(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 471/04

(45) 공고일자 1989년05월03일
(11) 공고번호 89-001425

(21) 출원번호	특1983-0005242	(65) 공개번호	특1984-0006658
(22) 출원일자	1983년11월04일	(43) 공개일자	1984년12월01일

(30) 우선권주장 439361 1982년11월05일 미국(US)

(71) 출원인 스터어링 드럭그 인코포레이팃드 제이므즈 에이춰 루우서
미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 아바뉴 90

(72) 발명자 죠오지 요이 레셔어
미합중국 뉴욕주 이이스트 그리인붓슈시 밀러 로오드 아아르 디이 1(R.D.1)함 268
발데브 싱
미합중국 뉴욕주 이이스트 그리인붓슈시 블루 마운틴 트레일 3
스탠리 체스터 래스 카우스키
미합중국 뉴욕주 이이스트 그리인붓슈시 엘리오트 로으드함 56

(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1562호)

(54) 피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-온류 및 그의 제법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-온류 및 그의 제법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-온류 및 그들의 제법과 이들을 강심제로 사용하는 데 관한 것이다.

미국 특허3,992,380에 향균제로서 5,8-디하이드로-8-(저급-알킬)-5-옥소-2-Q-4-R_2-6-Z-피리도 [2,3-d] 피리미딘류(여기서 Z은 카복시 또는 저급 카브알콕시이며 R_2는 수소 또는 저급 알킬이며 Q는 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 가진 4(또는3)-피리디닐이다)가 공지되어 있다.

상기 항균제는 디-(저급-알킬)N-(2-Q-6-R_2 -4-피리미디닐)아미노메틸렌말로네이트를 가열하여 Q및 R_2가 상기한 바와 같은 5,8-디하이드로-5-옥소-2-Q-4-R_2 -6-(저급-카브알콕시)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘을 제조한 후 이를 저급 알킬화제와 반응시켜 상응하는 8-(저급-알킬) 화합물을 생성하고 이 화합물을 가수분해하여 6-카복시유도체를 생성함으로써 제조된다.

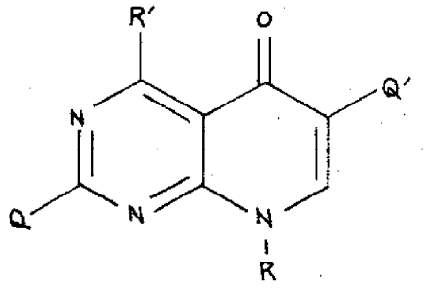
미국 특허4,018,770 중에는 이소프로필리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트, 또 다른 명명으로 2,2-디메틸-5({[2-(4-피리디닐)-4-피리디닐] 아미노} 메틸)-1, 3-디옥산-2,4-디온과 같은 사이클릭 알킬리데닐 N- [2-(피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트가 공지되어 특허청구되었으며 이들은 여기서 중간체로서 사용된다.

미국 특허3,873,545 중에는 진경 및 이뇨활성을 가진 2-(3-피리디닐 또는 4-피리디닐)-3, 4-디하이드로피리도 [2,3-d] 피리미딘-4-온이 소개되어 있다.

일본 특허공보 7818600 [C.A.89, 24, 351d(1978)에는 생쥐에서 진통 활성을 나타내며 쥐에서 소염 활성을 나타내는 8-에틸-2-(1-피페라지닐) 피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-온이 공지되어 있다.

미국 특허3,642,797에는 환상 알킬리데닐2-피리디닐-아미노메틸렌말로네이트를 가열하여 4H-피리도 [1,2-a]피리미딘-4-온을 제조하는 방법 및 환상 알킬리데닐 아닐리노메틸렌말로네이트를 가열하여 4-하이드록시퀴놀린을 제조하는 방법과 아닐린을 트리알킬오르토포르메이트와 환상 알킬리데닐말로네이트의 혼합물과 가열하여 4-하이드록시퀴놀린을 제조하는 방법이 나와 있다.

본 발명은 하기 구조식(I)의 2-Q-4-R'-6-Q'-8-R-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온 또는 그의 산부가염에 관한 것이다.



I

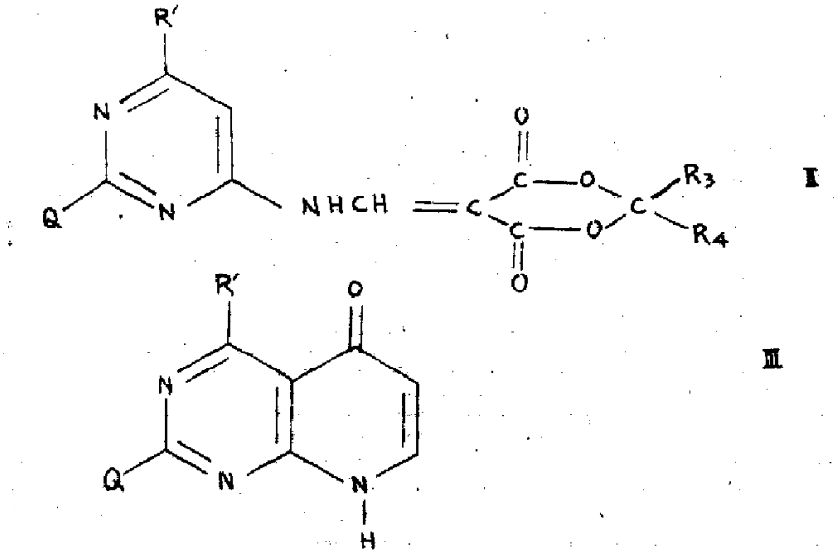
상기식에서 Q는 4(또는 3)- 하이드록시페닐, 4(또는 3)-메톡시페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 함유하는 4(또는 3)-피리디닐이며, R'는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며, Q는 수소, 니트로 또는 아미노이며 R은 C_{1-4} 알킬, $CH(C_2H_5)_2$, $(CH_2)_nCH=CH_2$ (여기서 n은 1 또는 2임)이거나 또는 Y-Z이며(여기서 Y는 다른 탄소원자상에 그 연결 결합을 가지고 있는 C_2-C_4 알킬렌이며 Z은 하이드록시, OR 또는 NR_1R_2이며 이때 R_1과 R_2는 각기 메틸 또는 에틸임) Q'가 수소 또는 아미노이며 Q가 4(또는 3)- 메톡시페닐을 제외한 상기한 바와 같은 것인 구조식(I)의 화합물은 표준 약물 평가법에 의해 나타난 바와 같이 강심제로서 유용하다.

Q'가 니트로이며 Q가 4(또는 3)- 메톡시페닐인 구조식(I)의 화합물은 Q'가 아미노이며 Q가 4(또는 3)-하이드록시 페닐인 구조식(I)의 강심제를 제조하는 데 중간체로서 유용하다. 바람직한 화합물은 Q가 수소 또는 아미노이며 R'가 수소 또는 메틸이며 Q가 4(또는 3)-피리디닐이며 R이 에틸, n-프로필, n-부틸, 알릴, 3-부테닐 및 1- 메틸프로필 즉 $CH(C_2H_5)_2$인 구조식(I)의 화합물이다.

심장 수축력을 증가시키는 강심 작용을 가진 조성물에는 활성 성분으로서 구조실(I)의 화합물 (여기서 R과 R'는 구조식(I)에서 정의한 바와 같으며 Q'는 아미노 또는 수소이며 Q는 4(또는 3)-하이드록시 페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 갖고 있는 4(또는 3)-피리디닐임) 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염을 강심활성을 나타내는 유효량 만큼 함유하며 제약상 허용되는 담체로 구성된 조성물이 포함된다. 바람직한 조성물은 활성 성분이 Q가 4(또는 3)-피리디닐이며, R'가 수소 또는 메틸이며 Q'가 수소 또는 아미노이며 R이 에틸, n-프로필, n-부틸, 알릴, 3-부테닐 및 1-에틸프로필인 구조식(I)의 화합물인 그런 것들이다.

이런 치료를 요하는 환자에서 심장수축력을 증가시키는 방법은 이들 환자에게 제약상 허용되는 담체와 유효성분으로서 구조식(I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 강심활성 유효량을 함유하는 조성물을 고체 또는 액체제형으로 경구 또는 비경구적으로 투여하는 것으로 이루어진다. (여기 구조식(I)에서 R과 R'는 상기 구조식(I)에서 정의한 바와 같으며 Q'는 아미노 또는 수소이며, Q는 4(또는 3)-하이드록시 페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 함유하는 4(또는 3)-피리디닐임)

Q'가 수소인 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법은 하기 구조식(II)의 저급-사이클릭-알킬리데닐 N-(2-Q-6-R'-4-피리미디닐) 아미노메틸렌말로네이트를 가열하여 하기 구조식(III)의 2-Q-4-R'-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 얻고 이 구조식(III)의 화합물 또는 그의 알칼리 또는 알칼리토 금속염을 구조식 R-A_0 (IIV)의 알킬화제와 반응시키고 이어 Q'가 수소이고 Q가 4(또는 3)-메톡시 페닐인 구조식(I)의 화합물을 메톡시페닐을 하이드록시페닐로 전환시킬수 있는 시약과 반응시키는 것으로 구성된다.



II

III

상기 구조식(II), (III) 및 (IV)에서 R'와 R은 구조식(I)에서 정의한 바와 같으며 Q는 4(또는 3)- 메톡시페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급-알킬치환분은 갖는 4(또는 3)-피리디닐이며, R_3과 R_4는 각기 C_1-C_4 저급알킬이며 A_n은 강한 무기산이나 유기 설폰산의 음이온에 해당하는 이탈기이

다. 바람직한 방법은 첫째 단계에서 R_3와 R_4가 각기 메틸이며 R'가 수소 또는 메틸이고 Q가 4(또는 3)-피리디닐인 구조식(II)의 화합물을 사용하고 둘째 단계에서 구조식(III)의 화합물의 알칼리 금속염과 R-A_n (여기서 R은 에틸, n-프로필 , n-부틸, 알릴, 3-부테닐 및 1-에틸프로필이고 A_n은 염화물, 브롬화물, 요드화물 및 황산염이다)을 사용하는 것이다.

또 다른 방법은 2-Q-4-R'-8-R-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온(I,여기서 Q은 수소임)을 니트로화제와 반응시켜 2-Q-4-R'-6-니트로-8-R'-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)온(I,여기서 Q'는 니트로임)을 얻고 이 6-니트로화합물을 환원시켜 상응하는 2-Q-4-R'-6-아미노-8-R'-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온(I,여기서 Q'는아미노임)을 얻는 것으로 구성된다.

여기서 R'와 R은 상기 구조식(I)에 정의한 바와 같으며 Q는 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 알킬 치환분은 갖는 4(또는 3)-피리디닐이다.

본 발명의 바람직한 방법에 의해 Q가 4(또는 3)-피리디닐이며 R'가 수소 또는 메틸이며 R이 에틸, n-프로필, n-부틸 알릴, 3-부테닐 및 1-에틸프로필인 2-Q-4-R'-6-아미노-8-R-피리도- [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온류가 생긴다.

4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 치환분에서 사용된 것과 같은 "저급-알킬" 이란 용어와 R또는 R'나 R_3, R_4에서와 같은 곳에서 사용된 "1-4개의 탄소원자르 갖는" 이란 용어는 탄소원자 1-4개가 직쇄 또는 분지쇄로 연결된 알킬라를 의미하며 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부릴, 2-부틸 또는 이소부틸등을 나타낸다.

Q가 1-2개의 저급 알킬치환분을 갖는 4-또는 3-피리디닐을 나타내는 구조식 I,II 또는 III에서의 Q의 예를 들면 다음과 같다 : 2-메틸-4-피리디닐, 2,6-디메틸-4-피리디닐, 3-메틸-4-피리디닐, 2-메틸-3-피리디닐, 6-메틸-3-피리디닐(또는 2-메틸-5-피리디닐)2,3-디메틸-4-피리디닐, 2,6-디메틸-4-피리디닐,2-에틸-4-피리디닐, 2-이소프로필-4-피리디닐, 2-n-부틸-4-피리디닐, 2,6-디에틸-4-피리디닐2, 6-디에틸-3-피리디닐, 2,6-디이소프로필-4-피리디닐과 같은 것

구조식 (I)의 본 발명의 화합물들은 유리염기 형태나 산부가염상태 모두 유용하여 둘다 본 발명의 범주에 속한다. 산부가염은 단지 좀 더 사용하기 간단한 것으로 실지로 염기 형태 사용에 대해 고유량의 염 형태인 것이 사용된다.

산부가염을 제보하는 데 사용될 수 있는 산은 유리염기와 결합하여 제약상 허용되는 염을 산출해 내는 것들이 바람직하며 즉 염을 약제 용량사용시 염의 음이온이 동물 기관에 무해하여 본 발명의 강심활성 화합물의 유리염기 형태가 가지고 있는 고유의 유익한 강심활성이 음이온에 의해 생긴 부작용으로 악영향을 받지 않아야 한다.

본 발명을 수행하는 데 있어 유리염기 형태의 것을 사용하는 것이 편리하다. 본 발명의 범주내의 제약상 허용되는 적당한 염산, 황산, 인산, 설파인산과 같은 무기산으로부터 유도되고 초산, 구연산, 젖산, 푸석산, 메탈설폰산, 에탄설폰산, 벤젤설폰산, P-톨루엔설폰산, 사이클로설파인산, 키닌산등과 같은 유기산으로부터 유도되어 염산염, 황산염, 인산염, 설파인산염, 초산염. 구연산염, 젖산염, 주석산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, P-톨루엔설폴산염, 사이클로설파민산염, 키닌산염을 만들어내는 것들이다.

구조식 I의 상기한 염기성 화합물의 산부가염은 유리염기를 수용액이나 수성 알콜액 또는 기타 적당한 산을 함유하는 용매에 용해시킨 후 용액을 증발시켜 염을 분리하거나 또는 유리염기와 산을 유기용매 중에서 반응시켜 제조하며 이 경우 염은 직접 분리하거나 용액을 농축시켜 얻을 수 있다.

비록 상기한 염기성 화합물들의 제약상 허용되는 염들이 바람직하나 이들 모든 산부가염들이 본 발명의 범주에 속한다. 모든 산부가염들은 예컨대 염을 오직 정제 또는 확인의 목적으로 형성시켰을 때 또는 이것을 이온 교환법에 의해 제약상 허용되는 염을 제조하는데 중간체로서 사용했을 때와 같이 오직 중산체 생성물로서만 요구되긴 하나 유리염기의 공급원으로 유용하다.

본 발명의 화합물의 분자 구조는 적외선, 스펙트럼, 핵자기 공명 스펙트럼 및 매쓰 스펙트럼에 의해 제공된 근거를 기초로 하여 계산한 원소분석의 계산치와 실측지를 산응시켜 설정했다.

본 발명을 제조하고 이용하는 방법을 약제 화학분야에 숙련된 자가 제조하고 이용할 수 있도록 일반적으로 설명하고자 한다.

저급 사이클릭 앞킬리데닐 N-(2-Q-6-R'-4-피리미디닐)아미노메틸렌말로네이트(II)의 2-Q-4-R'-피리도 [2, 3-d] 피리디민-5(8H)-온(III)으로서의 전환은 II를 불활성 용매중 약 225-300℃ 바람직하게는 약240-270℃에서 가열함으로써 수행된다.

이런 용매에서 광물유, 디에틸프팔레이트, 디벤질에테르, 디페닐과 디페닐에테르(DOW THERM^{R} A)의 공융 혼합물 같은 것이 포함된다.

중간체인 저급-사이클릭-알킬리데닐 N-(2-Q-6-R'-4-피리미디닐) 아미노메틸렌말로네이트의 제법이 상술한 미국 특허4,018,770에 나와 있다.

2-Q-4-R'-피리도 [2, 3-d] 피리디민-5(8H)-온(III)을 구조직 R-A_n의 알킬화제와 반응시켜 2-Q-4-R'-8-R 피리도 [2, 3-d] 피리디민-5(8H)-온 I, 여기서 Q'는 수소이며 Q는 4(또는 3)-메톡시페틸 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 함유하는 4(또는 3)-피리디닐을 제조하는 과정은 바람직하게는 디메틸포름아미드 같은 반양자성 용매중에서 (III)의 알칼리 금속염과 약간 과량의 R-A_n (IV)과를 반응시켜 수행하여 여기서 A_n은 브롬화물, 요드화물, 황산염, 염화물, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, P-톨루엔설폰산염과 같은 강한 무기산과 유기설폰산의 음이온에 상응하는 이탈기로서 염화물, 브롬화물, 요드화물 및 황산염이 이용이 용이하므로 바람직하다.

반응은 우선 실온에서 반응체를 혼합한 후 이어 반응 혼합물을 약 75-125℃ 바람직하게는 약 90-110℃에서 가열함으로써 바람직하게 수행된다. 반응은 반응체를 증기욕상에서 가열하여 수행하는 것이 편리하다.

반응은 또한III의 알칼리 또는 알칼리토금속염을 그자리에서 생성시켜 수행할 수도 있으며 즉(III)을 R-A_n(IV), 용매 및 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화비륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 나트륨에톡사이드, 칼륨메톡사이드, 나트륨아미드, 수소화나트륨, 수소화니륨, 수소화칼슘 같은 산-수용체와 함께 혼합하여 줌으로써 수행될 수 있다.

반응은 디메틸포름아미드, 디옥산, 디메틸설옥사이드, 테트라메틸우레아, 디메틸아세트아미드 헥사메틸포스포트리아미드, N-메틸피콜리도 같은 반양자성 용매 존재하에 수행하는 것이 바람직하며 또한 이것은 저급알카놀, 아세톤 또는 용매들이 혼합물 예컨대 물과 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜과 같은 저급알카놀과의 혼합물과 같은 다른 용매들 중에서 수행될 수도 있다.

Q가 4(또는 3)-메톡시페닐인 구조식(I)의 화합물을 Q가 4(또는 3)-하이드록시페닐인 구조식(I)의 화합물로 전환시키는 것은 하기에 설명된 바와 같이 통상적인 방법으로 쉽게 수행된다.

2-Q-4-R'-8-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온(I, 여기서 Q'는 수소이며 Q는 4(또는 3)-피리디닐이거나 1-2개의 저금 알킬치환분을 4(또는 3)-피리디닐임)을 니트로화시켜 상응하는 2-Q-4-R'-6-니트로-8-R-피리도 [2, 3-d]피리미딘-5(8H)-온(I, 여기서 Q'는 니트로) 화합물을 생성시키는 과정은 Q가 수소인 (I)을 농황산 및/또는 발연황산과 발연 질산과의 혼합물이나 질산 칼륨과 농황산의 혼합물 또는 기타 기지의 니트로화제 같은 니트로 화제와 함께 약 100℃까지 가열하여 수행한다.

Q가 4(또는 3)-메톡시 또는 4(또는 3)-하이드록시페닐 인 2-Q-4-R'-6-아미로-8-R-피리도 [2, 3-d]피리미딘-5(8H)-온은 상응하는 6-저급카브에톡시 화합물 [미국 특허3,992,380에 설명된 방법으로 제조] 을 우선 상응하는 6-카바밀 화합물로 전환시키고 이어 6-아미노 화합물로 전환시키는 통상적인 방법을 사용한 연속 전환에 의해 제조될 수 있다. 예컨대 6-카브에톡시 화합물을 약 100℃ 가압하에 농 수산화나트륨 수용액과 함께 약 8-10시간 가열하여 상응하는 6-카바밀 화합물도 전환시킬 수있다.

6-카바밀 화합물은 이어 알칼리금속하이포할라이트 바람직하게는 하이포부로마이트나 하이포클로라이트를 함유하는 그의 수성 혼합물을 가열한 다음 이어 반응 혼합물을 염산과 같은 수성무기산으로 산성화하여 6-아미노 화합물로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 약 40-100℃ 바람직하게는 약 60-100℃에서 수행할 수 있다.

상기 한 6-니트화 화합물(I, 여기서 Q'는 니트로임)을 환원시켜 상응하는 6-아미조 화합물(I, 여기서 Q'는아미노임)을 제조하는 과정은 니트로를 아미노로 환원시킬 수 있는 시약과 함께 Pd/C, PtO_2 또는 라니니켈을 사용하여 촉매 환원시키거나 환원철, 아연 또는 철+염화수소산 염화제일주석+염산과 같은 화학적 환원에 의해 수행된다.

하기 실시예는 본 발명은 더 설명하고자 하는 것으로 여기에 본 발명이 국한되는 것은 아니다.

A. 저급-시이클릭-알킬리데닐-N- [2-1-6-R'-4-피리미디닐]-아미노메틸렌말로네이트류

이들 화합물과 그들의 제법은 공지된 것으로서 상기한 미국 특허4,018,778(1977. 4. 19)에 특허청구된 것이다.

거기 상세히 나타낸 것을 보면 [실시예 B-12 2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐 아민 [4-아미노-2-(4-피리디닐)피리미딘과 동일함] 을 환류 톨루엔중에서 P-톨루엔설폰산 존재하에 사이클릭 이소프로필리데닐말로네이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 함께 반응시켜 2, 2-디메틸-5-＜[2-4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸＞-1, 3-디옥산-2,4-디온을 제조했으며 이것은 여기서 또 다르게 사이클릭 이소프로필 리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트로 명명되었다.

또한 이들 화합물은 우선 저급-사이클릭-알킬리데닐말로네이트를 트리-(저금-알킬)-오르토포르메이트와 반응시켜 저급 사이클릭-알킬리데닐 저급-알콕시메틸렌말로네이트를 제조하고 이어 이것은 2-Q-6-R'-4-피리미딘아민과 반응시켜 하기에 설명되는 것과 같은 저급-사이클릭-알킬리데닐 N- [2-Q-6-R'-4-피리미디닐]-아미노-메틸렌말로네이트를 얻음으로써 제조될 수 있다.

A-1. 이소프로필리데닐 N-2(4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트

4-(4-피리디닐)-2-피리미딘아민 33.8g과 메탄올 2.3l를 함유하는 혼합물을 30분간 교반하면서 환류하고 혼합물을 규조토를 통해 여과했다. 여액에 교반하면서 36.5g의 사이클릭 이소프로필리데닐 메톡시메틸렌말로네이트를 적가하고 반응 혼합물을 교반하면서 10분간 환류하고 빙욕중에서 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하고 소량의 냉 메탄옥로 세척하고 65℃에서 진공 건조하여 58.4g이 이소프로필리데닐-N-2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐-아미노메틸렌말로네이트, 융점 250-251℃를 제조했다.

상기한 중간체 사이클릭 이소프로필리데닐 메톡시 메틸렌말로네이트는 다음과 같이 제조했다 : 72g의 사이클릭 이소프로필데닐 말로네이트와 26.5g의 트리메틸 오르토포르메이트를 함유하는 교반용액을 등기욕상에서 2시간 동안 가열하고 방욕중에서 냉각시켰다.

분리된 고체를 모아 n-헥산으로 세척하고 50℃에서 진공 건조하고 메탄올(총용량 약 325ml)로부터 재결정하고 소량의 냉메탄올로 세척하고 60℃에서 진공 건조하여 43.4g의 사이클릭 이소프로필리데닐 메톡시메틸렌말로네이트 융점 142-144℃를 제조했다.

A-2. 사이클릭 이소프로필리덴 N- [2-(3-피리디닌)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트 융점 245-246℃

5.1g의 4-(3-피리디닐)-2-피리미딘아민과 5.5g의 사이클릭 이소프로필리데닐 메톡시메틸렌말로네이

트 및 150ml의 메탄올을 사용하여 실시예 A-1의 방법에 따라 표제 화합물 4.6g을 제조했다.

A-3. 사이클릭 이소프로필리덴 N- [2-(4-메톡시페닐)-4-피리디닐] 아미노메틸렌말로네이트 융점 232-233℃

4.02g의 4-(4-메톡시페닐)-2-피리미딘아민, 3.72g의 사이클릭 이소프로필리데닐 메톡시메틸렌말로네이트 50ml의 메탄올을 사용하여 실시예 A-1의 방법에 따라 표제 화합물을 제조했다.

상기한 중간체 2-(4-메톡시페닐)-4-피리미덴아민은 하기와 같이 제조했다 ; 81g의 4-메록시벤즈아미딘 염산염, 24g의 나트륨메톡사이드 및 200ml의 메탄올을 함유하는 슬러리를 15분간 교반하고 여과한후 여액을 증기욕상에서 진공농축했다. 잔사에 β-에톡시아크릴로 니트릴(에톡시메틸렌아세토니트릴 과 동일함)을 첨가하고 용액을 100-115℃에서 $2\frac{1}{2}$ 시간동안 가열한 후 물에 부었다. 고체를 모아 물로 세척하고 공기건조한 후 에테르 n-핵산으로 부터 결정화하여 2-(4-메톡시페닐)-4-피리미딘 아민 융점 102-104℃ 85g을 산출했다.

실시예 A-1에 설명된 방법에 따라 2-(4-피리디닐)-4-피리미딘아민 대신 몰당량의 상응하는 2-Q-6-F'-4-피리미딘아민을 사용하여 하기 실시예A-4～A-9의 사이클릭 이소프로필리데닐 N-(2-Q-6-R'-4-피리미디닐)-아미노메틸렌말로네이트을 얻을 수 있다.

A-4. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-6-메틸-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(4-피리디닐)-6-메틸-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

A-5. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(2-메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(2-메틸-4-피리디닐)-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

A-6. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(3-메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(3-메틸-4-피리디닐)-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

A-7. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(2-에틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(2-에틸-4-피리디닐)-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

A-8. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

A-9. 사이클릭 이소프로필리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-6-n-프로필-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 2-(4-피리디닐-6-n-프로필-4-피리미딘아민을 사용하여 제조.

B. 2-Q-4-R'-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온류

B-1. 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온

디페닐과 디페닐에테르의 공비혼합물 600ml에 이소프로필리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트 15.6g을 네번에 첨가하고 결과생성된 반응혼합물을 약 245℃에서 5분간 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 분리된 고체를 모으고 n-헥산으로 세척하고 환류하는 클로로포름 600ml로 약 2시간동안 슬러리화 한 후 여과하고 클로로포름으로 새척하고 65℃에서 진공건조하여 6.1g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조했다. 이 생성물 6.1g을 또 다른 조작에서 얻어진 동일 화합물 5.2g과 합하여 비등하는 디메틸포름아미드 300ml에 용해시킨후 뜨거운 용액을 탈색탄으로 처리하고 여과하고 여액을 또 탈색탄으로 처리하고 여과했다. 여액을 빙욕중에서 냉각하여 생성물을 침전시켰다. 생성물을 모아 n-헥산으로 세척하고 65℃에서 진공건조하여 융점 > 350℃의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 얻었다.

B-2. 2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온 5.15g. 응점 >350℃

9.35g의 사이클릭 이소프로필리데닐 N-[2-(3-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트와 550ml의 디페닐과 디페닐에테르의 공비혼합물 및 250℃의 환류온도를 사용하여 실시예 B-1의 과정에 따라 표제화합물을 제조했다.

이소프로필리데닐 N- [2-(4-피리디닐)-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로내이트 대신 몰당량의 상응하는 사이클릭 이소프로필리데닐 N-(2-Q-6-R'-4-피리미디닐)아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 실시예 B-1에 기재된 방법에 따라 실시예 B-4~B-9의 2-Q-4-R'-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온류를 얻을 수 있다.

B-4. 사이클릭 이소프로필리데닐 N-[2-(4-피리디닐)-6-메틸-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(4-피리디닐)-4-메틸피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

B-5. 이소프로필리데닐 N- [2-(2-메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조

B-6. 사이클릭 이소프로필리데닐 N-[2-(3-메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(3-메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조.

B-7. 사이클릭 이소프로필리데닐 N-[2-(3-메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(2-에틸-4-피리디닐)피리도 [3, 4-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조.

B-8. 사이클릭 이소프로필리데닐 N-[2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-6-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(2, 6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조.

B-9. 사이클릭 이소프로필리디닐 N- [2-(4-피리디닐)-6-n-프로필-4-피리미디닐] 아미노메틸렌말로네이트를 사용하여 2-(4-피리디닐)-6-n-프로필피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조.

C. 2-Q-4-R'-6-Q^1-8-R-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온류

C-1. 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5-(8H)-온.

12.7g의 2-(4-피리디닐)-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온, 2.74g의 수소화나트륨의 50%광물유액 300ml의 디메틸포름아미드를 함유하는 혼합물을 수소발생이 끝날때까지 실온에서 교반했다. 혼합물을 증기욕상에서 교반하면서 30분간 서서히 가열하고 디이소프로필아민 1적을 가한 다음 수소화나트륨 100mg을 첨가하고 45분간 더 교반하면서 서서히 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 여기에 교반하면서 실온에서 요드화에틸 8.85g을 적가했다. 반응혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후 증기욕상에서 30분간 교반하면서 서서히 가열했다. 용매를 진공증류하고 잔사를 물과 클로로포름의 혼합물과 함께 잘 진탕시켰다. 수층을 클로로포름으로 수회 추출하고 클로로포름 추출물을 클로로포름층과 합했다. 합한 클로로포름용액을 무수황산나트륨 상에서 건조하고 혼합물을 여과하고 여액을 탈색탄으로 처리하고 여과했다. 클로로포름을 진공 증류제거하고 남은 고제잔사 12g을 뜨거운 이소프로필알콜 300ml에 녹이고 알콜용액을 탈색탄으로 처리하고 여과했다. 여액을 약150ml용량으로 농축한후 냉각했다. 침전된 고체를 모아 소량의 냉 이소프로필알콜로 세척한 후 65℃에서 진공 건조하고 6.8g의 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온 용점 200-202℃를 얻었다. 모액으로 부터 생성물을 더 얻었다.

8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도-[2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 산부가염은 1g의 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 수성메탄올 약 20ml중 혼합물에 pH 약 2-3의 염산, 메탄설폰산, 농황산, 농인산과 같은 적당한 산을 첨가하고 혼합물을 부분증발 후 냉각하고 침전된 염 즉 염산염, 메탄설폰산염, 황산염, 인산염 같은 것을 수리함으로써 편리하게 제조된다. 또한 산부가염은 교반하면서 물에 몰당량의 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 적당한 산 즉 젖산 또는 염산등을 첨가하여 각기 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 젖산염 또는 염산염의 수용액을 제조함으로써 편리하게 제조된다.

C-2. 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온.

8.7g의 2-(3-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 1,9g의 수소화나트륨의 50% 광물유중용액 1.9g 250ml 디메틸포름아미드를 함유하는 혼합물을 수소발생이 끝날때까지 실온에서 교반했다.

혼합물에 디메틸포름아미드 50ml를 더 참가하고 증기욕상에서 30분간 서서히 가열을 계속했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 여기에 디이소프로필아민 1적을 교반하면서 첨가한 후 이어 수소나트륨 100mg을 더 첨가했다. 교반하면서 30분간 더 서서히 가열하고 이어 실온으로 냉각했다. 혼합물에 실온에서 교반하면서 요드화메틸 6.1g을 정교한 흐름으로 서서히 첨가하고 결과 생성된 반응혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하고 교반하면서 증기욕상에서 4시간 가열했다. 반응혼합물을 진공증류하여 용매와 또다른 휘발성물질을 제거하고 잔사를 클로로포름과 물의 혼합물에 용해시켜 잘 흔들어주었다. 층이 분리되면 클로로포름층을 무수황산나트륨상에서 건조하고 탈색탄으로 처리하고 여과하고 여액을 진공증류하여 클로로포름을 제거했다.

잔사를 150ml의 비등하는 아세토니트릴에 용해하고 결과 생성된 뜨거운 용액을 탈색탄으로 처리하고 여과하고 여액을 100ml용량으로 농축하고 냉각하여 생성물을 완전히 침전시켰다. 생성물을 모아 소량의 아세토니트릴과 n-헥산으로 연속해서 세척하고 65℃에서 진공건조하여 6.5g의 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미닌-5(8H)-온, 융점 195-196℃를 얻었다.

8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도-[2, 3-d] 피리미닌-5(8H)-온의 산부가염은 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d]피리미닌-5(8H)-온의 20ml 수성메탄올 용액을 pH 약 2-3의 적당한 산 예컨대 염산, 메탄설폰산, 농황산, 농인산에 첨가하고 부분증발후 혼합물을 냉각하고 침전된 염 즉 염사염, 메탄설폰산염, 황산염, 인산염 같은 것을 수거 함으로써 편리하게 제조된다. 또한 산부가염은 교반하면서 물에 몰당량의 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미닌-5(8H)-온과 적당한 산 예컨대 젖산 또는 염산을 첨가해 주어 각기 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미닌-5(8H)-온의 젖산염과 염산염의 수용액을 제조함으로써 편리하게 제조된다.

C-3. 8-에틸-2-(4-메록시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 9,1g, 융점 220-223℃

출발물질 예컨데 2-(4-메록시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 6.0g과 12.25g 사용하여 두 공정으로 실시예 C-2에서와 같은 과정을 따른후 생성물을 모아 무수 에탄올로 부터 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

C-4. 8-에틸-2-(4-하이드록시페닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온.

2.4g 의 8-에틸-2-(4-메톡시페닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 8.1g의 무수요드화라튬, 125ml 콜리딘과 1적의 디사이클로헥실-12-크라운 4을 함유하는 혼합물을 교반하면서 24시간 동안 환류하고 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 n-헥산(900ml)와 함께 증류하여 생성물을 완전히 침전시켰다. 분리된 오일상물질을 실온에서 정치시켜 고체화했다. 고체를 모아 n-헥산으로 세척한후 물에 용해시켰다. 수용액을 에테르로 세척하고 염산으로 산성화한후 결과 생성된 혼합물을 슬러리화하고 과량의 중탄산나트륨으로 처리하고 다시 슬러리화했다. 고체를 모아 물로 세척하고 65℃에서 진공건조하여 1.85g의 8-에틸-2-(4-하이드록시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 융점 320-324℃를 얻었다. 이 생성물을 5개의 또 다른 공정으로 얻어진 생성물 12g과 합하고 합한 물질을 약 350ml의 끓는 에탄올에 현탁한후 디메틸포름아미드를 용해될 때까지 첨가했다. 뜨거운 용액을 탈색탄으로 처리하고 여과하고 여액을 냉각했다. 분리된 생성물을 모아 냉 에탄올로 세척하고 60℃에서 진공건조하여 8-에틸-2-(4-하이드록시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 2.6g, 융점 323-325℃를 얻었다. 여액을 진공에서 스트립하고 고형잔사를 에탄옥 디메틸포름아미드로 부터 재결정하여 또다른

0.8g의 생성물 8-에틸-2-(4-하이드록시페닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온. 융점 321-322℃를 얻었다.

C-5. 8-n-프로필-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.7g, 융점 180-181℃

11.2g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온 과 300ml의 디메틸포름아미드, 2.4g의 50% 수소화나트륨의 광물유중액 8.5g의 n-프로필요드화물을 사용하여 실시예 C-2의 과정을 따른 다음, 12시간 가열하고 탈색탄을 사용한 이소프로필알콜로 부터 재결정하여 표제화합물을 제조했다.

C-6. 8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온. 8.3g, 융점 160-161℃

13.1g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 300ml의 디메틸포름아미드, 2.8g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 10.8g의 n-부틸요드화물을 사용하여 실시예 C-2의 과정을 따른 다음, 7시간 가열하고 탈색탄을 사용한 이소프로필알콜로 부터 재결정하여 표제화합물을 얻었다.

C-7. 8-n-부틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 5.7g, 융점 133-135℃

9.3g의 2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 250ml의 디메틸포름아미드, 2.0g의 50% 수소화나이트륨의 광물유액, 7,65g의 n-부틸요드화물을 사용하여 실시예 C-2의 과정을 따른 다음, 8시간동안 가열하고 탈색탄을 사용한 이소프로필알콜로 부터 재결정하여 표제화합물을 얻었다.

C-8. 8-n-부틸-6-니트로-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온.

농황산 7.2g에 교반하고 냉각하여 온도를 30℃ 이하로 유지 시키면서, 발연황산 10.8ml을 첨가했다. 결과 생성된 혼합물에 교반하면서 발연질산 6.0ml를 첨가하고 온도가 30℃ 이하로 유지되도록 필요하면 더 냉각했다. 실온에서 산의 교반혼합물에 6.6g의 8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 첨가했다. 반응혼합물을 교반하면서 가열하고 20분에 걸쳐 온도를 서서히 90℃로 올린후 반응혼합물을 90-95℃ 10분간 유지시켰다. 반응혼합물을 30℃로 냉각하고 얼음과 물의 혼합물 500ml에 첨가했다. 결과 생성된 혼합물에 농 수산화암모늄을 첨가하여 이를 염기성으로 한 후 결과 생긴 혼합물을 1시간 동안 정지시켰다 분리된 고체를 모아 물로 세척하고 65℃에서 진공건조하여 6.3g의 8-n-부틸-6-니트로-2-(4-피리디닐)-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 융점 240-241℃를 제조했다. 생성물을 비등하는 디메틸포름아미드 50ml에 용액을 탈색탄으로 처리하고 여과하고 여액을 용량 약 30ml로 농축하고 생성물이 완전침전하도록 냉각했다. 생성물을 모아 소량의 냉알콜로 세척하고 65℃에서 진공 건조하여 5.25g의 8-n-부틸-6-니트로-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 융점 241-243℃를 얻었다.

C-9. 6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온.

무수메탄올 400ml, 물 80ml, 농염산 1ml및 환원철 8.6g을 함유하는 교반된 혼합물을 증기욕상의 800ml 비이커 중에서 비등케했다. 열을 제거하고 혼합물에 교반하면서 7.95g의 8-n-부틸-6-니트로-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 적가하고 반응혼합물을 교반하면서 30분간 끓였다. 반응혼합물에 8.0g의 중탄산나트륨을 적가하고 결과 생성된 혼합물을 교반하면서 10분간 더 끓이면서 이때 무수 에탄올을 중간에 더 첨가하여 일정 용량이 유지되게 했다.

뜨거운 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 패드를 뜨거운 에탄올로 세척했다. 여액을 진공가열하여 용매와 또 다른 휘발성 물질을 제거했다.

잔사를 클로로포름 100ml에 흡수시키고 클로로포름 용액을 무수황산 나트륨상에서 건조하고 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 탈취하여 고체 7.3g, 융점 193-195℃를 얻었다. 고체를 또 다른 작업에서 제조된 상응하는 고체 0.9g과 합하고 혼합물을 비등하는 이소프로필 알콜 200ml에 용해 시킨후 용량을 100ml로 농축하고 생성물 침전이 완전히 생길때까지 냉각했다. 고체를 모아 냉 이소프로필 알콜로 세척하고 65℃에서 진공건조하여 7.2g의 6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 융점 195-196℃를 얻었다.

6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 산부가염은 1g의 6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 수성 메탄올 20ml중 혼합물에, 염산, 메탄설폰산, 농황산, 농인산과 같은 pH 2-3의 적당한산을 첨가한후 혼합물을 부분 증발후 냉각하고 침전된 염 에컨대 염산염, 메탄설폰산염, 황산염, 인산염을 수거함으로써 편리하게 제조된다.

또한 산부가염은 각기 몰당량의 6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 젖산 염산과 같은 적당한 산을 교반하면서 물에 첨가해주어 각기 6-아미노-8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온의 젖산염과 염산염의 수용액을 제조함으로써 수용액 상태로 편리하게 제조된다.

C-10. 8-(1-에틸프로필)-2-(4-피리디닐)-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 5.0g, 융점 157-160℃

11.2g의 2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 300ml의 디메틸포름아미드, 2.4g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 9.9g의 3-요드화펜틸을 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법을 따른 다음 19시간동안 가열하여 탈색탄을 이소프로필 아세테이트로 부터 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

C-11. 8-(3-부테닐)-2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.2g, 융점 141-143℃ 8.2g의 2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 250ml의 디메틸포름아미드, 1.75g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 4.93g의 3-브롬화부테닐을 사용하여 실시예 C-2의 방법을 따른 다음 탈색탄을 사용한 이소프로필 알콜로 부터 재결정하고 이소프로필 알콜로 부터 2차 재결정하여 표제화합물을 제조했다.

C-12. 8-이소프로필-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 5.6g, 융점 269-271℃

11.2g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 300ml의 디메틸포름아미드, 2.4g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 8.5g의 요드화 이소프로필을 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법을 따른 다음, 24시간 가열하고 이소프로필 알콜로 부터 2번 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

C-13. 8-(2-메톡시)2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.0g, 융점 202-203℃ 8g의 2-(4-피리디닐)-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 250ml의 디메틸포름아미드, 1.72g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 5g의 2-메톡시에틸 브로마이드를 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법을 따른 후 18시간 가열하고 이소프로필 알콜로 부터 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

C-14. 8-메틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 5.0g, 융점 266-268℃

12.35g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 300ml의 디메틸포름아미드, 2.65g의 50% 수소화나트륨 광물유액, 7.8g의 요드화메틸을 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법을 따른 다음 30분간 가열하고 탈색탄을 사용한 에탄올로 2회 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

C-15. 8-(2-하이드록시에틸)-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.7g, 융점 250-252℃

12.35g의 2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 300ml의 디메틸포름아미드, 2.65g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 9.5g의 2-하이드록시에틸 요드화물을 사용하여 실시예 C-2에 기재된 과정을 따른 다음 7시간 가열하고 탈색탄을 사용한 무수에탄올로 재결정하여 표제 화합물로 제조했다.

C-16. 8-(3-하이드록시프로필)-2-(4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.2g, 융점 198-201℃

10.0g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 250ml의 디메틸포름아미드, 2.12g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 6.2g의 3-하이드록시프로필 브로마이드를 사용하여 실시예 C-2에 기재된 과정을 따른 다음 18시간동안 가열하고 이소프로필 알콜로 2회 재결정하여 포제 화합물을 제조했다.

C-17. 8-(2-디메틸 아미노에틸)-2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 4.9g, 융점 157-159℃

8.0g의 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온, 250ml의 디메틸포름아미드, 1.72g의 50% 수소화나트륨의 광물유액, 3.86g의 2-디메틸아미노에틸 클로라이드를 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법을 따른 다음, 8시간 가열하고 탈색탄을 사용한 이소프로필 아세테이트로 재결정하여 표제 화합물을 제조했다.

2-(3-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 요드화에틸 대신 상응하는 몰당량의 적당한 2-Q-4-R'-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 구조식 $R\text{-}A_n$ 의 알칼화제를 사용하는 것외엔 실시예 C-2에 기재된 과정에 따라 실시예 C-18- C-25의 상응하는 생성물을 얻을 수 있었다.

C-18. 4-메틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 요드화 에틸을 사용하여 8-에틸-4-메틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-19. 2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온과 브롬화에틸을 사용하여 8-에틸-2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5-(8H)-온을 제조.

C-20. 8-n-부틸-2-(3-메틸-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 n-부틸브로마이드.

C-21. 2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 n-프로필요드화물을 사용하여 2-(2-에틸-4-피리디닐)-8-n-프로필피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-23. 2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 요드화에틸을 사용하여 8-에틸-2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-24. 4-n-프로필-2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 브롬화에틸을 사용하여 B-에틸-4-n-프로필-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-25. 2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온과 브롬화 알릴을 사용하여 8-알릴-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온 대신 몰당량의 적당한 2-Q-4-R'-8-R-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하는 것외엔 실시예 C-8에 기재된 과정에 따라 하기 실시예 C-26-C-29를 얻을 수 있다.

C-26. 8-에틸-2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 8-에틸-6-니트로-2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-27. 4-메틸-8-n-프로필-2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여333 4-메틸-6-니트로-8-n-프로필-2-(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-28. 2-(2-에틸-4-피리디닐)-8-n-프로필피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 2-(2-에틸-4-피리디닐)-6-니트로-8-n-프로필-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-29. 8-에틸-2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 8-에틸-2-(2,6-디메틸-4-피리디닐)-6-니트로피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

8-n-부틸-6-티트로-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온 대신 상응하는 몰당량의 상응하는 2-Q-4-R'-6-니트로-8-R-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하는 것외엔 실시예 C-9에

기재된 방법을 따르면 하기 실시예 C-30~C-33의 상응하는 6-아미노화합물을 얻을 수 있다.

C-30. 8-에틸-2-(2-메틸-4-피리디닐-6-니트로피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 6-아미노-8-에틸-2-(2-메틸-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-31. 4-메틸-6-니트로-8-n-프로필-2-(-4-피리디닐)피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 6-아미노 4-메틸-8-n-프로필-2(4-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-32. 2-(2-에틸-4-피리디닐)-6-니트로-8-n-프로필피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 6-아미노-2-(2-에틸-4-피리디닐)-8-n-프르필-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-33. 8-에틸-6-니트로-2-(2, 6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 6-아미노-8-에틸-2-(2, 6-디메틸-4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 제조.

C-34. 8-에틸-2-(3-메톡시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온은 2-(3-피리디닐)-피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온 대신 몰당량의 2-(3-메톡시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 실시예 C-2에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

C-35. 8-에틸-2-(3-하이드록시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온은 8-에틸-2-(4-메톡시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온 대신 몰당량의 상응하는 8-에틸-2-(3-메톡시페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온을 사용하여 실시예 C-4의 방법에 따라 제조될 수 있다.

Q'가 아미노 또는 수소이며 Q가 4(또는 3)-하이드록시페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬치환분을 함유하는 4(또는 3)-피리디닐인 구조식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 산부가염의 강심제로서의 유용성은 예컨대 단리된 고양이 또는 기니아댁의 심방 및 유두근육의 수축력을 유의하게 증가시키고/거나 심박수 및 혈압의 변화가 적거나 최소인 마취된 개에서 심수측성의 증가를 야기하는 것과 같은 표준 약물시험법으로 그 효과가 입증되어진다.

이 시험법의 상세한 설명은 미국 특허 4,072,746(1980. 2.7)에 나타나 있다.

상기한 단리된 고양이나 기니아픽의 심방 및 유두근육법으로 검사시 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 3,10,30 및/또는 100μ g/ml용량에서 유두근육수축력에 25%(고양이)또는 30%(기니아픽)이상 증가를 야기한 것으로 나타났으며 우심방 수축력은 25%(고양이) 또는 30%(기니아픽) 이상인 것으로 나타난 반면 아때 우심방 심박수는 조금밖에 증가되지 않는 것으로 나타났다.

(우심방 또는 유두근육 수축력 증가율의 약 1/2이하)기니아픽 조직의 보다 낮은 대조활성 장력 때문에 심박수 및 수축력 반응의 대조치로 부터의 변화율은 약간 즉 5%정도 상승된다. 따라서 강심효과는 고양이 시험에서 유두근육 수축력 또는 우심방 수축력이 26%이상증가된데 의한 것이며 기니아픽에서의 상응하는 활성은 유두근육 수축력 또는 우심방 수축력이 31%이상 증가된 것으로 나타났다.

예컨대 본 발명의 화합물에서 고양이의 유두근육 및 우심방 수축성 증가를 예시해 보면 다음과 같다.

실시예 I의 화합물의 경우(100μg/ml일때), 119%및 143% 30μ g/ml일때 105% 및 108%, 10μ g/ml일때 58%및 59%, 또한 본 발명의 다른 화합물들에서 나타난 기니아픽의 유두근육과 우심방 수축력의 증가를 예시해 보면 실시예(-2의 화합물의 경우 100μ g/ml일때 137 및 406%, 3μ g/ml일때 64% 및 138% ; 실시예 C-4의 화합물의 경유 30μ g/ml에서 137 및 116%, 10μ g/ml에서 66% 및 128% : 실시예 C-5의 화합물의 경우 30μ g/ml에서 133% 및 209%, 10μ g/ml에서 56% 및 84% : 실시예 C-6의 화합물의 경우 10μ g/ml에서107% 및 243% ; 실시예 C-7의 화합물의 경우 100μ g/ml에서 128% 및 184%, 30μ g/ml에서 98% 및 118%, 10μ g/ml에서 45% 및 77% ; 실시예 C-9의 화합물의 경우 30μ g/ml에서 229% 및 307%, 10μ g/ml에서 83% 및 107%, 3μ g/ml에서 33% 및 44% ; 실시예 C-10의 화합물의 경우30μ g/ml에서 105% 및 177%, 10μ g/ml에서 87% 및 114%, 3μ g/ml에서 36% 및 40% ; 실시예 C-11의 화합물의 경우 30μ g/ml에서 119% 및 200%, 10μ g/ml에서 54% 및 101% ; 실시예 C-12의 화합물의 경우 100μ g/ml에서 126% 및 273%, 30μ g/ml에서 85% 및 250% : 10μ g/ml에서 48% 및 76% ; 실시예 C-13의 화합물의 경우 100μ g/ml에서 96% 및 128%, 30μ g/ml에서 49% 및 62% ; 실시예 C-14의 화합물에서 100μ g/ml에서 77% 및 223%, 30μ g/ml에서 38% 및 57% ; 실시예 C-15의 화합물에서 100μ g/ml에서 52% 및 137%, ; 실시예 C-16의 화합물에서 100μ g/ml에서 85% 및 220%, 30μ g/ml에서 42% 및 63% ; 실시예 C-17의 화합물의 경우 100μ g/ml에서 39% 및 148%.

마취된 개를 사용하는 방법으로 시험했을 때 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 정맥내로 0.3, 1.0, 3.0 및/또는 10mg/kg 용량을 투여했을 때 심장수축력이 크게 즉 25% 이상 증가했거나 또는 심박수와 혈압이 약간 변화하면서 심장수축력이 증가한 것으로 나타났다. 예컨대 실시예 C-1의 화합물은 0.3, 0.1 및 3.0mg/kg용량에서 각기 38%, 128% 및 198%의 증가를 나타냈으며 실시예 C-4의 화합물은 1.0, 3.0 및 10.0mg/kg용량에서 각기 46%, 75% 및 98%증가하는 것으로 나타났으며 실시에 C-5의 화합물은 0.3 및 1.0mg/kg용량에서 각기 46% 및 75% 증가되는 것으로 나타났으며 실시예 C-9의 화합물은 0.3, 1.0 및 3.0mg/kg용량에서 각기 28%, 82% 및 152% 증가하는 것으로 나타났으며 실시예 C-10의 화합물은 1.0 및 3.0mg/kg용량에서 각기 50% 및 70%증가하는 것으로 나타났으며 실시예 C-11의 화합물은 1.0 및 3.0mg/kg용량에서 72% 및 127%증가하는 것으로 나타났다.

본 발명은 심장수축성을 증가시키는 강심조성물도 그 범주에 포함하며 이 조성물을 제약상 허용되는 담체와 그 활성 성분으로서 Q'가 아미노 또는 수소이며 Q가 4(또는 3)-하이드록시페닐 또는 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급 알킬 치환분을 함유하는 4(또는 3)-피리디닐인 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염 강심유효량으로 구성된다. 본 발명은 또한 이런 치료를 요하는 환자의 심장수축성을 증가시키는 방법도 그 범위에 포함하며 이 처리법은 이들 환자에 상기한 강심유효량의 구조식(I)의 화합물 또는 그 염을 공급 해줄수 있는 강심조성물을 투여하는 것으로 구성된다. 임상시험에서 상기 화합물은 각종 제형으로 경구 또는 비경구투여 되는 것이 보통이다.

경구용 고형조성물에는 압축정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이런 고형조성물에서는 적어도

하나의 활성성분을 적어도 하나의 희석제 예컨대 전분, 탄산칼슘, 서당 또는 유당와 혼합한다. 이들 조성물은 또한 불활성 희석제 이외에 또 다른 성분들 즉 스테아린산 마그네슘이나 탈크 같은 윤활제를 함유할 수도 있다.

경구용 액체 조성물에는 제약상 허용되는 유제, 액제, 현탁제, 시럽제, 엘릭실제가 포함되며 이들은 물 및 액체피라핀과 같은 이 분야에 통상 사용되는 불활성 희석제를 함유한다. 불활성희석제외에 이들 조성물은 또한 습윤제, 현탁제, 감미제, 향료, 방향제 및 방부제와 같은 보조제도 함유할 수 있다. 본 발명에 따른 경구투여용 조성물에는 젤라틴과 같은 흡수성 물질로된 캅셀제도 포함되며, 이들은 상기 활성 성분을 단독으로 희석제나 부형제와 함께 함유한다.

본 발명에 따른 비 경구용제제에는 멸균수용액제, 수성유기 용액제, 유기용액제, 현탁제 및 유제가 포함된다. 유기용매 또는 현탁매제에는 예컨대 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에틸올레이트와 같은 주사용 유기에스테르가 포함된다. 이들 조성물은 또한 안정화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제와 같은 보조제도 함유할 수 있다.

이들은 예컨대, 세균 여과기를 통해 여과하거나 조성물에 멸균화제를 넣어주거나, 조사하거나 가열하여 멸균할 수 있다.

이들은 또한 사용직전에 멸균수나 기타 주사용 멸균매제에 용해시켜 사용하는 멸균 고형 조성물 형태로도 제조될 수 있다.

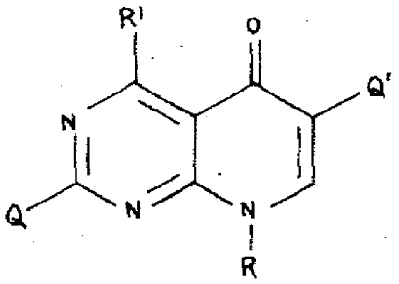
상기 조성물에서의 활성성분의 퍼센트 및 심장수축성을 증가시키는 방법은 적당한 용량이 얻어지도록 변경될 수 있다. 특정환자에 투여되는 용량은 임살가가 사용하는 평가가준에 따라 즉, 투여경로, 치료기간, 환자의 크기나 상태, 활성성분의 역가 환자의 반응도에 따라 달라진다.

활성성분 유효량은 임상가가 모든 펼가기준을 고려하고 환자에 최상의 것이 어떤것인가를 판단하여서만 결정할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기구조식(I)을 가지는 2-Q-4-R'-6-Q'-8-R-피리도 [2,3-d] 피리미딘-5(8H)-온 또는 산부가염.



I

상기식에서 Q는 4(또는 3)-하이드록시페닐, 4(또는 3)-메톡시페닐 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급알킬치환분을 갖고 있는 4(또는 3)-피리디닐이며 R'는 수소 또는 C_{1-4} 의 알킬이며, Q'는 수소, 니트로 또는 아미노이며 R은 C_{1-4} 알킬 $CH(C_2H_5)_2$, $(CH_2)nCH=CH_2$ (여기서 은 1또는 2임)또는 Y-Z이다. (여기서 Y는 2-4개의 탄소원자를 함유하며 다른 탄소원자상에 그 연결결합을 갖고 있는 알킬렌이며 Z은 하이드록시,OR_1 또는 NR_1R_2이고, 여기서 R_1및 R_2는 각기 메틸 또는 에틸이다.)

청구항 2

제 1 항에 있어서 Q'가 수소 또는 아미노이며, R'가 수소 또는 메틸이며 Q가 4(또는 3)-피리디닐이며 R이 에틸, n-프로필, n-부틸, 알릴, 3-부테닐 및 1-에틸 프로필인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서 8-에틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 4

제 1 항에 있어서 8-에틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 5

제 1 항에 있어서 8-에틸-2-(4-하이드록히페닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 6

제 1 항에 있어서 8-n-프로필-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 7

제 1 항에 있어서 8-n-부틸-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 8

제 1 항에 있어서 8-n-부틸-2-(3-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 9

제 1 항에 있어서 6-아미노-8-n-부틸-2-(4피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 10

제 1 항에 있어서 8-(1에틸프로필)-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 11

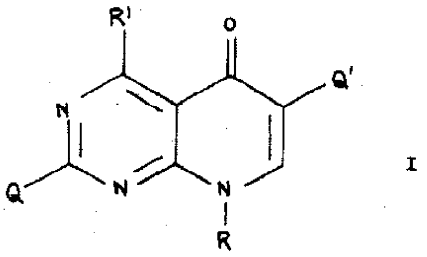
제 1 항에 있어서 8-(3-부테닐)-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 12

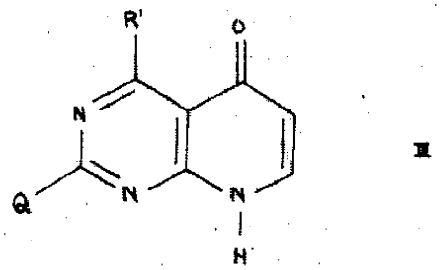
제 1 항에 있어서 8-이소프로필-2-(4-피리디닐)피리도 [2, 3-d] 피리미딘-5(8H)-온인 화합물 또는 그의 산부 가염.

청구항 13

하기 구조식(III)의 상응하는 화합물 또는 그의 알칼리나 알칼리토금속염을 구조식 $R\text{-}A_n$ (여기서 A_n 은 강한 무기산이나 유기 설폰산의 음이온에 해당하는 이탈기임)의 알킬화제와 반응시킴을 특징으로 하는 하기 고조식(I)의 화합물 또는 그의 산부 가염을 제조하는 방법.



I



II

상기식들에서, Q는 4(또는 3)-메톡시페닐, 4(또는 3)-피리디닐 또는 1-2개의 저급알킬치환분을 갖고 있는 4(또는 3)-피리디닐이며 R'는 수소 또는 C_{1-4}알킬이며, Q'는 수소이며 R은 C_{1-4}의 알킬, $CH(C_2H_5)_2$, $(CH_2)nCH=CH_2$ (여기서 n은 1또는 2임)또는 Y-Z이다. (여기서 Y는 2-4개의 탄소원자를 함유하며 다른 탄소원자상에 그 연결결합을 갖고 있는 알킬렌이며 Z은 하이드록시, OR_1 또는 NR_1R_2 이다. 여기서 R_1 및 R_2는 각기 메틸 또는 에틸이다.)

청구항 14

제13항에 있어서 R'가 수소 또는 메틸이며 Q가 4(또는 3)-피리디닐이며 R이 에틸, n-프로필, n-부틸, 알릴, 3-부테닐 및 1-에톡시프로필인 방법.