(2H,dd,1.8,4.6Hz).

실시예 32: 2-(4-메틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 83)

녹는점: 255-257℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.72(3H,s),3.88(2H,s),6.90(2H,d,J=11.7Hz),6.95(1H,s),7.32(2H,d,J=11.7Hz),7.96(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),12.83(1H,bs).

실시예 33: 2-(4-클로로벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 86)

녹는점: 277-280℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.97(2H,s),6.96(1H,s),7.37、7.41(1H,m),7.94(2H,dd,J=1.6,4.4Hz),8.68(2H,dd,J=1.6, 4.5Hz).

실시예 34: 2-(2,4-디클로로벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 88)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.14(2H,s),7.00(1H,s),7.44、7.52(2H,m),7.66(1H,d,J=2.1Hz),7.80(2H,dd,J=1.5,4.5 Hz),8.65(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.91(1H,bs).

실시예 35: 2-(2-페닐에틸)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 93)

녹는점: 264-266℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.91、2.97(2H,m),3.06、3.11(2H,m),6.95(1H,s),7.17、7.22(1H,m),7.25、7.33(4H,m), 8.00(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.70(2H,dd,J=1.5,4.8Hz).

실시예 36: 2-(3-페닐프로필)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 94)

녹는점: 238-248℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.01、2.11(2H,m),2.63、2.70(4H,m),6.94(1H,s),7.16、7.32(4H,m),7.99(2H,dd,J=1.5, 4.8Hz),8.70(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),12.60(1H,bs).

실시예 37: 2-(2-피리딜)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 124)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.22(1H,s),7.66、7.71(1H,m),8.08、8.18(3H,m),8.54、8.59(1H,m),8.75、8.80(3H,m).

실시예 38: 2,6-디(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 126)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.29(1H,s),8.17(2H,dd,J=1.4,4.6Hz),8.22(2H,d,J=6.2Hz),8.76(2H,d,J=6.2Hz),8.82(2H,dd,J=1.6,4.6Hz).

실시예 39: 2-(2-피라지닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 128)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.73(1H,s),8.05(2H,dd,J=1.4,4.7Hz),8.65、8.74(4H,m),9.52(1H,s).

실시예 40: 6-(4-피리딜)-2-(2-피리딜메틸)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 45)

녹는점: 249-252℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.19(2H,s),7.00(1H,s),7.25、7.33(1H,m),7.41、7.49(1H,m),7.77、7.82(1H,m),7.90(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.48、8.51(1H,m),8.67(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),12.84(1H,bs).

실시예 41: 6-(4-피리딜)-2-(3-피리딜메틸)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 146)

녹는점: 267-269℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.01(2H,s),6.94(1H,s),7.36、7.42(1H,m),7.80、7.85(1H,m),7.91(2H,dd,J=1.7,4.6Hz), 8.46、8.50(1H,m),8.59、8.62(1H,m),8.67(2H,dd,J=1.4,4.6Hz).

실시예 42: 6-(4-피리딜)-2-(2-티에닐메틸)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 150)

녹는점: 268-270℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.19(2H,s),6.98、7.01(2H,m),6.99(1H,s),7.06、7.07(1H,m),7.44(1H,dd,J=1.2,5.2Hz), 7.99(2H,dd,J=1.5,4.6Hz),8.71(2H,dd,J=1.7,4.6Hz).

실시예 43: 2-아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 157)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.28(1H,s),6.73(2H,bs),7.87(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.64(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),10.99(1H, bs).

실시예 44: 2-디메틸아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 169)

녹는점: > 240℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.14(6H,s),6.31(1H,s),7.94(2H,dd,J=1.5,4.8Hz),8.67(2H,dd,J=1.5,4.8Hz).

실시예 45: 5-메틸-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 183)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.06(3H,s),7.49、7.59(3H,m),7.64(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.12、8.15(2H,m),8.72(2H,d d,J=1.5,4.5Hz),12.93(1H,bs).

실시예 46: 5-메틸-2-(3-페닐프로필)-6-(4-피리딜)-피리미딘-4-온의 제조 (화합물 184)

녹는점: 141-143℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.93、2.03(2H,m),1.95(3H,s),2.55、2.66(4H,m),7.14、7.30(5H,m),7.51(2H,dd,J=1.5, 4.5Hz),8.68(2H,dd,J=1.5,4.2Hz),12.50(1H,bs).

실시예 47: 5-에틸-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 185)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.09(3H,t,J=7.5Hz),2.42(2H,q,J=7.5Hz),7.48、7.59(5H,m),8.09、8.12(2H,m),8.72(2 H,dd,J=1.5,4.2Hz),12.87(1H,bs).

실시예 48: 5-에틸-2-(3-페닐프로필)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 186)

녹는점: 161-163℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.02(3H,t,J=7.5Hz),1.89、2.01(2H,m),2.31(2H,q,J=7.5Hz),2.54、2.66(4H,m),7.14、 7.29(5H,m),7.43(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.67(2H,d,J=1.5,4.8Hz),12.50(1H,bs).

실시예 49: 2-페닐-5-프로필-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 187)

녹는점: 274-275℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.81(3H,t,J=7.5Hz),1.49(2H,m),2.39(2H,t,J=7.5Hz),7.48、7.60(5H,m),8.10(2H,d,J=7.2Hz),8.72(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.91(1H,bs).

실시예 50: 2-(3-페닐프로필)-5-프로필-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 188)

녹는점: 148-149℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.76(3H,t,J=7.5Hz),1.14(2H,m),1.96(2H,m),2.27(2H,t,J=7.8Hz),2.51、2.65(4H,m),7.13、7.20(3H,m),7.24、7.29(2H,m),7.41(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.67(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.51(1H,bs).

실시예 51: 5-부틸-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 191)

녹는점: 269-270℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.78(3H,t,J=7.5Hz),1.21(2H,m),1.46(2H,m),2.42(2H,t,J=8.7Hz),7.48、7.60(5H,m),8.11(2H,d,J=7.2Hz),8.71(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 52: 5-부틸-2-(3-페닐프로필)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 192)

녹는점: 146-147℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.75(3H,t,J=7.2Hz),1.17(2H,m),1.40(2H,m),1.96(2H,m),2.49(2H,t,J=7.2Hz),2.50、2.65(4H,m),7.13、7.20(3H,m),7.24、7.29(2H,m),7.42(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.67(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),12.51(1H,bs).

실시예 53: 5-벤질-2-메틸-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 211)

NMR(DMSO、d_6, δ):2.33(3H,s),3.73(2H,s),6.91、6.99(2H,m),7.11、7.29(3H,m),7.35(2H,d,J=4.5Hz),7.62(2H,d,J=5.7Hz),12.68(1H,bs).

실시예 54: 5-벤질-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 212)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.04、7.07(2H,m),7.15、7.26(3H,m),7.48、7.59(5H,m),8.13、8.16(2H,m),8.67(2H,d,J=4.8Hz),13.02(1H,bs).

실시예 55: 6-(2-에틸피리딘-4-일)-2-(3-페닐프로필)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 256)

녹는점: 139-141℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.26(3H,t,J=7.5Hz),2.06(2H,m),2.63、2.70(4H,m),2.82(2H,q,J=7.5Hz),6.90(1H,s),7.18、7.30(5H,m),7.78(1H,d,J=6.9Hz),7.84(1H,s),8.58(1H,d,J=5.1Hz).

실시예 56: 6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-(3-페닐프로필)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 268)

녹는점: 179-181℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.09(2H,m),2.62、2.67(4H,m),3.89(3H,s),6.89(1H,s),7.12、7.38(5H,m),7.41(1H,s), 8.27(1H,d,J=5.4Hz),12.55(1H,bs).

실시예 57: 6-(2-메톡시피리딘-4-일)-2-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 269)

녹는점: 273-274℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.93(3H,s),7.24(1H,bs),7.58(1H,s),7.74(1H,d,J=5.4Hz),8.20(2H,d,J=6.0Hz),8.33(2H,d,J=5.4Hz),8.80(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 58: 6-(2-클로로피리딘-4-일)-2-(3-페닐프로필)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 283)

녹는점: 177-179℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.06(2H,m),2.63、2.70(4H,m),7.02(1H,s),7.18、7.31(5H,m),8.02(1H,dd,J=1.5,5.1Hz),8.08(1H,d,J=1.5Hz),8.53(1H,d,J=5.1Hz),12.63(1H,bs).

실시예 59: 6-(2-클로로피리딘-4-일)-2-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 284)

녹는점: 179-181℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.35(1H,bs),8.19、8.23(3H,m),8.27(1H,s),8.59(1H,d,J=4.8Hz),8.81(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).

실시예 60: 2-메틸-6-(3-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 297)

녹는점: 261-263℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.38(3H,s),6.87(1H,s),7.43、7.53(1H,m),8.36、8.40(1H,m),9.20(1H,d,J=2.1Hz),12.57(1H,bs).

실시예 61: 2-페닐-6-(3-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 298)

녹는점: 233-236℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.05(1H,s),7.54、7.60(4H,m),8.26、8.30(2H,m),8.52、8.55(1H,m),8.69、8.72(1H,m), 9.36(1H,d,J=2.1Hz).

실시예 62: 6-(3-피리딜)-2(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 300)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.23(1H,s),7.55、7.59(1H,m),8.23(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.56、8.60(1H,m),8.71、8.74(1H,m),8.81(2H,d,J=1.5,4.8Hz),9.39(1H,d,J=2.1Hz),13.03(1H,bs).

실시예 63: 2-디메틸아미노-6-(3-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 301)

녹는점: 263-266℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.14(6H,s),6.25(1H,bs),7.45、7.50(1H,m),8.34、8.37(1H,m),8.62、8.65(1H,m),9.19(1H,d,J=1.8Hz).

실시예 64: 5-브로모-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 233)

실시예 12에서 수득한 2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온 (0.61g)을 3ml의 초산에 용해시킨 후, 0.48g의 N-브로모숙신이미드를 가하고, 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응혼합물에 물을 가한 후, 고체 물질을 여과에 의해 분리하였다. 고형분은 물, 아세톤, 및 에틸 아세테이트로 세척한 후, 건조시켜 0.75g의 목적하는 화합물을 제조하였다.

수율: 93%

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.51、7.65(3H,m),7.73(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.13(2H,d,J=7.2Hz),8.75(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),13.45(1H,bs).

실시예 65 내지 98의 화합물은 참조실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다. 화합물의 물리적인 특성은 하기와 같다.

실시예 65: 5-클로로-2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 230)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.52、7.62(3H,m),7.79(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.12、8.16(2H,m),8.77(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),13.51(1H,bs).

실시예 66: 2-아미노-5-클로로-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 232)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.86(2H,bs),7.56(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.67(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),11.59(1H,bs).

실시예 67: 2-벤조일아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 179)

녹는점: 257-256℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.25(1H,bs),7.29(1H,s),7.62、7.67(2H,m),7.80(1H,t,J=7.5Hz),8.02(2H,dd,J=1.8,4.5Hz),8.12、8.15(2H,m),8.75(2H,dd,J=1.8,4.5Hz).

실시예 68: 2-(2-클로로벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 84)

녹는점: 264-266℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.14(2H,s),7.00(1H,bs),7.31、7.50(4H,m),7.81(2H,d,J=6.0Hz),8.64(2H,d,J=5.7Hz),12.91(1H,bs).

실시예 69: 2-(1-피페리디노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 141)

녹는점: 267-268℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.50、1.59(6H,m),3.67(4H,m),6.29(1H,s),7.89(2H,d,J=5.7Hz),8.62(2H,d,J=5.7Hz).

실시예 70: 2-(4-메틸-1-피페라지노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 144)

녹는점: 275℃, 분해

NMR(DMSO、d_6, δ):2.77、2.79(3H,s),3.00、3.20(2H,m),3.40、3.58(4H,m),4.62、4.78(2H,m),6.80(1H,br), 8.45(2H,d,J=6.6Hz),8.92(2H,d,J=6.6Hz),11.28(1H,br).

실시예 71: 2-(디에틸아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 170)

녹는점: 199-200℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.15(6H,t,J=7.0Hz),3.60(4H,q,J=7.0Hz),6.32(1H,s),7.93(2H,d,J=5.8Hz),8.67(2H,d, J=5.7Hz).

실시예 72: 6-(4-클로로-3-피리딜)-2-페닐피리딘-4-온의 제조 (화합물 320)

녹는점: 286-288℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.09(1H,s),7.54、7.69(4H,m),8.25、8.28(2H,m),8.60(1H,dd,J=2.5,8.4Hz),9.19(1H,d, J=2.3Hz).

실시예 73: 6-(4-클로로-3-피리딜)-2-(3-페닐프로필)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 321)

녹는점: 194-196℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.01、2.11(2H,m),2.62、2.69(4H,m),6.89(1H,s),7.15、7.31(5H,m),7.63(1H,d,J=8.3Hz),8.44(1H,dd,J=2.5,8.4Hz),9.05(1H,d,J=2.3Hz).

실시예 74: 2-페닐-6-(2-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 326)

녹는점: 268-271℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.22(1H,s),7.51、7.61(4H,m),7.97、8.03(1H,m),8.28、8.36(2H,m),8.49(1H,d,J=7.5Hz),8.73(1H,d,J=4.2Hz).

실시예 75: 2-(3-페닐프로필)-6-(2-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 327)

녹는점: 168-170℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.03、2.13(2H,m),2.64、2.71(4H,m),7.06(1H,s),7.17、7.33(5H,m),7.49、7.53(1H,m), 7.94、8.00(1H,m),8.29(1H,d,J=8.1Hz),8.69(1H,d,J=3.9Hz),12.55(1H,bs).

실시예 76: 2-(3-비페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 369)

녹는점: 296-298℃

NMR(DMSO、d_6, δ):7.10(1H,s),7.40、7.47(1H,m),7.51、7.56(2H,m),7.62、7.70(1H,m),7.82、7.85(2H,m), 7.90、7.93(1H,m),8.14(2H,d,J=5.8Hz),8.29、8.34(1H,m),8.53(1H,s),8.74(2H,d,J=5.8Hz).

실시예 77: 2-(4-프로필벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 381)

녹는점: 249-252℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.87(3H,t,J=6.9Hz),1.52、1.59(2H,m),2.52(2H,t,J=7.2Hz),3.91(2H,s),6.97(1H,s),7.15(2H,d,J=8,1Hz),7.30(2H,d,J=8,1Hz),7.97(2H,d,J=6.3Hz),8.69(2H,d,J=6.0Hz),12.86(1H,bs).

실시예 78: 2-(4-부틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 383)

녹는점: 241-243℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.87(3H,t,J=7.2Hz),1.24、1.31(2H,m),1.47、1.57(2H,m),2.53(2H,t,J=7.5Hz),3.91(2H,s),6.96(1H,s),7.15(2H,d,J=8,1Hz),7.30(2H,d,J=7.8Hz),7.96(2H,d,J=5.7Hz),8.69(2H,d,J=5.7Hz),12.85(1H,bs).

실시예 79: 2-(N-벤질-N-메틸아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 404)

녹는점: 223-224℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.11(3H,s),4.92(2H,s),6.40(1H,s),7.24、7.38(5H,m),7.95(2H,d,J=5.7Hz),8.66(2H,d,J=5.7Hz),11.36(1H,bs).

실시예 80: 2-벤질아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 397)

녹는점: 230-232℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.61(d,J=5.7Hz,2H),6.34(s,1H),7.12(br,1H),7.23、7.41(m,5H),7.90(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),8.65(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),11.02(br,1H).

실시예 81: 2-(3,3-디페닐프로필아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 438)

녹는점: 227-228℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.33(m,2H),4.04(t,J=7.5Hz,2H),6.28(s,1H),6.70(br,1H),7.16、7.36(m,10H),7.77(d,J=6.0Hz,2H),8.64(dd,J=1.2Hz,6.0Hz,2H),10.93(br,1H).

실시예 82: 2-(4-모포리닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 142)

녹는점: 285-288℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.70(m,8H),6.44(br,1H),7.95(d,J=6.0Hz,2H),8.66(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),11.44(br,1H).

실시예 83: 2-사이클로헥실-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 33)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.20、1.40(m,3H),1.55、1.75(m,3H),1.78、1.93(m,4H),2.63(m,1H),2.92(s,1H),7.99(dd,J=1.5Hz,4.8Hz,2H),8.70(dd,J=1Hz,4.8Hz,2H),12.49(br,1H).

실시예 84: 2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 440)

녹는점: 212-213℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.89(d,J=6.6Hz,6H),2.06(m,1H),3.12(s,3H),3.46(d,J=7.2Hz,2H),6.29(br,1H),7.93(d,J=6.0Hz,2H),8.67(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),11.10(br,1H).

실시예 85: 2-디프로필아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 171)

녹는점: 208-209℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.90(t,J=7.5Hz,6H),1.60(m,4H),3.50(t,J=7.5Hz,4H),6.30(br,1H),7.92(d,J=6.0Hz,2H),8.67(d,J=6.0Hz,2H),11.20(br,1H).

실시예 86: 2-(3-하이드록시프로필아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 401)

녹는점: 217-219℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.73(m,2H),3.44、3.53(m,4H),4.59(t,J=5.1Hz,1H),6.31(s,1H),6.64(br,1H),7.93(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),8.66(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),10.94(br,1H).

실시예 87: 2-(1-피롤리디닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 140)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.92(m,4H),3.53(m,4H),6.28(brs,1H),7.94(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),8.66(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),11.14(br,1H).

실시예 88: 2-사이클로헥실메틸아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 436)

녹는점: 203-205℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.80、1.05(m,2H),1.05、1.35(m,3H),1.55、1.80(m,6H),3.25(m,2H),6.30(s,1H),6.65(br,1H),7.91(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),8.66(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),10.78(br,1H).

실시예 89: 2-(에틸페닐아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 428)

녹는점: 232-235℃

NMR(DMSO、d_6, δ):1.19(t,J=7.5Hz,3H),2.59(q,J=7.5Hz,2H),6.58(s,1H),7.23(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.95(d,J=6.0Hz,2H),8.71(dd,J=1.2Hz,6.0Hz,2H),8.89(br,1H),10.91(br,1H).

실시예 90: 2-(부톡시페닐아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 434)

녹는점: 207-209℃

NMR(DMSO、d_6, δ):0.94(t,J=7.5Hz,3H),1.42(m,2H),1.70(m,2H),3.96(t,J=6.6Hz,2H),6.54(s,1H),6.95(d,J=9.0Hz,2H),7.56(d,J=9.0Hz,2H),7.92(d,J=6.0Hz,2H),8.69(d,J=6.0Hz,2H),8.85(br,1H),10.93(br,1H).

실시예 91: 2-(브로모페닐아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 421)

녹는점: 289-291℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.69(br,1H),7.23(m,1H),7.33(t,J=8.1Hz,1H),7.65(m,1H),7.96(d,J=5.7Hz,2H),8.15(s,1H),8.72(d,J=5.7Hz,2H).

m.p.: 289-291℃

실시예 92: 2-(페닐아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 168)

녹는점: 252-253℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.62(s,1H),7.08(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,2H),7.71(d,J=7.8Hz,2H),7.95(d,J=6.0Hz,2H),8.71(d,J=6.0Hz,2H),9.00(br,1H),10.95(br,1H).

실시예 93: 2-(3-메톡시페닐아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 430)

녹는점: 155℃

NMR(DMSO、d_6, δ):3.79(s,3H),6.59、6.65(m,2H),7.05、7.30(m,3H),7.54(s,1H),7.96(d,J=5.7Hz,2H),8.71(d,J=5.7Hz,2H).

실시예 94: 2-(3,3-디페닐프로필)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 396)

녹는점: 297-299℃

NMR(DMSO、d_6, δ):2.49、2.55(m,4H),4.05(m,1H),6.86(s,1H),7.10、7.20(m,2H),7.26、7.37(m,8H),7.97(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),8.69(dd,J=1.5Hz,4.5HZ,2H).

실시예 95: 2-(2-나프틸메틸)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 97)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.15(s,2H),6.99(s,1H),7.48、7.52(m,2H),7.58(d,J=10.2Hz,1H),7.87、7.92(m,4H),7.96(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),8.68(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),12.96(br,1H).

실시예 96: 2-(3-페닐벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 379)

녹는점: 234-237℃

NMR(DMSO、d_6, δ):4.05(s,2H),6.99(s,1H),7.37、7.56(m,6H),7.67(dd,J=1.2Hz,6.0Hz,2H),7.74(s,1H),7.98(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),8.68(dd,J=1.5Hz,4.5Hz,2H),12.91(br,1H).

실시예 97: 2-(4-하이드록시페닐)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온의 제조 (화합물 416)

녹는점: > 300℃

NMR(DMSO、d_6, δ):6.87(d,J=8.7Hz,2H),6.96(s,1H),8.05、8.14(m,4H),8.69(dd,J=1.5Hz,6.0Hz,2H),10.25(br,1H),12.66(br,1H).

시험예: 소 뇌 TPK1에 의한 P-GS1 인산화에 대한 본 발명의 의약의 억제 활성

100mM MES-수산화나트륨(pH 6.5), 1mM 초산 마그네슘, 0.5mM EGTA, 5mM β-머캅토에탄올, 0.02% 트윈 20, 10% 글라이세롤, 12μg/ml P-GS1, 41.7μM[γ $^{-32}$ P]ATP(68kBq/ml), 소 뇌 TPK1을 포함하는 혼합물과 표(10% DMSO의 존재하에 제조된 시험 화합물의 용액으로부터 유리된 1.7% DMSO를 포함하는 최종 혼합물)에 개시된 화합물을 반응계로 사용되었다. ATP를 가하여 인산화를 유도한 다음, 반응을 25℃에서 2시간동안 수행시키고, 얼음으로 냉각시키면서 21% 과염소산을 가하여 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물을 12,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, P81 종이(Whatman)에 흡수시키고, 종이를 75mM 인산으로 4회 세척하고, 물로 3회 세척하고, 아세톤으로 1회 세척하였다. 종이가 마르면, 잔여 방사능 활성은 액체 섬광 계수기(liquid scintillation counter)를 사용하여 측정하고, 그 결과를 하기 표에 개시하였다. 시험 화합물은 유의적으로 TPK1에 의해 P-GS1 인산화를 억제하였다. 이러한 결과는 본 발명의 의약이 TPK1 활성을 억제하고, Aβ 신경독성과 PHF 형성을 억제하고, 알츠하이머병과 전기 질병의 예방 및/또는 치료제로 효과가 있다는 사실을 강하게 시사하였다.

표 2

실시예 (화합물 번호) IC_{50} (μM)

1 (125) 2.3

2 (1) 3.0

5 (4) 2.1

6 (5) 1.3

7 (6) 2.4

12 (35) 1.8

14 (38) 4.0

15 (39) 2.2

16 (40) 4.8

19 (51) 8.7

22 (60) 6.2

24 (64) 5.3

27 (75) 3.3

28 (77) 1.3

29 (78) 1.4

31 (80) 2.9

33 (86) 5.5

35 (93) 8.9

36 (94) 0.50

37 (124) 3.8

38 (126) 1.8

42 (150) 7.6

43 (157) 5.7

44 (169) 3.7

68 (84) 1.3

69 (141) 2.5

71 (170) 1.1

79 (404) 2.8

80 (397) 1.1

82 (142) 4.3

83 (33) 2.8

84 (440) 1.1

85 (171) 0.96

86 (401) 10

87 (140) 2.6

88 (436) 1.4

89 (428) 2.3

90 (428) 6.3

91 (421) 1.6

92 (168) 1.6

93 (430) 1.8

96 (379) 0.77

97 (416) 1.7

제형 예

(1) 정제

하기 성분을 통상적인 방법으로 혼합하여, 통상적인 수단에 의해 타정하였다.

실시예 1의 화합물 30 mg

결정 셀룰로스 60 mg

옥수수 전분 100 mg

락토스 200 mg

마그네슘 스테아레이트 4 mg

(2) 연질 캡슐

하기 성분을 통상적인 방법으로 혼합하여, 연질캡슐에 충진시켰다.

실시예 1의 화합물 30 mg

올리브 기름 300 mg

레시틴 20 mg

(3) 비경구 제조

하기 성분을 통상적인 방법으로 혼합하여, 1ml의 앰플에 함유되는 주사제를 제조하였다.

실시예 27의 성분 3 mg

연화나트륨 4 mg

주사제를 위한 증류수 1 ml

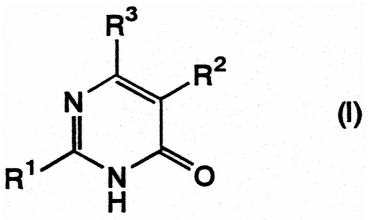
산업상 이용 가능성

본 발명의 화합물은 TPK1 억제 활성을 가지고 알츠하이머병 같은 TPK1의 비 정상적 진행에 의해 야기되는 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 의약의 활성성분으로 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식(I)에 개시된 피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물:



(I)

상기 식에서,

R^1 은 치환될 수 있는 C_1 - C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6 - C_{14} 아릴기, 치환될 수 있는 C_1 - C_{18} 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알케닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알키닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_6 - C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 - $N(R^4)$ - W - R^5 로 표시되는 기(이 때, R^4 및 R^5 는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1 - C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6 - C_{14} 아릴기; 및 " W" 는 단일 결합, 카보닐기, 설포닐기, 또는 치환될 수 있는 C_1 - C_{18} 알킬기와 치환될 수 있는 질소이다)이고;

R^2 는 수소, 하이드록시기, 치환될 수 있는 C_1 - C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_6 - C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬티오기, 할로겐기, 니트로기, 시아노기, 치환될 수 있는 아미노기, 카복시기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬옥시카보닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시카보닐기, 카바모일기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 알킬아미노카보닐기, 치환될 수 있는 C_1 - C_8 디알킬아미노카보닐기; 및,

R^3 는 치환될 수 있는 피리딜기이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

R^2 가 수소, C_1 - C_8 알킬기, 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

R^2가 수소인 것을 특징으로 하는

피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 4.

제 1항에 있어서,

R^1은 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는 -N(R^4)-W-R^5로 표시되는 기(이 때, R^4 및 R^5는 각각 수소, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기이고; 및, "W"는 단일 결합, 카보닐기이다)인 것을 특징으로 하는

피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 5.

제 4항에 있어서,

R^1은 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬기, 치환될 수 있는 C_6-C_{14} 아릴기, 치환될 수 있는 C_1-C_{18} 알킬옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알케닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_{18} 알키닐옥시기, 치환될 수 있는 C_3-C_8사이클로알킬옥시기, 치환될 수 있

는 C_6 - C_{14} 아릴옥시기, 치환될 수 있는 헤테로사이클릭기, 또는

- $N(R^4)$ - W - R^5 로 표시되는 기(이 때, R^4 및 R^5 는 각각 수소, 치환될 수 있

는 C_1 - C_{18} 알킬기, 치환될 수 있는 C_3 - C_{18} 알케닐기, 치환될 수 있는

C_3 - C_{18} 알키닐기, 치환될 수 있는 C_3 - C_8 사이클로알킬기, 치환될 수

있는 C_6 - C_{14} 아릴기이고; 및, " W" 는 단일 결합이다)인 것을 특징으로

하는

피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

R^3 가 4-피리딜기인 것을 특징으로 하는

피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 7.

2-(3-피리딜)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온,

2-페닐-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온,

6-(4-피리딜)-2-(2-톨릴)피리미딘-4-온,

6-(4-피리딜)-2-(3-톨릴)피리미딘-4-온,

2-(4-메틸벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온,

2-(4-클로로벤질)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온,

6-(4-피리딜)-2-(2-티에닐메틸)피리미딘-4-온,

2-(3-페닐프로필)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온,

2-아미노-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온, 및,

2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)-6-(4-피리딜)피리미딘-4-온으로

구성되는 그룹으로부터 선택되는

피리미돈 유도체 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 8.

제 1항에 개시된 일반식(I)의 피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 물질을 유효성분으로 포함하는 의약.

청구항 9.

제 1항에 개시된 일반식(I)의 피리미돈 유도체, 또는 그의 염, 용매화물, 또는 수화물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 타우 단백질 키나제 1 억제제.

청구항 10.

제 8항에 있어서,

타우 단백질 키나제 1 과활성(hyperactivity)에 의해 야기되는 질병의

예방 및/또는 치료를 위한

의약.

청구항 11.

제 8항에 있어서,

신경퇴행성 질환의 예방 및/또는 치료를 위한

의약.

청구항 12.

제 11항에 있어서,

질환은 알츠하이머병, 허혈 뇌혈관병, 다운증후군, 뇌 아밀로이드 혈

관병증에 의해 야기되는 뇌출혈, 점진적 전핵 마비(supranuclear

palsy), 아급성경화 뇌염 파킨스병(subacute sclerosing

panencephalitic parkinsonism), 후뇌염 파킨스병(postencephalitic

parkinsonism), 복서 뇌염(pulgilistic encephalitis), 괌 파킨스병-

치매 합병증(Guam parkinsonism-dementia complex), 루이 신체

질병(Lewy body disease), 픽 질병(Pick's disease), 대뇌피질

퇴행(corticobasal degeneration), 초기 치매(frontotemporal

dementia)로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는

의약.