



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년11월14일
(11) 등록번호 10-0868841
(24) 등록일자 2008년11월07일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2004-7004139
- (22) 출원일자 2004년03월20일
심사청구일자 2007년06월07일
번역문체출일자 2004년03월20일
- (65) 공개번호 10-2004-0029486
- (43) 공개일자 2004년04월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2002/011128
국제출원일자 2002년09월19일
- (87) 국제공개번호 WO 2003/027116
국제공개일자 2003년04월03일
- (30) 우선권주장
01402432.7 2001년09월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
02290489.0 2002년02월28일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
W0200144246 A1

(73) 특허권자

사노피-아벤티스

프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174

미쯔비시 웰 파마 가부시카이사

일본국 오오사카후 오오사카시 츄우오오구 히라노마치 2초오메 6반 9고오

(72) 발명자

갈레, 티어리

프랑스에프-91120팔라이소불러바드드팔라이소105

라르테느와, 파뜨릭

프랑스에프-92340부르-라-렌튀바렌그18

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 9 항

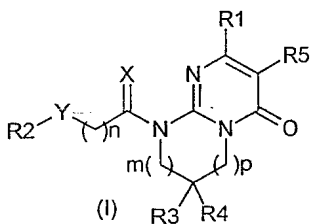
심사관 : 이동욱

(54) 치환된2-피리디닐-6,7,8,9-테트라히드로피리미도[1,2-A]피리미딘-4-온 및7-피리디닐-2,3-디히드로이미다조[1,2-A]피리미딘-5(1H)은유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체 또는 이의 염에 관한 것이다. 또한 본 발명은 알츠하이머병과 같은 GSK3β 또는 GSK3β 및 cdk5/p25의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 예방 및 (또는) 치료에 사용되는, 상기 유도체 또는 이의 염을 활성 성분으로서 포함하는 의약품에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기 및 수소 원자를 나타내고;

Y는 결합, 에틸렌기, 에틸렌기, 산소 원자, 황 원자, 술폰닐기, 술폰시드기, 카르보닐기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기, 임의로 치환되는 질소 원자; 또는 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 임의로 치환된 2, 3 또는 4-피리딘 고리를 나타내고;

R2는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬기; C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₄ 알킬티오기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기, 페닐티오기, 벤질기, 벤젠 고리, 인단 고리, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 고리, 나프탈렌 고리, 피리딘 고리, 피롤 고리, 티오펜 고리, 푸란 고리 또는 이미다졸 고리를 나타낼 수 있고;

R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R5는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로젠 원자를 나타내되, 단 R3 및 R4가 각각 수소 원자를 나타낼 때, R5는 수소 원자가 아니다.

(72) 발명자

로셰아, 알리스페르

프랑스에프-94220샤렝퐁뤼드파리95

마구에리에, 세버린

프랑스에프-35000렌블러바드드끌뢰나이78

네델렉, 알렉

프랑스에프-92700몰롱베뤼빅토르-위고97

사디, 무라

프랑스에프-75012파리포부르생-양토인224

슬로원스키, 프랑크

프랑스에프-77230띠외그랑테뤼41

예쉐, 필립페

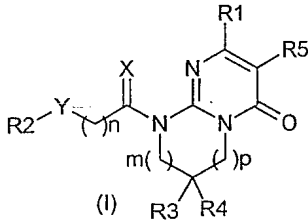
프랑스에프-93260레리라플라스마르상그니에2

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기 및 수소 원자를 나타내고;

Y는 결합, 에테닐렌기, 에티닐렌기, 산소 원자, 황 원자, 술폰닐기, 술폭시드기, 카르보닐기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기, 질소 원자 (C₁₋₆ 알킬기, 페닐기 또는 벤질기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내거나; C₁₋₆ 알킬기, 벤질기, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, 아미노기, 아세틸아미노기 또는 페닐기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₄ 알킬기, C₁₋₄ 알콕시기, 벤질기 또는 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 2, 3 또는 4-피리딘 고리를 나타내고;

Y가 결합, 임의로 치환된 메틸렌기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기 또는 카르보닐기를 나타낼 경우, R2는 히드록시기, C_{6,10} 아릴옥시 또는 C_{6,10} 아릴아미노기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬기; C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₄ 알킬티오기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 페닐티오기, 벤질기, 벤젠 고리, 인단 고리, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 고리, 나프탈렌 고리, 피리딘 고리, 피롤 고리, 티오펜 고리, 푸란 고리 또는 이미다졸 고리를 나타내고; 상기 벤질기 또는 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 메틸렌디옥시기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₅ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₀ 디알킬아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노기, C_{6,10} 아릴카르보닐아미노기, C₁₋₄ 알킬술폰닐기, C₁₋₄ 알킬술폰닐옥시기 또는 페닐기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

Y가 에테닐렌기, 에티닐렌기, 산소 원자, 황 원자, 술폰닐기, 술폭시드기 또는 임의로 치환된 질소 원자를 나타낼 경우, R2는 히드록시기, C_{6,10} 아릴옥시 또는 C_{6,10} 아릴아미노기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬기, C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 벤질기, 벤젠 고리, 인단 고리, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 고리, 나프탈렌 고리, C_{6,10} 아릴아미노, 피리딘 고리, 피롤 고리, 티오펜 고리, 푸란 고리 또는 이미다졸 고리를 나타내고; 상기 벤질기 또는 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 메틸렌디옥시기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₅ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₀ 디알킬아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노기, C_{6,10} 아릴카르보닐아미노기, C₁₋₄ 알킬술폰닐기, C₁₋₄ 알킬술폰닐옥시기 또는 페닐기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

R3은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고;

R4는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고;

R5는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로젠 원자를 나타내되, 단 R3 및 R4가 각각 수소 원자를 나타낼 때, R5는 수소 원자가 아니고;

m이 0일 때, p는 1,2 또는 3이고,
 m이 1일 때, p는 0,1 또는 2이고,
 m이 2일 때, p는 0 또는 1이고;
 n은 0 내지 3을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R1이 비치환된 2, 3 또는 4- 피리딘 고리를 나타낸 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물.

청구항 3

- 9-[3-(2-플루오로페닐)-프로필]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(3-클로로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-히드록시-2-(3-클로로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-히드록시-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프트-2-일)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(3-메톡시페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-옥소-2-(4-페닐페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
- 9-[2-(1-메틸-2-옥소-2-(3,4-메틸렌디옥시-5-메톡시페닐)-에틸)]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라

히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-옥소-2-(4-클로로페닐)에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-옥소-2-(나프트-2-일)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-옥소-2-(4-메틸페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2(S)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(3-페닐-프로판오일)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-메톡시-2-페닐-2-트리플루오로메틸-에탄오일)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시-2,2-디페닐에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시이미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

7,7-디메틸-9-(2-페닐-[1,3]디옥솔란-2-일메틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2,3-디히드록시프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

(2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시-3-페닐아미노프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-아세틸아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-히드록시-3-페녹시프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-옥소-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-클로로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 2-(7-메틸-6-옥소-8-피리디닐-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-N-페닐-아세트아미드
 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-클로로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2(S)-메톡시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-메톡시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-(2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 3-플루오로-9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-인단-2-일메틸-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 3-플루오로-9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,
 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온으로 구성된 군으로부터 선택된 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물.

청구항 4

[3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [2-옥소-2-페닐에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [2-히드록시-2-페닐에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [2-옥소-2-(4-클로로페닐)에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [2-옥소-2-(4-메틸페닐)에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [2-옥소-4-페닐페닐]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,
 [1-메틸-2-옥소-2-(3,4-메틸렌디옥시-5-메톡시페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미

다조[1,2-a]피리미딘-5-온,

[2-옥소-2-(나프트-2-일)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,

[2-옥소-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,

[2-옥소-2-(3-메톡시페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온,

[2-옥소-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프트-2-일)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온으로 구성된 군으로부터 선택된 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물.

청구항 5

9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(2,5-디메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-메틸-9-[나프탈렌-1-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8,8-디메틸-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-메틸-9-[나프탈렌-2-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8,8-디메틸-9-[2(S)-페닐-프로필]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8,8-디메틸-9-[2(R)-페닐-프로필]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-에틸-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-에틸-9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

3-플루오로-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8,8-디메틸-9-[나프탈렌-1-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-플루오로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리

미딘-4-온,

9-[2-(3,5-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-브로모-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

3-플루오로-9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2-비페닐-4-일-2(S)-히드록시-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-플루오로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2(S)-히드록시-2-나프탈렌-2-일-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-클로로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3,4-디클로로페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-(2(S)-히드록시-2-p-톨릴-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

3-브로모-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2(S)-히드록시-2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(2,4-디클로로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

3-플루오로-9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (부분입체이성질체 I),

9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (부분입체이성질체 II),

8,8-디메틸-9-(2-옥소-2-p-톨릴-에틸)-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

4-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-8-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-1-히드록시-에틸]-벤조니트릴

9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온,

8-에틸-9-(2-히드록시-2-p-톨릴-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온으로 구성된 군으로부터 선택된 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이의 용매 화합물 또는 이의 수화물을 포함하는, 신경퇴행성 질환의 예방 및(또는) 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우병, 혈관성 치매; 급성 뇌출혈, 외상 상해; 뇌혈관 사고, 뇌수 외상, 척수 외상; 말초신경질환; 근위축성 측삭 경화증; 망막질환 및 녹내장으로 구성된 군 으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 또는 이의 용매 화합물 또는 이의 수화물을 포함하는, 인슐린 비의존성 당뇨병; 비만증; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 금연; 간질; 또는 암의 예방 및 (또는) 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 암이 유방암, 비소세포성 폐암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 또는 바이러스 유도된 종양인 제약 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 GSK3β 단독의 비정상적인 활성화에 의해 또는 GSK3β 및 cdk5/p25의 조합된 효과에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 예방 및(또는) 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

- <2> GSK3 β (글리코겐 신타제 키나제 3 β)는 신진 대사, 분화 및 생존의 제어에 있어서 중요한 역할을 하는 프롤린 지시된 세린 트레오닌 키나제이다. 이것이 글리코겐 신타제를 포스포릴화시켜 억제시킬 수 있는 효소라는 것은 초기에 확인되었다. GSK3 β 가 알츠하이머 (Alzheimer)병 및 몇가지 타우병에서 과포스포릴화되는 것으로도 밝혀진 에피토프에서 타우 단백질을 포스포릴화하는 효소인 타우 단백질 키나제 1 (TPK1)과 동일하다는 것은 후에 인지되었다. 흥미롭게도, GSK3 β 의 단백질 키나제 B (AKT) 포스포릴화는 이의 키나제 활성을 손실시키며, 이러한 억제는 신경영양 인자의 일부 효과를 매개할 수 있다는 것을 가정으로 하였다. 또한, 세포 생존에 관계된 단백질인 β -카테닌의 GSK3 β 에 의한 포스포릴화는 유비퀴티닐화 의존 프로테아솜 경로에 의한 이의 분해를 초래한다. 따라서, GSK3 β 활성의 억제가 신경영양 활성을 초래할 수 있다는 것은 명백하다. 실제로 GSK3 β 의 비경쟁적 억제제인 리툼은 일부 모델에서 신경돌기 형성을 강화시키고, Bcl-2와 같은 생존 인자의 유도 및 P53 및 Bax와 같은 프로아포토틱 인자의 발현 억제를 통해 뉴런의 생존을 증가시킨다. 최근의 연구는 β -아밀로이드가 GSK3 β 활성 및 타우 단백질 포스포릴화를 증가시킨다는 것을 증명하였다. 또한, β -아밀로이드의 이러한 과포스포릴화 뿐만 아니라 신경독성 효과는 염화리툼 및 GSK3 β 안티센스 mRNA에 의해 차단된다. 이러한 결과는 GSK3 β 가 알츠하이머병에 있어서 두가지 주요 병리학적 과정 (비정상적인 APP (아밀로이드 전구체 단백질) 프로세싱 및 타우 단백질 과포스포릴화)간의 연결 인자라는 것을 강력하게 제시한다. 타우 과포스포릴화는 신경 세포 골격을 불안정하게 하지만, 상기한 바와 같이, GSK3 β 의 과도한 활성이 아포토틱 및 안티아포토틱 인자의 발현을 조절하여 생존에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 이러한 비정상적인 GSK3 β 활성의 병리학적 결과는 타우 단백질의 병리학적 포스포릴화에 의해서만 기인하는 것 같지는 않다. 또한, GSK3 β 활성에 있어서 β -아밀로이드 유도된 증가는 포스포릴화를 초래하여, 에너지 생성 및 아세틸콜린 합성에 있어서 중추 효소인 피루베이트 탈수소효소를 억제한다.
- <3> 타우 단백질 키나제 2 (TPK2)로도 공지된 cdk5/p25는 중추 신경계 발달 및 특히 신경세포 이동 및 신경 돌기 증식에 필수적인 프롤린 지시된 Ser/Thr 키나제이다. cdk5는 시클린 의존 키나제의 유사체이고 다소 편재하여 발현된다. 이의 활성제 p35 (305 aa 단백질) 또는 말단 절단된 형태 p25 (208 aa, 활성에 필요하지 않은 N-말단의 프롤린 풍부 도메인이 제거됨)는 뉴런에서 선택적으로 발현되어 cdk5 키나제 활성을 본질적으로 CNS로 제한한다. cdk5는 p35 또는 p25의 부재하에서는 완전히 비활성이다. 본 명세서에서 cdk5/p25라는 용어는 p25 및 좀 덜하지만 p35가 병리학적 과정에 연관될 수 있다는 제안에 대한 증거가 존재하기 때문에 활성 효소에 대해 사용될 것이다.
- <4> cdk5/p25의 생리학적 기질에는 DARPP-32, Munc-18, PAK1, 시냅신 1 및 가능한 경우 그밖의 다른 것들이 포함된다. 또한, cdk5/p25가 알츠하이머병에서 과포스포릴화되는 타우 단백질 에피토프를 포스포릴화한다는 것은 이제 널리 인지되어 있다. 최근에, 상승된 cdk5/p25 활성, cdk5의 잘못된 편재 및 p25 활성제의 증가가 알츠하이머 환자의 뇌에서 발견되었다. 흥미롭게도, 타우 단백질이 cdk5/p25에 의해 미리 포스포릴화되면, 알츠하이머병에서 과포스포릴화되는 것으로도 밝혀진, 그밖의 에피토프 상에서 GSK3 β 에 의한 타우의 포스포릴화가 상당히 강화된다. 또한, 알츠하이머병의 특징인 신경원섬유 농축체는 GSK3 α 및 MAP 키나제가 아닌 GSK3 β 및 cdk5에 대한 항혈청으로 표지되고, 또한 GSK3 β 및 cdk5는 미소관과 회합되어, PKA 및 CK 뿐 아니라 GSK3 β 및 cdk5 모두가 타우 단백질의 AD-유사 포스포릴화에 기여한다. 함께 취해진 이러한 결과는 GSK3 β 및 cdk5/p25의 혼합 억제제가 과포스포릴화로부터 타우 단백질을 보호하는데 있어서 효과적이라는 것을 제시한다. 따라서, 이들은 타우 단백질의 비정상적인 포스포릴화와 연관된 임의의 병리학적 장애, 특히 알츠하이머병 뿐만 아니라, 그밖의 타우병 (예를 들어, 전측두 근막 피관 치매, 피질기저핵변성증, 피크(Pick)병, 진행성 핵상마비)의 치료에 유용할 것이다.
- <5> 더욱 일반적인 면에서 cdk5/p25는 아포토시스 및 신경퇴행성과 관련이 있었다. 이의 과발현은 배양된 뉴런에서 아포토시스를 유도하며, 뇌 조직에서 아포토틱 세포는 cdk5에 대한 강한 면역반응성을 나타낸다. 신경독성 제제, A β (1-42), 뉴런의 손상, 국소빈혈 또는 성장 인자 퇴행은 cdk5/p25의 활성 및 잘못된 편재성, cdk5 기질의 비정상적인 포스포릴화, 세포 골격 붕괴 및 세포 사멸을 이르게 한다. 또한, cdk5/p25에 의한 포스포릴화는 DARPP-32를 단백질 키나제 A의 억제제로 변형시켜 줄무늬체 (striatum)에서의 신호 도입을 감소시키는데, 이는 파킨슨병과 명백한 관련성을 갖는다. 또한 ALS에서 cdk5의 역할은 신경미세섬유를 포스포릴화시킬 수 있는 이의 능력을 기반으로 제안되어 왔다. 보다 최근에는, 비제어된 cdk5가 근위축성 측삭 경화증의 마우스 모델에서 발견되었다. 전적으로, 이러한 실험적인 결과는 GSK3 β 억제제를 신경병리학적 결과 및 알츠하이머병과 연관된 인식 및 주의력 결핍 뿐만 아니라 그밖의 급성 및 만성 신경퇴행성 질환의 치료에 적용될 수 있다는 것을 의미한다. 이것은 파킨슨병, 타우병 (예를 들어, 전측두 근막 피관 치매, 피질기저핵변성증, 피크병, 진행성 핵상마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌출혈 및 그밖의 외상 상해; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 뇌

이와 관련된 황반변성); 뇌 및 척수 외상; 말초신경질환; 망막질환 및 녹내장을 포함하나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 또한 GSK3 β 억제제는 그밖의 질환, 예를 들어 인슐린 비의존성 당뇨병 (예를 들어, II형 당뇨병) 및 비만증; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 유방암, 비소세포성 폐암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 및 몇가지 바이러스 유도된 종양과 같은 암의 치료에 사용할 수 있다.

<6> GSK3 β 및 cdk5/p25 모두 뉴런 세포에서 아포토시스의 유도에서 중요한 역할을 하기 때문에, 이러한 두 효소를 조합하여 얻어지는 억제제는 알츠하이머병 및 상기한 그밖의 타우병 뿐만 아니라, 다수의 신경퇴행성 장애, 특히 파킨슨병 및 근위축성 측삭 경화증; 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌출혈 및 그밖의 외상 상해; 뇌 혈관 사고 (예를 들어, 나이와 관련된 황반변성); 뇌 및 척수 외상; 말초신경질환; 망막질환 및 녹내장의 치료에 사용될 수 있다. 또한 혼합된 TPK1/TPK2 억제제는 금연 및 그밖의 금단 증후군, 간질병과 같은 그밖의 질환의 치료에 사용될 수 있다.

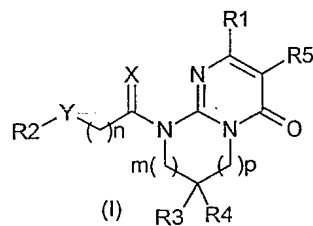
발명의 상세한 설명

<7> 본 발명의 목적은 비정상적인 GSK3 β 또는 GSK3 β 및 cdk5/p25 활성화에 의해 야기되는 질환, 특별히 신경퇴행성 질환의 예방 및(또는) 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물을 제공하는 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 목적은 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 예방 및(또는) 치료할 수 있는 의약의 활성 성분으로서 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

<8> 따라서, 본 발명의 발명자들은 GSK3 β 에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 발견하였다. 그 결과로서, 본 발명자들은 하기 화학식 I에 의해 나타낸 화합물이 원하는 활성을 갖고, 상기한 질환의 예방 및(또는) 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 사용될 수 있다는 것을 밝혀내었다.

<9> 따라서 본 발명은 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체 또는 이의 염, 이들의 용매 화합물 또는 이들의 수화물을 제공한다.

화학식 I





- <10>
- <11> 상기 식에서,
- <12> X는 2개의 수소 원자, 황 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기 및 수소 원자를 나타내고;
- <13> Y는 결합, 에테닐렌기, 에틸렌기, 산소 원자, 황 원자, 술폰닐기, 술폭시드기, 카르보닐기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기, 질소 원자 (C₁₋₆ 알킬기, 페닐기 또는 벤질기에 의해 임의로 치환됨)를 나타내거나; C₁₋₆ 알킬기, 벤질기, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, 아미노기, 아세틸아미노기 또는 페닐기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;
- <14> R1은 C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₄ 알킬기, C₁₋₄ 알콕시기, 벤질기 또는 할로젠 원자에 의해 임의로 치환된 2, 3 또는 4-피리딘 고리를 나타내고;
- <15> Y가 결합, 임의로 치환된 메틸렌기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기 또는 카르보닐기를 나타낼 경우, R2는 히드록시기, C_{6,10} 아릴옥시 또는 C_{6,10} 아릴아미노기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬기; C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₄ 알킬티오기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 페닐티오기, 벤질기, 벤젠 고리, 인단 고리, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 고리, 나프탈렌 고리, 피리딘 고리, 피롤 고리, 티오펜 고리, 푸란 고리 또는 이미다졸 고리를 나타내고; 상기 벤질기 또는 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 메틸렌디옥시기, 할로젠 원자, C₁₋₂ 퍼할로젠화된 알킬기, C₁₋₃ 할로젠화된 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₅ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₀ 디알킬아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노기, C_{6,10} 아릴카르보닐아미노기, C₁₋₄ 알킬술폰닐기,

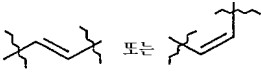

C₁₋₄ 알킬술폴닐옥시기 또는 페닐기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;


- <16> Y가 에테닐렌기, 에티닐렌기, 산소 원자, 황 원자, 술폴닐기, 술폴시드기 또는 임의로 치환된 질소 원자를 나타낼 경우, R₂는 히드록시기, C_{6,10} 아릴옥시기 또는 C_{6,10} 아릴아미노기에 의해 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬기, C₃₋₆ 시클로알킬기, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기, 벤질기, 벤젠 고리, 인단 고리, 5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 고리, 나프탈렌 고리, C_{6,10} 아릴아미노, 피리딘 고리, 피롤 고리, 티오펜 고리, 푸란 고리 또는 이미다졸 고리를 나타내고; 상기 벤질기 또는 고리는 C₁₋₆ 알킬기, 메틸렌디옥시기, 할로겐 원자, C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기, C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C₁₋₅ 모노알킬아미노기, C₂₋₁₀ 디알킬아미노기, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노기, C_{6,10} 아릴카르보닐아미노기, C₁₋₄ 알킬술폴닐기, C₁₋₄ 알킬술폴닐옥시기 또는 페닐기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;
- <17> R₃은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로겐 원자를 나타내고;
- <18> R₄는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 히드록시기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로겐 원자를 나타내고;
- <19> R₅는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 할로겐 원자를 나타내되, 단 R₃ 및 R₄가 각각 수소 원자를 나타낼 때, R₅는 수소 원자가 아니고;
- <20> m이 0일 때, p는 1,2 또는 3이고,
- <21> m이 1일 때, p는 0,1 또는 2이고,
- <22> m이 2일 때, p는 0 또는 1이고;
- <23> n은 0 내지 3을 나타낸다.
- <24> 본 발명의 또다른 측면에 따라, 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 용매 화합물 및 이들의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약을 제공한다. 의약의 바람직한 실시양태로서, 비정상적인 GSK3β 또는 GSK3β 및 cdk5/p25 활성화에 의해 야기되는 질환의 예방 및(또는) 치료에 사용되는 상기한 의약, 및 신경퇴행성 질환 및 추가로 그밖의 질환, 예를 들어 인슐린 비의존성 당뇨병 (예를 들어, II형 당뇨병) 및 비만증; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 금연 및 그밖의 금단 증후군, 간질병; 유방암, 비소세포성 폐암증, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 및 몇가지 바이러스 유도된 종양과 같은 암의 예방 및(또는) 치료에 사용되는 상기한 의약을 제공한다.
- <25> 본 발명의 더욱 바람직한 실시양태로서, 질환이 신경퇴행성 질환이고, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭경화증, 타우병 (예를 들어, 전측두 근막 피관 치매, 피질기저핵변성증, 피크병, 진행성 핵상마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌출혈 및 그밖의 외상 상해; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 나이와 관련된 황반변성); 뇌 및 척수 외상; 말초신경질환; 망막질환 및 녹내장으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 상기한 의약, 및 하나 이상의 제약 첨가제와 함께 활성 성분으로서 상기 물질을 함유하는 제약 조성물의 형태인 상기한 의약을 제공한다.
- <26> 본 발명은 또한 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 이의 염, 및 이들의 용매 화합물 및 이들의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 GSK3β 또는 GSK3β 및 cdk5/p25 활성화의 억제제를 제공한다.
- <27> 본 발명의 추가의 측면에 따라, 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 용매 화합물 및 이들의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질의 예방적 및(또는) 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 GSK3β 또는 GSK3β 및 cdk5/p25 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환의 예방 및(또는) 치료 방법; 및 상기한 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 용매 화합물 및 이들의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질의 용도를 제공한다.
- <28> 본 명세서에서 사용된 C₁₋₆ 알킬기는 탄소 원자를 1 내지 6개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, 1,1-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기 등을 나타내고;

- <29> C₁₋₄ 알콕시기는 탄소 원자를 1 내지 4개 갖는 알킬옥시기, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등을 나타내고;
- <30> 할로겐 원자는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타내고;
- <31> C₁₋₂ 퍼할로겐화된 알킬기는 모든 수소 원자가 할로게노에 의해 치환된 알킬기, 예를 들어 CF₃ 또는 C₂F₅를 나타내고;
- <32> C₁₋₃ 할로겐화된 알킬기는 하나 이상의 수소가 할로겐 원자에 의해 치환되지 않은 알킬기를 나타내고;
- <33> C₁₋₅ 모노알킬아미노기는 하나의 C₁₋₅ 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기 및 이소펜틸아미노기를 나타내고;
- <34> C₂₋₁₀ 디알킬아미노기는 두개의 C₁₋₅ 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 디메틸아미노기, 에틸메틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸프로필아미노기 및 디이소프로필아미노기를 나타내고;
- <35> C_{6,10} 아릴아미노기는 페닐기 또는 나프틸기에 의해 치환된 아미노기를 나타내고;
- <36> C_{6,10} 아릴옥시기는 페닐옥시기 및 나프틸옥시기를 나타낸다.

<37> 디옥솔란기는  기를 나타내고;

<38> 히드록시이미노메틸렌기는  기를 나타내고;

<39> 에테닐렌기는 화학식  또는  의 2가 기를 나타내고;

<40> 에티닐렌기는 화학식  의 2가 기를 나타낸다.

<41> 이탈기는 쉽게 부착되고 치환될 수 있는 기를 나타내며, 이러한 기는 예를 들어 토실, 메실, 브롬화물 등일 수 있다.

<42> 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 화합물은 염 형태일 수 있다. 염의 예로는 산성기가 존재할 경우, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 염; 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, N,N-비스(히드록시에틸)피페라진, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 에탄올아민, N-메틸글루카민 및 L-글루카민과 같은 암모니아 및 아민의 염; 또는 리신, δ-히드록시리신 및 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염을 들 수 있다. 산성 화합물의 염기 부가염은 당업계에서 널리 공지된 표준 방법에 의해 제조된다.

<43> 염기성기가 존재할 경우, 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산과 같은 무기산과의 염; 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 신남산, 락트산, 글리콜산, 글루쿠론산, 아스코르브산, 니코틴산 및 살리실산과 같은 유기산과의 염; 또는 아스파르트산 및 글루탐산과 같은 산성 아미노산과의 염을 들 수 있다.

<44> 염기성 화합물의 산부가염은, 적합한 산을 함유하는 알코올 수용액에 유리 염기를 용해시키고 용액을 증발시켜 염을 단리시키는 것을 포함하는 (그러나, 이 예에 한정되지는 않음) 당업계에서 널리 공지된 표준 방법에 의해, 또는 유리 염기와 산을 유기 용매 중에서 반응시킴으로써 (이러한 경우, 염은 직접적으로 분리하거나, 제2 유기 용매를 이용하여 침전시키거나, 용액을 농축하여 수득할 수 있음) 제조한다. 산부가염을 제조하기 위해 사용할 수 있는 산에는 바람직하게는 유리 염기와 조합할 때 제약학적으로 허용가능한 염, 즉 그의 음이온이 염의 제약투여량으로 동물 생체에 비교적 해가 없는 염을 생성하여 유리 염기의 고유한 이점이 음이온에 의한 부작용에 의해 손상되지 않게 하는 산이 포함된다. 염기성 화합물의 의약적으로 허용가능한 염이 바람직하지만, 모든 산

부가염이 본 발명의 범위내에 포함된다.

- <45> 또한 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체 및 이의 염 이외에, 이들의 용매 화합물 및 수화물이 본 발명의 범위내에 포함된다. 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 유도체는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 비대칭 탄소 원자의 입체 화학을 위한 것으로서, 이들은 독립적으로 (R) 및 (S) 배위 중 어느 하나일 수 있으며, 피리미돈 유도체는 광학 이성질체와 같은 입체이성질체, 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 임의의 순수한 형태의 입체이성질체, 입체이성질체의 임의의 혼합물, 라세미체 등은 본 발명의 범위내에 포함된다.
- <46> 본 발명의 바람직한 화합물의 예는 이후에 표 1 및 표 2에 나타낸다. 그러나, 본 발명의 범위가 이들 화합물에 의해 제한되는 것은 아니다.
- <47> 또한 화학식 I에 의해 나타낸 본 발명의 바람직한 화합물에는:
- <48> (1) R1이 C₁₋₂ 알킬기, C₁₋₂ 알콕시기 또는 할로젠 원자에 의해 치환될 수 있는 3- 또는 4-피리딘 고리, 보다더 바람직하게는 4-피리딘 고리를 나타내고(거나);
- <49> (2) X가 2개의 수소 원자, 산소 원자 또는 C₁₋₂ 알킬기 및 수소 원자를 나타내고;
- <50> (3) Y가 결합, 카르보닐기, 히드록시이미노메틸렌기, 디옥솔란기; 또는 C₁₋₆ 알킬기, 벤질기, 히드록실기, C₁₋₄ 알콕시기, C₁₋₂ 할로젠화된 알킬기, 아미노기, 아세틸아미노기 또는 페닐기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타낸 화합물이 포함된다.
- <51> 또한 화학식 I에 의해 나타낸 본 발명의 보다더 바람직한 화합물에는:
- <52> (1) R1이 비치환된 4-피리딘 고리를 나타낸 화합물이 포함된다.
- <53> 화학식 I에 의해 나타낸 본 발명의 특히 바람직한 화합물에는 표 1의 화합물:
- <54> 1. 9-[3-(2-플루오로페닐)-프로필]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <55> 2. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <56> 3. 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <57> 4. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <58> 5. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <59> 6. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <60> 7. 9-[2-옥소-2-(3-클로로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <61> 8. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <62> 9. 9-[2-옥소-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <63> 10. 9-[2-히드록시-2-(3-클로로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <64> 11. 9-[2-히드록시-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

- <65> 12. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <66> 13. 9-[2-옥소-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <67> 14. 9-[2-옥소-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프트-2-일)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <68> 15. 9-[2-옥소-2-(3-메톡시페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <69> 16. 9-[2-옥소-2-(4-페닐페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <70> 17. 9-[2-(1-메틸-2-옥소-2-(3,4-메틸렌디옥시-5-메톡시페닐)-에틸)]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <71> 18. 9-[2-옥소-2-(4-클로로페닐)에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <72> 19. 9-[2-옥소-2-(나프트-2-일)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <73> 20. 9-[2-옥소-2-(4-메틸페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <74> 21. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <75> 22. 9-(2(S)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <76> 23. 9-(3-페닐-프로판오일)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <77> 24. 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <78> 25. 9-(2-메톡시-2-페닐-2-트리플루오로메틸-에탄오일)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <79> 26. 9-(2-히드록시-2,2-디페닐에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <80> 27. 9-(2-히드록시이미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <81> 28. 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <82> 29. 7,7-디메틸-9-(2-페닐-[1,3]디옥솔란-2-일메틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <83> 30. 9-(2,3-디히드록시프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <84> 31. (2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <85> 32. 9-(2-히드록시-3-페닐아미노프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

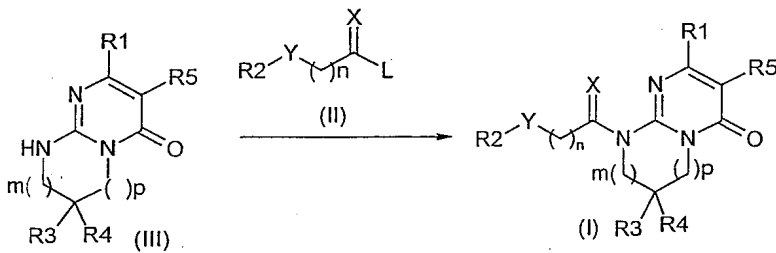
- <86> 33. 9-(2-아세틸아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <87> 34. 9-(2-아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <88> 35. 9-(2-히드록시-3-페녹시프로필)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <89> 36. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <90> 37. 9-[2-옥소-2-(3-플루오로페닐)-에틸]-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <91> 38. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <92> 39. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-클로로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <93> 40. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <94> 41. 2-(7-메틸-6-옥소-8-피리디닐-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-N-페닐-아세트아미드
- <95> 42. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-클로로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <96> 43. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <97> 44. 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <98> 45. 9-(2(S)-메톡시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <99> 46. 9-(2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <100> 47. 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <101> 48. 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-메톡시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <102> 49. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <103> 50. 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <104> 51. 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <105> 52. 9-(2-히드록시-2-메틸-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <106> 53. 9-(2(R)-메톡시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <107> 54. 3-플루오로-9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

- <108> 55. 9-인단-2-일메틸-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <109> 56. 3-플루오로-9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <110> 57. 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온;
- <111> 및 표 2의 화합물:
- <112> 1. [3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <113> 2. [2-옥소-2-페닐에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <114> 3. [2-히드록시-2-페닐에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <115> 4. [2-옥소-2-(4-클로로페닐)에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <116> 5. [2-옥소-2-(4-메틸페닐)에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <117> 6. [2-옥소-4-페닐페닐]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <118> 7. [1-메틸-2-옥소-2-(3,4-메틸렌디옥시-5-메톡시페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <119> 8. [2-옥소-2-(나프트-2-일)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <120> 9. [2-옥소-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <121> 10. [2-옥소-2-(3-메톡시페닐)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <122> 11. [2-옥소-2-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프트-2-일)-에틸]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온;
- <123> 및 표 3의 화합물:
- <124> 1. 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <125> 2. 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <126> 3. 9-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <127> 4. 8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <128> 5. 9-[2-(2,5-디메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <129> 6. 9-[2-(2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <130> 7. 9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <131> 8. 9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <132> 9. 8-메틸-9-[나프탈렌-1-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <133> 10. 8,8-디메틸-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

- <134> 11. 8-메틸-9-[나프탈렌-2-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <135> 12. 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <136> 13. 9-[2-(3-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <137> 14. 8,8-디메틸-9-[2(S)-페닐-프로필]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <138> 15. 8,8-디메틸-9-[2(R)-페닐-프로필]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <139> 16. 8-에틸-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <140> 17. 8-에틸-9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <141> 18. 3-플루오로-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <142> 19. 8,8-디메틸-9-[나프탈렌-1-일메틸]-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <143> 20. 9-[2-(4-플루오로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <144> 21. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <145> 22. 9-[2-(3,5-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <146> 23. 9-[2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <147> 24. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <148> 25. 9-[2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2-옥소-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <149> 26. 3-플루오로-9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <150> 27. 9-(2-비페닐-4-일-2(S)-히드록시-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <151> 28. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <152> 29. 9-(2(S)-히드록시-2-나프탈렌-2-일-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <153> 30. 9-[2-(4-클로로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <154> 31. 9-[2-(3,4-디클로로페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <155> 32. 9-(2(S)-히드록시-2-p-톨릴-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <156> 33. 3-브로모-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

- <157> 34. 9-[2(S)-히드록시-2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <158> 35. 9-[2-(2,4-디클로로-페닐)-2(S)-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <159> 36. 3-플루오로-9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <160> 37. 9-[2-(3-메톡시-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <161> 38. 9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (부분입체이성질체 I)
- <162> 39. 9-[2(S)-히드록시-2-페닐-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (부분입체이성질체 II)
- <163> 40. 8,8-디메틸-9-(2-옥소-2-p-톨릴-에틸)-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <164> 41. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <165> 42. 4-[2-(2,2-디메틸-6-옥소-8-피리딘-4-일-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-1-히드록시-에틸]-벤조니트릴
- <166> 43. 9-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <167> 44. 9-[2-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <168> 45. 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <169> 46. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <170> 47. 9-[2-(4-클로로-페닐)-2-옥소-에틸]-8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <171> 48. 8-에틸-9-(2-히드록시-2-p-톨릴-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 이 포함된다.
- <172> 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- <173> 이러한 화합물은, 예를 들어 하기에 설명된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- <174> <제조 방법>
- <175> 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 피리미돈 화합물은 반응식 1에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1



<176>

<177>

<178>

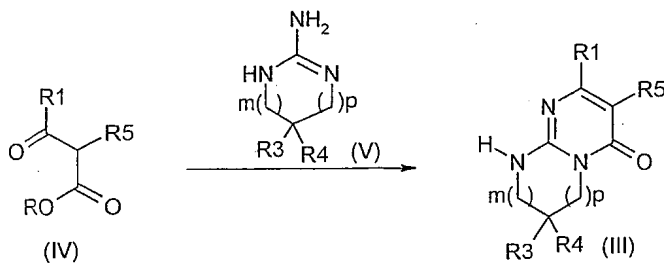
<179>

(상기 반응식에서, R1, R2, R3, R4, R5, X, p, m 및 n의 정의는 화학식 I의 화합물에 대해 이미 기재된 바와 같음)

상기 화학식 III에 의해 표현된 피리미돈 유도체 (여기서, R1은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같음)를 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 또는 클로로포름과 같은 용매 중에서 0 내지 130℃ 범위의 적합한 온도에서 보통 대기하에 수소화나트륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기와 반응시킨 후, 화학식 II의 화합물 (여기서, R2, X, Y 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같고, L은 이탈기, 바람직하게는 브롬화물 또는 메실기를 나타냄)을 첨가하여 상기한 화학식 I의 화합물을 수득한다.

화학식 II의 화합물은 시판되거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다. 화학식 III의 화합물은 반응식 2에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 2



<180>

<181>

<182>

<183>

<184>

<185>

<186>

(상기 반응식에서, R1, R3, R4, R5, p 및 m의 정의는 이미 기재된 바와 같음)

이 방법에 따라, 화학식 IV의 3-케토에스테르를 화학식 V의 화합물과 반응시킨다. 반응을 탄산칼륨의 존재하에 메탄올, 에탄올 등과 같은 알코올성 용매 중에서 또는 용매없이 25 내지 140℃ 범위의 적합한 온도에서 보통 대기하에 수행할 수 있다.

대안적으로, 화학식 III의 화합물 (여기서, R5는 수소 원자를 나타냄)을 할로겐화시켜 화학식 III의 화합물 (여기서, R5는 브롬 원자 또는 염소 원자와 같은 할로겐 원자를 나타냄)을 수득할 수 있다. 반응을 아세트산 또는 프로피온산과 같은 산성 매질에서 브로모숙신이미드 또는 클로로숙신이미드, 또는 브롬의 존재하에 수행할 수 있다.

또한, 화학식 III의 화합물 (여기서, R5는 플루오르 원자를 나타냄)은 문헌[Tetrahedron Letters, Vol. 30, N° 45, pp 6113-6116, 1989]에 기재된 방법과 유사하게 수득할 수 있다.

화학식 V 또는 IV의 화합물은 시판되거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다. 예를 들어, 화학식 IV의 화합물 (여기서, R1은 C₁₋₄ 알킬기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 피리딘 고리를 나타냄)은 C₁₋₄ 알킬기, C₁₋₄ 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 니코틴산을 말론산 모노에스테르와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여, 예를 들어 1,1'-카르보닐비스-1H-이미다졸과 같은 커플링제의 존재하에 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 20 내지 70℃ 범위의 온도에서 수행할 수 있다.

또한 화학식 I의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여 화학식 I의 또다른 화합물로부터 출발하여 수득될 수 있다.

- <187> 상기 반응에서, 관능기의 보호 또는 탈보호가 때때로 필요할 수 있다. 적합한 보호기 Pg는 관능기의 종류에 따라 선택될 수 있고, 문헌에 기재된 방법을 적용할 수도 있다. 보호기, 보호 및 탈보호 방법의 예는, 예를 들어 문헌[Protective groups in Organic Synthesis Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)]에서 제공된다.
- <188> 본 발명의 화합물은 GSK3 β 에 대한 억제 활성을 가진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비정상적인 GSK3 β 또는 GSK3 β 및 cdk5/p25 활성화에 의해 야기되는 질환, 보다 특별하게 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 예방 및(또는) 치료할 수 있는 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 타우병 (예를 들어, 전측두 근막 피관 치매, 피질기저핵변성증, 피크병, 진행성 핵상마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌출혈 및 그밖의 외상 상해; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 나이와 관련된 황반변성); 뇌 및 척수 외상; 말초신경질환; 망막질환 및 녹내장; 및 그밖의 질환, 예를 들어 인슐린 비의존성 당뇨병 (예를 들어, II형 당뇨병) 및 비만증; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 금연 및 그밖의 금단 증후군, 간질병; 유방암, 비소세포성 폐암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 및 몇가지 바이러스 유도된 중앙과 같은 암을 예방 및(또는) 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서도 유용하다.
- <189> 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유동물 유기체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, GSK3 β 또는 GSK3 β 및 cdk5/p25의 비정상적인 활성화에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환 및 상기한 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- <190> 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기한 화학식 I에 의해 나타낸 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 용매 화합물 및 이들의 수화물로 구성된 군으로부터 선택된 물질을 사용할 수 있다. 물질은 그 자체로 본 발명의 의약으로서 투여될 수 있지만, 활성 성분으로서 상기한 물질, 및 하나 이상의 제약 첨가제를 포함하는 제약 조성물의 형태로 의약을 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기한 물질을 두개 이상 조합하여 사용할 수 있다. 상기 제약 조성물에 상기한 질환의 치료를 위한 다른 의약의 활성 성분을 추가할 수 있다. 제약 조성물의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 조성물은 경구 또는 비경구 투여를 위한 임의의 제제로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 과립, 미세 과립, 분말, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 시럽, 유제, 현탁제, 용액 등과 같은 경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태로, 또는 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 주사제, 점적 주입제, 경피 제제, 경점막 제제, 점비액, 흡입제, 좌약 등과 같은 비경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제 또는 점적 주입제는 동결건조된 제제의 형태와 같은 분말 제제로서 제조될 수 있고, 사용 직전에 생리 식염수와 같은 적합한 수성 매질에 용해시킴으로써 사용될 수 있다. 중합체로 코팅된 것과 같은 서방형 방출 제제는 뇌내에 직접적으로 투여될 수 있다.
- <191> 제약 조성물의 제조를 위해 사용되는 제약 첨가제의 종류, 활성 성분에 대한 제약 첨가제의 함량비 및 제약 조성물의 제조 방법은 당업자에 의해 적합하게 선택될 수 있다. 무기 또는 유기 물질, 또는 고체 또는 액체 물질은 제약 첨가제로서 사용될 수 있다. 일반적으로, 제약 첨가제는 활성 성분의 중량을 기준으로 하여 1 중량% 내지 90 중량% 범위의 비로 도입할 수 있다.
- <192> 고체 제약 조성물의 제조에 사용되는 부형제의 예로는, 예를 들어 락토스, 수크로스, 전분, 활석, 셀룰로스, 텍스트린, 카올린, 탄산칼슘 등을 들 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 조성물의 제조를 위하여, 물 또는 식물성 오일과 같은 통상적인 비활성 희석제를 사용할 수 있다. 액체 조성물은 비활성 희석제 이외에, 습윤제, 현탁 보조제, 향미제, 방향제, 착색제 및 방부제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 액체 조성물을 젤라틴과 같은 흡수성 물질로 만들어진 캡슐에 충전할 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물, 예를 들어 주사제, 좌약의 제조에 사용되는 용매 또는 현탁 매질의 예에는 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 에틸 올레이트, 레시틴 등이 포함된다. 좌약에 사용되는 염기 물질의 예로는 카카오 버터, 유화된 카카오 버터, 라우르산 지질, 위텡솔 (witepsol)을 들 수 있다.
- <193> 본 발명의 의약의 투여량 및 횟수는 특별하게 제한되지 않으며, 예방 및(또는) 치료 목적, 질환의 종류, 환자의 체중 또는 나이, 질환의 중증도 등과 같은 상태에 따라 적합하게 선택될 수 있다. 일반적으로, 성인에게 경구 투여되는 일일 투여량은 0.01 내지 1,000 mg (활성 성분의 중량)일 수 있고, 투여량은 하루 한번 또는 부분으로 나누어 여러번, 또는 며칠에 한번 투여될 수 있다. 의약을 주사제로서 사용할 경우, 바람직하게는 일일 투여량 0.001 내지 100 mg (활성 성분의 중량)으로 연속적으로 또는 간헐적으로 성인에게 투여할 수 있다.
- <194> 화학적 실시예
- <195> 본 발명은 하기의 일반적인 실시예를 참고로 더욱 구체적으로 설명될 것이지만, 본 발명의 범위는 이러한 실시

예에 의해 제한되지는 않는다.

실시예

- <196> 실시예 1 (표 1의 화합물 번호 8)
- <197> 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <198> 1.1 7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <199> 에탄올 60 ml 중 에틸 3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 5.9 g (30.55 mmol), 5,5-디메틸-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 일염산염 (미국 특허 제4,262,122호에 기재된 방법과 유사하게 제조) 5.0 g (30.55 mmol) 및 탄산칼륨 6.33 g (45.82 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각된 현탁액을 여과하고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜, 생성물 6.30 g (80%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Mp.: 152 내지 154°C.
- <200> 1.2 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <201> 무수 디메틸포름아미드 8 ml 중 7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.8 g (3.12 mmol)의 현탁액을 수소화나트륨 274 mg (6.86 mmol) (광유 중 60% 현탁액)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 30분 동안 가열하였다. (S)-2-클로로-1-페닐에탄올 0.494 ml (3.74 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였고, 이를 98/2 내지 90/10 비율의 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 유리 염기 형태로 수득한 순수한 생성물 0.486 g을 고온의 에탄올에 용해시키고, 이소프로판올 중 1 당량의 염화수소로 처리하였다. 냉각된 용액을 여과하여 백색 고체 0.192 g (15%)을 수득하였다. Mp.: 234 내지 236°C. $[\alpha]_D = -22.9^\circ$ (c=1, CH₃OH)
- <202> 실시예 2 (표 1의 화합물 번호 49)
- <203> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <204> 2.1 5-메틸-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 염산염
- <205> 메탄올 50 ml 중 2-메틸-1,3-프로판디아민 염산염 (문헌 [Tetrahedron (1994) 50(29), 8617-8632]) 6.7 g (41.6 mmol)을 함유하는 용액에 메탄올 중 메틸화나트륨의 용액 (1 mmol/ml) 83 ml을 첨가하고, 생성된 혼합물을 구아니딘 염산염 3.97 g (41.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 140°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 여과하고, 용매를 증발시키고, 수득한 잔류물을 다음 단계에 바로 사용하였다.
- <206> 2.2 7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <207> 생성물은 단계 2.1로부터의 중간체를 이용하여 단계 1.1과 유사한 방식으로 수득하였다.
- <208> 2.3 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <209> 무수 디메틸포름아미드 10 ml 중 7-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.32 g (1.34 mmol)의 현탁액을 수소화나트륨 64 mg (1.34 mmol) (광유 중 50% 현탁액)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 펜아실 브로마이드 0.267 g (1.34 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였고, 이를 100/0 내지 90/10 비율의 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.235 g을 유리 염기 형태로 수득하였다. Mp.: 202 내지 203°C.
- <210> 실시예 3 (표 1의 화합물 번호 47)
- <211> 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

- <212> 3.1 7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <213> 생성물은 2-아미노-1,4,5,6-테트라히드로-5-피리미딘올 (문헌 [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1968), 175(1), 193-211])을 이용하여 단계 1.1과 유사한 방식으로 수득하였다. Mp.: 305 내지 307°C.
- <214> 3.2 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <215> 무수 아세트니트릴 100 ml 중 7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 1.0 g (4.09 mmol) 및 1-[3-(메틸술폰닐옥시)프로필]-2-플루오로벤젠 0.95 g (4.09 mmol)의 현탁액을 알루미나 상에 현탁된 불화칼륨 (플루카 (Fluka)) 4.1 g (1.42 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 여과하고, 용매를 증발시켜 잔류물을 남기고, 이를 98/2/0.2 내지 96/4/0.4 비율의 디클로로메탄/메탄올/암모니아로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 0.96 g (61%)을 유리 염기 형태로 수득하였다. Mp.: 205 내지 207°C.
- <216> 실시예 4 (표 1의 화합물 번호 48)
- <217> 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-메톡시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 옥살레이트 (1:1)
- <218> 4.1 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-메톡시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 옥살레이트 (1:1)
- <219> 디메틸포름아미드 3 ml 중 9-[3-(2-플루오로페닐)프로필]-7-히드록시-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.12 g (0.31 mmol)을 함유하는 현탁액에 광유 중 수소화나트륨 14 mg (0.34 mmol)의 (60%) 현탁액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 요오도메탄 19.6 μ l (0.31 mmol)으로 처리하였다. 1시간 동안 계속 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 남기고, 이를 98/2/0.2 비율의 디클로로메탄/메탄올/암모니아로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 생성물 0.1 g (85%)을 수득하였고, 이를 1당량의 옥살산 0.085 g (65%)으로 처리하여 모노옥살레이트염으로 변형시켰다. Mp.: 164 내지 166°C.
- <220> 실시예 5 (표 1의 화합물 번호 4)
- <221> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <222> 5.1 5,5-디플루오로-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민
- <223> 생성물은 2,2-디플루오로-1,3-프로판디아민 (문헌 [Tetrahedron (1994) 50 (29), 8617-8632])을 이용하여 단계 2.1에 기재된 방법과 유사하게 수득하였고, 그대로 다음 단계에 사용하였다.
- <224> 5.2 7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <225> 생성물은 단계 5.2로부터의 중간체를 이용하여 단계 1.1과 유사한 방식으로 수득하였다. Mp.: 239 내지 240°C.
- <226> 5.3 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <227> 상기 화합물은 단계 2.3에 기재된 것과 유사한 방식으로 유리 염기로서 수득하였다. Mp.: 217 내지 219°C.
- <228> 실시예 6 (표 1의 화합물 번호 6)
- <229> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <230> 6.1 에틸 2-플루오로-3-옥소-3-피리딘-4-일 프로파노에이트 염산염 (문헌 [Tetrahedron Letters, Vol. 30, No 45, pp 6113-6116, 1989] 참조)
- <231> 아르곤하에 무수 테트라히드로푸란 500 ml 중 트리-n-부틸포스핀 134,88 ml (0.54 mol)의 용액에 에틸 브로모플루오로아세테이트 63.8 ml (0.54 mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, n-부틸 리튬 237,58 ml (0.594 mol) (헥산 중 2.5M)을 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이소니코티노일 클로라이드 (문헌 [Heterocyclic Chemistry, 18, 519, 1981]) 76.44 g (0.54 mol)

을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 온도를 밤새 실온으로 증가시키고, 0℃에서 중탄산나트륨의 5% 수용액 700 ml을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 테트라히드로푸란을 감압하에 증발시키고, 생성된 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜, 짙은 갈색 잔류물을 수득하였다. 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피 (용출액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 90/10 내지 50/50)에 의해 정제하였다. 이 생성물을 이소프로판올 중 염산 용액 (6N)으로 처리하여 생성물 20 g (17%)을 수득하였다. Mp.: 142 내지 144℃.

<232> 6.2 7,7-디메틸-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<233> 에탄올 30 ml 중 에틸 피리딘-4-일-3-옥소-2-플루오로프로파노에이트 염산염 5.0 g (20.19 mmol), 5,5-디메틸-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 염산염 (미국 특허 제4262122호에 기재된 방법과 유사하게 제조) 3.30 g (20.19 mmol) 및 탄산칼륨 8.37 g (60.57 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 현탁액을 여과하고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 디클로로메탄으로 처리하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜, 생성물 1.9 g (34%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. Mp.: 190 내지 192℃.

<234> 6.3 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-플루오로-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)

<235> 무수 디메틸포름아미드 6 ml 중 7,7-디메틸-3-플루오로-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.30 g (1.09 mmol)의 현탁액을 수소화나트륨 53 mg (1.31 mmol) (광유 중 60% 현탁액)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 펜아실 브로마이드 0.261 g (1.31 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였고, 이를 98/2 내지 90/10 비율의 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.10 g을 유리 염기 형태로 수득하였고, 이를 염산염으로 변형시켰다. Mp.: 236 내지 238℃.

<236> 실시예 7 (표 1의 화합물 번호 21)

<237> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<238> 7.1 3-브로모-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 브롬화수소염 (1:1)

<239> 아세트산 75 ml 중 7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 3.0 g (11.7 mmol)의 용액에 브롬 0.6 ml (11.7 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 회수하고, 에테르로 세척하고 건조하여, 생성물 4.53 g (97%)을 황색 고체로서 수득하였다. Mp.: 270 내지 272℃.

<240> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-3-브로모-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<241> 물 중 3-브로모-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 브롬화수소염 4.15 g (10.43 mmol)을 함유하는 용액을 과량의 수산화나트륨 수용액으로 처리하였다. 유리 염기를 디클로로메탄으로 추출하고, 유기물을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 무수 디메틸포름아미드 25 ml 및 수소화나트륨 0.542 g (13.56 mmol) (광유 중 60% 현탁액)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 펜아실 브로마이드 2.43 g (12.49 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 0℃에서 물로 처리하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 회수하고 건조시켜, 생성물 3.5 g (74%)을 수득하였다. Mp.: 223 내지 225℃.

<242> 실시예 8 (표 1의 화합물 번호 38)

<243> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<244> 8.1 3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<245> 에탄올 300 ml 중 에틸 2-메틸-3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 (프랑스 특허 FR 2529786호에 기재된 방법과 유사하게 제조) 14.0 g (67.56 mmol), 1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 일염산염 (문헌 [J. Org.

Chem. 1955, 20, 829]에 따라 제조) 9.16 g (67.66 mmol) 및 탄산칼륨 9.33 g (67.66 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각된 현탁액을 여과하고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과하고 건조시켰다. 이로써, 생성물 10.5 g (64%)을 갈색 고체로서 수득하였다. Mp.: 242 내지 243°C.

- <246> 8.2 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <247> 무수 디메틸포름아미드 4 ml 중 3-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.25 g (1.03 mmol)의 현탁액을 수소화나트륨 45 mg (1.03 mmol) (광유 중 50% 현탁액)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 펜아실 브로마이드 0.205 g (1.03 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였고, 이를 98/2/0.2 비율의 디클로로메탄/메탄올/암모니아로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.10 g (27%)을 유리 염기 형태로 수득하였다. Mp.: 190 내지 192°C.
- <248> 실시예 9 (표 1의 화합물 번호 2)
- <249> 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <250> 생성물은 7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온을 사용하여 단계 2.3에 기재된 방법에 따라 수득하였다. Mp.: 283 내지 285°C.
- <251> 실시예 10 (표 1의 화합물 번호 3)
- <252> 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <253> 0°C에서 메탄올 100 ml 중 단계 9에서 수득한 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 2.0 g (5.34 mmol)의 용액에 붕수소화나트륨 0.24 g (6.41 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 계속 교반하고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기물을 건조시키고 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 분쇄하여 생성물 1.66 g (83%)을 수득하였다. 생성물의 Z-부트-2-엔디오에이트염을 특성 분석하였다. Mp.: 195 내지 197°C.
- <254> 실시예 11 (표 1의 화합물 번호 34)
- <255> 9-(2-아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <256> 11.1 2-[2-(3,3-디메틸-6-옥소-8-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-1-페닐-에틸]-이소인돌-1,3-디온
- <257> 0°C에서 무수 테트라히드로푸란 30 ml 중 9-(2-히드록시-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.2 g (0.531 mmol), 프탈이미드 0.080 g (0.584 mmol) 및 0.195 g (0.742 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트 0.142 ml (0.903 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 98/2/0.2 비율의 디클로로메탄/메탄올/디에틸아민으로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 0.06 g (22%)을 수득하였다.
- <258> 11.2 9-(2-아미노-2-페닐-에틸)-7,7-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)
- <259> 히드라진 수화물 0.452 ml (9.29 mmol)을 함유하는 에탄올 50 ml 중 2-[2-(3,3-디메틸-6-옥소-8-(피리딘-4-일)-3,4-디히드로-2H,6H-피리미도[1,2-a]피리미딘-1-일)-1-페닐-에틸]-이소인돌-1,3-디온 0.470 g (0.929 mmol)의 용액을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 여과하고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 95/5/0.5 내지 94/6/0.6 비율의 에틸 아세테이트/메탄올/디에틸아민으로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 회수한 유리 염기를 염산염으로 변형시켜 생성물 0.283 g (68%)을 수득하였다. Mp.: 227 내지 231°C.

- <260> 실시예 12 (표 2의 화합물 번호 1)
- <261> [3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온 염산염 (1:2)
- <262> 12.1 5,5-디메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아민 브롬화수소염 (1:1)
- <263> 0℃에서 물 150 ml 중 1,2-디아미노-2-메틸프로판 15 g (0.17 mol)의 용액에 시아노젠 브로마이드 18 g (0.17 mol)를 일부씩 나누어 첨가하고, 온도를 4시간 동안 실온으로 가온시켰다. 물을 증발에 의해 제거하고, 에탄올을 첨가하고 증발시켰다. 디에틸 에테르 및 에탄올의 혼합물 중에서 분쇄하여 생성물 29.5 g (89%)을 무정형 흡습성 고체로서 수득하였다.
- <264> 12.2 2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온
- <265> 에탄올 100 ml 중 5,5-디메틸-4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아민 브롬화수소염 4.5 g (23.2 mmol), 에틸 3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 2.99 g (15.46 mmol) 및 탄산칼륨 4.27 g (30.89 mmol)의 현탁액을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 현탁액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다. 용매를 증발시켜 순수한 생성물 2.5 g (67%)을 수득하였다. Mp.: 226 내지 228℃.
- <266> 12.3 [3-(2-플루오로-페닐)-프로필]-2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온 염산염 (1:2)
- <267> 무수 디메틸포름아미드 6 ml 중 2,2-디메틸-7-(피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[1,2-a]피리미딘-5-온 0.3 g (1.23 mmol)의 현탁액을 수소화나트륨 64 mg (1.6 mmol) (팽유 중 60% 현탁액)으로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 10분 동안 가열한 다음, 3-(2-플루오로페닐)프로필 브로마이드 0.322 g (1.48 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 남기고, 이를 98/2 내지 95/5 비율의 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 순수한 생성물 0.248 g (55%)을 유리 염기 형태로 수득하였고, 이를 이염산염으로 변형시켰다. Mp.: 140 내지 142℃.
- <268> 실시예 13 (표 3의 화합물 번호 1)
- <269> 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <270> 13.1 8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온
- <271> 에탄올 50 ml 중 에틸 3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 6 g (31.0 mmol), 6-메틸-1,4,5,6-테트라히드로-피리미딘-2-일아민 염산염 (문헌 [J. Org. Chem., 20, 1955, 829-838]에 따라 제조) 4.6 g (31.0 mmol) 및 탄산칼륨 6.44 g (46.0 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과에 의해 회수하여 생성물 3.85 g (51%)을 수득하였다. Mp.: 245 내지 247℃.
- <272> 13.2 (4-플루오로-2-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르
- <273> 무수 톨루엔 100 ml 중 아세트산납(IV) 14.34 g (32.47 mmol)의 현탁액에 메탄올 9 ml 중 1-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에탄올 5.2 g (30.92 mmol) 및 삼불화붕소 에테레이트 15.02 ml (123.13 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 더 교반하였다. 물을 냉각된 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 톨루엔으로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발 건조시켜 생성물 6 g을 오일로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에 사용하였다.
- <274> 13.3 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에탄올
- <275> 0℃에서 테트라히드로푸란 120 ml 중 리튬 알루미늄 수소화물 1.72 g (45.41 mmol)의 현탁액에 120 ml 중에 용해된 (4-플루오로-2-메톡시-페닐)-아세트산 메틸 에스테르 6 g (30.27 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 디에틸에테르 100 ml로 희석하고, 과량의 황산나트륨 포화 수용액으로 처리하였다. 추가의 고체 황산나트륨을 첨가하고, 유기 상을 여과하여 염을 제거하였다. 용매

를 증발 건조시켜 생성물 5.1 g (99%)을 오일로서 수득하였다.

<276> 13.4 메탄술폰산 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸 에스테르

<277> 0℃에서 무수 디클로로메탄 30 ml 중 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에탄올 5.1 g (29.97 mmol)의 용액에 트리 에틸아민 6.26 ml (44.95 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 3.5 ml (44.95 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물 을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음, 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출 하였다. 유기 층을 건조시키고 증발시켜 메탄술폰산 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸 에스테르 7 g (100 %)을 수득하였다.

<278> 13.5 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)

<279> 무수 디메틸포름아미드 4 ml 중 8-메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.25 g (1.03 mmol)의 용액에 수소화나트륨 0.046 mg (1.14 mmol) (광유 중 60% 현탁액)을 첨가하고, 혼합물 을 50℃에서 20분 동안 교반하였다. 메탄술폰산 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸 에스테르 0.282 g (1.14 mmol)을 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추 출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 100/0 내지 96/4 비율의 디클로로메탄/메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물 을 유리 염기 형태로 수득하였고, 이를 그의 염산염으로 변형시켜 순수한 생성물 0.192 g (43%)을 수득하였다. Mp.: 206 내지 208℃.

<280> 실시예 14 (표 3의 화합물 번호 2)

<281> 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<282> 14.1 8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<283> 에탄올 80 ml 중 에틸 3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 7.68 g (39.8 mmol), 6,6-디메틸-1,4,5,6-테트라 히드로-피리미딘-2-일아민 브롬화수소염 (문헌 [Bull. Soc. Chim. Belg., 1950, 59, 573-587]에 따라 제조) 7.9 g (37.9 mmol) 및 탄산칼륨 11 g (79.5 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과에 의해 회수하여 생성물 3.21 g (33%)을 수득하였다. Mp.: 345 내지 347℃.

<284> 14.2 9-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸]-8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도 [1,2-a]피리미딘-4-온

<285> 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중 8,8-디메틸-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.222 g (0.87 mmol)의 용액에 수소화나트륨 0.039 g (0.95 mmol) (광유 중 60% 현탁액)을 첨가하고, 혼합물 을 50℃에서 20분 동안 교반하였다. 메탄술폰산 2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-에틸 에스테르 0.236 g (0.95 mmol)을 첨가하고, 18시간 동안 계속 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추 출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 100/0 내지 96/4 비율의 디클로로메탄/메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 순수한 생 성물 0.18 g (50%)을 수득하였다. Mp.: 217 내지 219℃.

<286> 실시예 15 (표 3의 화합물 번호 8)

<287> 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)

<288> 무수 디메틸포름아미드 12 ml 중 8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 1 g (3.90 mmol)의 용액에 수소화나트륨 0.343 g (8.58 mmol) (광유 중 60% 현탁액)을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. (1-S)-2-클로로-1-페닐 에탄올 0.794 g (5.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 100/0 내지 96/4 비율의 에틸 아세테이트/에탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 유리 염 기 형태로 수득하였고, 이를 그의 염산염으로 변형시켜 순수한 생성물 0.87 g (59%)을 수득하였다. Mp.: 204

내지 206°C, $[\alpha]_D = -20.7^\circ$ (c=0.855, CH₃OH).

<289> 실시예 16 (표 3의 화합물 번호 10)

<290> 8,8-디메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1)

<291> -78°C에서 무수 디클로로메탄 3 ml 중 디메틸 술폭시드 0.12 ml (1.65 mmol)의 용액에 무수 디클로로메탄 1 ml 중 트리플루오로아세트산 무수물 0.21 ml (1.46 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 2 ml 중 9-(2(S)-히드록시-2-페닐-에틸)-8,8-디메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.1 g (0.27 mmol)을 -78°C에서 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 트리에틸 아민 0.31 ml (2.23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 염화암모늄 포화 수용액, 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 95/5/0.5 비율의 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 유리 염기 형태로 수득하였고, 이를 그의 염산염으로 변형시켜, 순수한 생성물 0.026 g (24%)을 수득하였다. Mp.: 247 내지 249°C.

<292> 실시예 17 (표 3의 화합물 번호 16)

<293> 8-에틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1).

<294> 17.1 8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<295> 에탄올 51 ml 중 에틸 3-(4-피리디닐)-3-옥소프로피오네이트 5 g (25.88 mmol), 6-에틸-1,4,5,6-테트라히드로-피리미딘-2-일아민 염산염 (문헌 [J. Org. Chem., 20, 1955, 829-838]에 따라 제조) 3.85 g (23.53 mmol) 및 탄산칼륨 6.83 g (49.41 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 수득한 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과에 의해 회수하여 생성물 4.1 g (68%)을 수득하였다. Mp.: 244 내지 246°C.

<296> 17.2 8-에틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 염산염 (1:1).

<297> 무수 디메틸포름아미드 6 ml 중 8-에틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.3 g (1.17 mmol)의 용액에 수소화나트륨 0.343 g (8.58 mmol) (광유 중 60% 현탁액)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 15분 동안 계속 교반하였다. 0°C에서 펜아실 브로마이드 0.303 g (1.52 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고, 온도를 12시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 100/0 내지 96/4 비율의 디클로로메탄/메탄올의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 유리 염기 형태로 수득하였고, 이를 그의 염산염으로 변형시켜 순수한 생성물 0.134 g (28%)을 수득하였다. Mp.: 189 내지 191°C.

<298> 실시예 18 (표 3의 화합물 번호 18)

<299> 3-플루오로-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<300> 18.1 3-플루오로-8-메틸-2-피리딘-4-일-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

<301> 생성물은 단계 6.1로부터의 중간체를 이용하여 단계 13.1과 유사한 방식으로 수득하였다. Mp.: 274 내지 276°C.

<302> 18.2 3-플루오로-8-메틸-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(피리딘-4-일)-6,7,8,9-테트라히드로-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온.

<303> 생성물을 단계 17.2와 유사한 방식으로 제조하였다. Mp.: 201 내지 202°C.

<304> 본 발명에 따른 상기 언급한 화학식 I의 화합물에 대한 화학적 구조 및 물리적 데이터는 표 1 및 2에 열거되어 있다. 화합물들은 실시예의 방법에 따라 제조하였다.

<305> 표에서, R1은 비치환된 4-피리딘 고리 (4-py)이고, Ph는 페닐기를 나타내고, Et는 에틸기를 나타내고, Me는 메틸기를 나타내며, "X" 열에서 X가 2개의 수소 원자를 나타낸 경우 하나의 "H"만이 표시되고, "Y" 열에서 (S), (R) 또는 (Rac.)는 각각 탄소 원자의 (S), (R) 또는 (Rac.) 입체 화학을 나타낸다.

<306> (rac.)는 라세미 혼합물을 의미하고, (R)은 R 절대 형태를 의미하고, (S)는 S 절대 형태를 나타낸다.

<307> 표 1에서는 화학식 I의 화합물에서 "m" 및 "p"가 1이고, 표 2에서는 화학식 I의 화합물에서 "m"이 0이고 "p"가 1이며, 표 3에서는 화학식 I의 화합물에서 "m"이 0이고 "p"가 2이다.

표 1a

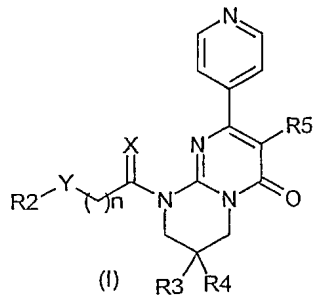


표 1

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
1	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	1	250-252	(1:1) 염산염
2	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	283-285	(1:1) 염산염
3	H	CH(OH) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	195-197	(1:1) (Z)-부트-2-엔디오에이트
4	H	CO	Ph	F	F	H	0	217-219	유리 염기
5	H	CH(OH) (S)	Ph	F	F	H	0	179-180	유리 염기
6	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	236-238	(1:1) 염산염
7	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	238-240	(1:1) 염산염
8	H	CH(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	234-236	(1:1) 염산염
9	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	233-235	(1:1) 염산염
10	H	CH(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	195-197	유리 염기

<308>

표 1b



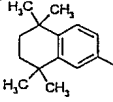

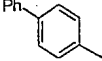


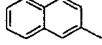
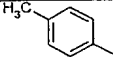
번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
11	H	CH(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	198-199	유리 염기
12	H	CH(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	228-230	(1:1) 염산염
13	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	256-257	(1:1) 염산염
14	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	237-238	(1:1) 염산염
15	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	203-204	(1:1) 염산염
16	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	232-233	(1:1) 염산염
17	H,CH ₃ (rac.)	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	241-242	(1:1) 염산염
18	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	257-258	(1:1) 염산염
19	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	232-233	(1:1) 염산염
20	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	256-257	(1:1) 염산염
21	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	Br	0	223-225	유리 염기
22	H	CH(OMe) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	145-146	유리 염기
23	O	CH ₂	Ph	CH ₃	CH ₃	H	1	134-136	유리 염기
24	H	C(OH)(CH ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	208-210	유리 염기
25	O	C(OMe)(CF ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	162-163	유리 염기
26	H	C(OH)(Ph) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	270-272	유리 염기

표 1c



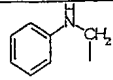
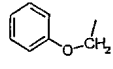








번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
27	H		Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	249-250	유리 염기
28	H	C(OH)(CH ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	230-232	(1:1) 염산염
29	H		Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	214-215	유리 염기
30	H	CH(OH) (rac.)	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	0	242-243	(1:1) 염산염
31	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	190-192	(1:1) 염산염
32	H	C(H)(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	199-200	유리 염기
33	H	C(H)(NHAc) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	246-247	유리 염기
34	H	C(H)(NH ₂) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	227-231	(1:1) 염산염
35	H	C(H)(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	156-157	유리 염기
36	H	CO	Ph	H	H	F	0	264-266	(1:1) 염산염
37	H	CO		H	H	F	0	260-262	(1:1) 염산염
38	H	CO	Ph	H	H	CH ₃	0	190-192	유리 염기
39	H	CO	Ph	H	H	Cl	0	260-262	(1:1) 염산염
40	H	CO	Ph	H	H	Br	0	260-262	(1:1) 염산염
41	H	CO		H	H	CH ₃	0	242-243	유리 염기
42	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	Cl	0	221-213	(1:1) 염산염
43	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	CH ₃	0	211-213	(1:1) 염산염

표 1d

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
44	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	F	0	170-172	(1:1) 염산염
45	H	C(H)(OMe) (S)	Ph	H	H	F	0	108-110	(1:1) 염산염
46	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	H	H	F	0	202-204	(1:1) 염산염
47	H	CH ₂		H	OH (rac)	H	1	205-207	유리 염기
48	H	CH ₂		H	OMe (rac)	H	1	164-166	(1:1) 옥살레이트
49	H	CO	Ph	H	CH ₃ (rac)	H	0	202-203	유리 염기
50	H	C(H)(OH) (rac.)	Ph	H	CH ₃ (rac)	H	0	174-175	유리 염기
51	H	C(OH)(CH ₃) 키랄	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	150-151	유리 염기
52	H	C(OH)(CH ₃) 키랄	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	144-146	유리 염기
53	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	143-145	유리 염기
54	H	CH ₂		H	H	F	0	190-192	유리 염기
55	H	결합		CH ₃	CH ₃	H	0	238-240	(1:1) 염산염
56	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	F	0	140-142	유리 염기
57	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	0	235-237	(1:1) 염산염

<311>

표 2

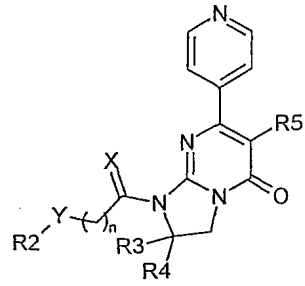


표 2

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
1	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	1	140-142	(1:1) 염산염
2	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	314-316	(1:1) 염산염
3	H	C(H)(OH) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	173-175	염기
4	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	268-269	(1:1) 염산염
5	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	252-253	(1:1) 염산염
6	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	230-231	(1:1) 염산염
7	H, CH ₃ (rac.)	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	259-260	(1:1) 염산염
8	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	186-187	(1:1) 염산염
9	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	249	(1:1) 염산염
10	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	233	(1:1) 염산염
11	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	250-251	(1:1) 염산염

표 3a

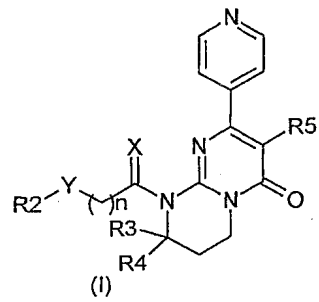


표 3

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
1	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	206-208	염산염 (1:1)
2	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	0	217-219	유리 염기
3	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	230-232	염산염 (1:1)
4	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	H	0	279-291	염산염 (1:1)
5	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	136-138	염산염 (1:1)
6	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	236-238	염산염 (1:1)
7	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	H	0	105-107	유리 염기
8	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	204-206	염산염 (1:1)
9	H	결합		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	275-277	염산염 (1:1)

표 3b

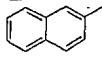


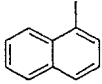
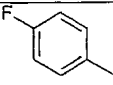
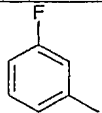
번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
10	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	247-249	염산염 (1:1)
11	H	결합		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	210-212	염산염 (1:1)
12	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	260-262	염산염 (1:1)
13	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	258-260	염산염 (1:1)
14	H	C(H)(CH ₃) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	165-167	염산염 (1:1)
15	H	C(H)(CH ₃) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	158-160	염산염 (1:1)
16	H	CO	Ph	CH ₃ CH ₂ (Rac.)	H	H	0	189-191	염산염 (1:1)
17	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ CH ₂ (Rac.)	H	H	0	176-178	염산염 (1:1)
18	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	F	0	201-202	유리 염기
19	H	결합		CH ₃	CH ₃	H	0	178-180	염산염 (1:1)
20	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	198-200	유리 염기
21	H	C(H)(OH) (Rac.)		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	232-234	염산염 (1:1)

표 3c

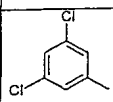
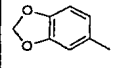
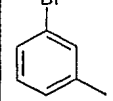
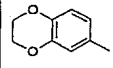
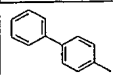
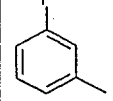
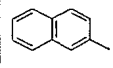
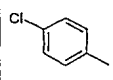
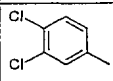
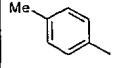
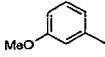
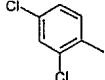
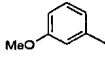
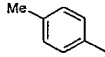
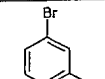
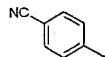
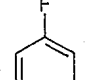
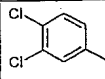
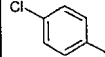



번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
22	H	C(H)(OH) (Rac.)		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	251-253	염산염 (1:1)
23	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	233-235	염산염 (1:1)
24	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	244-246	염산염 (1:1)
25	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	262-264	염산염 (1:1)
26	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	F	0	170-172	유리 염기
27	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	188-190	염산염 (1:1)
28	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	217-219	염산염 (1:1)
29	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	231-233	염산염 (1:1)
30	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	209-211	염산염 (1:1)
31	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	257-259	염산염 (1:1)
32	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	193-195	염산염 (1:1)
33	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	Br	0	288-290	유리 염기

표 3d

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
34	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	111-113	유리 염기
35	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	241-243	염산염 (1:1)
36	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	231-233	염산염 (1:1)
37	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	182-184	유리 염기
38	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	H	H	0	165-167 (Dia. I)	유리 염기
39	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	CH ₃	H	0	118-120 (Dia. II)	유리 염기
40	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	204-206	유리 염기
41	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	182-184	유리 염기
42	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	241-243	염산염 (1:1)
43	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	196-198	염산염 (1:1)
44	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	237-239	염산염 (1:1)
45	H	C(H)(OH) (S)		Et (Rac)	H	H	0	172-174	유리 염기

<316>

표 3e

번호	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	Mp °C	염
46	H	CO		Et (Rac)	H	H	0	222-224	염산염 (1:1)
47	H	CO		Et (Rac)	H	H	0	172-174	염산염 (1:1)
48	H	C(H)(OH) (S)		Et (Rac)	H	H	0	208-210	염산염 (1:1)

<317>

<318>

시험 실시예: 작용제 GSK3β에 대한 본 발명의 의약의 억제 활성:

<319>

두가지 상이한 프로토콜을 이용할 수 있다.

- <320> 제1 프로토콜: 미리 포스포릴화된 GS1 펩티드 7.5 μ M 및 ATP (33 P-ATP 300,000 cpm 함유) 10 μ M을 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSA 완충액 중에서 GSK3 β 의 존재하에 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다 (전체 반응 부피: 100 μ l).
- <321> 제2 프로토콜: 미리 포스포릴화된 GS1 펩티드 4.1 μ M 및 ATP (33 P-ATP 260,000 cpm 함유) 42 μ M를 80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM 아세트산마그네슘, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-머캅토에탄올, 0.02% 트윈 (Tween) 20, 10% 글리세롤 완충액 중에서 GSK3 β 의 존재하에 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.
- <322> 억제제를 DMSO에 용해시켰다 (반응 매질 중 최종 용매 농도, 1%).
- <323> 폴리인산 (85% P₂O₅) 25 g, 85% H₃PO₄ 126 ml, 및 총량이 500 ml가 되게하는 양의 H₂O로 제조된 용액 100 μ l를 이용하여 반응을 중단시킨 다음, 사용 전에 1:100으로 희석하였다. 다음, 분취량의 반응 혼합물을 와트만 (Whatman) P81 양이온 교환 여과기에 옮기고, 상기 기재된 용액으로 세정하였다. 삽입된 33 P 방사능을 액체 섬광 분광법을 이용하여 측정하였다.
- <324> 포스포릴화된 GS-1 펩티드는 NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EED- COOH 의 서열을 가졌다.
- <325> 본 발명의 화합물의 GSK3 β 억제 활성을 IC₅₀으로 표시하였고, 예를 들어 표 1에 있는 화합물의 IC₅₀ 범위는 4 나노몰 내지 2 마이크로몰 농도이고, 표 2에 있는 화합물의 IC₅₀ 범위는 30 나노몰 내지 2 마이크로몰 농도이고, 표 3에 있는 화합물의 IC₅₀ 범위는 1 나노몰 내지 2 마이크로몰 농도이다.
- <326> 시험 실시예 2: 작용제 cdk5/p25에 대한 본 발명의 의약의 억제 활성:
- <327> 하기 프로토콜을 이용할 수 있다.
- <328> 히스톤 H1 0.4 mg/ml 및 ATP (33 P-ATP 300,000 cpm 함유) 10 μ M을 50 mM 헤페스 (Hepes), pH 7.2, 1 mM DTT, 1 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% 트윈 20 완충액 중에서 cdk5/p25의 존재하에 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다 (전체 반응 부피: 100 μ l).
- <329> 억제제를 DMSO에 용해시켰다 (반응 매질 중 최종 용매 농도, 1%).
- <330> 폴리인산 (85% P₂O₅) 25 g, 85% H₃PO₄ 126 ml, 및 총량이 500 ml가 되게하는 양의 H₂O로 제조된 용액 100 μ l를 이용하여 반응을 중단시켰다 (사용 전에 1:100으로 희석함). 다음, 분취량의 반응 혼합물을 와트만 P81 양이온 교환 여과기에 옮기고, 상기 기재된 용액으로 세정하였다. 삽입된 33 P 방사능을 액체 섬광 분광법을 이용하여 측정하였다.
- <331> 본 발명의 화합물의 cdk5/p25 억제 활성을 IC₅₀으로 표시하였다. 전형적으로, 1000배 이상의 농도 범위에 대해서는 3배 순차 희석한 억제제를 사용하였다.
- <332> 예를 들어, 표 1에 있는 화합물의 IC₅₀ 범위는 200 나노몰 내지 5 마이크로몰 농도이다.
- <333> 예를 들어, 본 발명에 따른 상기 언급한 일부 화학식 I의 화합물의 구체적인 IC₅₀은 표 4에 제시되어 있다.

표 4

표 번호	화합물 번호	TPK1 IC50 μ M	TPK2 IC50 μ M
1	37	0.004	4.6
3	32	0.001	>1.0
1	45	0.006	>1.0
3	7	0.004	0.344
1	12	0.011	0.334
1	39	0.004	0.062
1	5	0.060	0.067
1	40	0.005	0.077
1	42	0.028	0.154
1	44	0.006	>1.0

<334>

제형예

<335>

(1) 정제

<336>

하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하고, 통상적인 장치를 이용하여 압축시켰다.

<337>

실시에 1의 화합물 30 mg

<338>

결정질 셀룰로스 60 mg

<339>

옥수수 전분 100 mg

<340>

락토즈 200 mg

<341>

스테아르산마그네슘 4 mg

<342>

(2) 연질 캡슐

<343>

하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하고, 연질 캡슐에 충전하였다.

<344>

실시에 1의 화합물 30 mg

<345>

올리브유 300 mg

<346>

레시틴 20 mg

<347>

(1) 비경구용 제제

<348>

하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하여 1 ml 앰플에 함유된 주사제를 제조하였다.

<349>

실시에 1의 화합물 3 mg

<350>

염화나트륨 4 mg

<351>

<352> 주사제용 증류수 1 ml

산업상 이용 가능성

<353> 본 발명의 화합물은 GSK3 β 또는 GSK3 β 및 cdk5/p25 억제 활성을 가지며, GSK3 β 또는 GSK3 β 및 cdk5/p25의 비정상적인 활성에 의해 야기되는 질환, 특히 신경퇴행성 질환의 예방 및(또는) 치료를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다.