

나이드하르트베르너
프랑스에프-68220하겐탈르바스뤼두스테인러9

플리거필리페
프랑스에프-68130슈위벤뤼두비그노블1

(74) 대리인 김창세

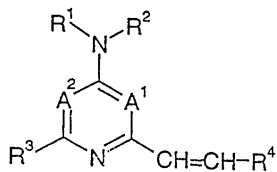
심사관 : 이선화

(54) 피리미딘 유도체 및 이의 신경펩타이드 Y 수용체리간드로서의 용도

요약

본 발명에 따른 하기 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르는 관절염, 당뇨병, 식이 장애 및 비만 증의 치료 또는 예방을 위한 약학적 제제의 형태로 사용될 수 있다:

화학식 I



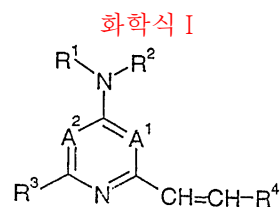
상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 청구범위 제 1 항에서 정의된 의미를 갖는다.

명세서

기술분야

본 발명은 신경펩타이드 Y(NPY) 수용체 리간드, 특히 NPY 길항제로서 유용한 신규 피리미딘 유도체에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 아르알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²중 하나는 수소이고 다른 하나는 알킬, 아미노알킬 또는 사이클로프로필이거나, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 결합된 N 원자와 함께 알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 하이드록시알킬 및 CONR⁵R⁶으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로환식 고리를 형성하고;

R³은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 알콕시, 알콕시알콕시, 하이드록시알콕시알킬, 하이드록시알콕시, 아르알킬 및 아미노로 구성된 군에서 선택되고;

R⁴는 아릴 또는 헤테로아릴이되, 단 R⁴는 니트로-푸릴 또는 니트로-티에닐이 아니고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

A¹ 및 A²중 하나는 CH이고 다른 하나는 N이다.

화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르는 신규하고 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 이들은 신경펩타이드 리간드, 예컨대 신경펩타이드 수용체 길항제이며, 특히 선택적 신경펩타이드 Y Y5 수용체 길항제이다.

배경기술

신경펩타이드 Y는 중추신경계 및 말초신경계에 널리 분포되어 있는 36개 아미노산의 펩타이드이다. 이 펩타이드는 다양한 수용체 아유형(subtype)을 통해 다수의 생리학적 효과를 매개한다. 동물 연구 결과, 신경펩타이드 Y는 강력한 음식 섭취 자극제인 것으로 밝혀졌으며, 신경펩타이드 Y Y5 수용체를 활성화시키면 과식증을 일으키고 열발생이 감소되는 것으로 입증되었다. 따라서, Y5 수용체 아유형에서 신경펩타이드 Y를 길항하는 화합물은 비만증 및 과식증 같은 식이 장애 치료의 접근법을 제공한다.

현재의 접근법은 체중을 감소시키거나 체중 증가를 방지하는 의학적 중재에 초점이 맞추어져 있다. 이는, 음식 섭취를 조절하는 것으로 확인된 중요한 뇌 부위인 시상하부에 의해 매개되는 식욕 조절을 중재함으로써 달성된다. 본원에서, 신경펩타이드 Y(NPY)는 몇몇 동물 종에서 음식 섭취의 가장 강력한 중심 매개체중 하나 인 것으로 입증되었다. NPY 수준이 증가되면 음식 섭취가 늘어난다. 신경펩타이드 Y(NPY)의 다양한 수용체는 식욕 조절과 체중 증가에 역할을 담당하는 것으로 기술된다. 이들 수용체를 방해함으로써 식욕을 감소시키고, 그 결과 체중 증가를 감소시킬 것이다. 체중을 감소시키고 장기간 유지시키는 것은 또한 관절염 및 당뇨병 같은 관련 위험 인자에 유리한 영향을 미칠 수 있다.

따라서, 화학식 I의 화합물은 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

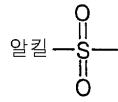
본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 및 이의 전술한 염 및 에스테르 자체; 이들의 치료학적 활성 물질로서의 용도; 이들 화합물의 제조방법; 중간체; 약학적 조성물; 이 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 약제; 질병의 예방 및/또는 치료, 특히 관절염, 당뇨병 및, 특히 다식증 같은 식이 장애, 특히 비만증의 치료 또는 예방을 위한 이 화합물, 이의 용매화물, 염 및 에스테르의 용도; 및 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 이 화합물, 염 및 에스테르의 용도이다.

본 명세서에서, 용어 "알킬"은 단독으로나 조합되어 1 내지 8개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 특히 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₈ 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 이성질체 펜틸, 이성질체 헥실, 이성질체 헵틸 및 이성질체 옥틸, 바람직하게는 메틸 및 에틸, 가장 바람직하게는 메틸이다.

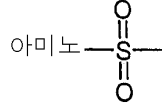
용어 "사이클로알킬"은 단독으로 또는 조합되어 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬 고리, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 고리를 의미한다. C₃-C₈ 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 메틸-사이클로프로필, 디메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸-사이클로부틸, 사이클로펜틸, 메틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실, 메틸-사이클로헥실, 디메틸-사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸, 바람직하게는 사이클로프로필이다.

용어 "할로알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 내지 3개의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 앞에서 정의된 바의 알킬 또는 사이클로알킬 기, 바람직하게는 알킬 기를 의미한다. 바람직한 예는 트리클로로메틸 또는 트리플루오로메틸이다. 특히, 트리플루오로메틸이 바람직하다.

용어 "알킬설퍼닐"은 단독으로 또는 조합되어 알킬이 앞에서 정의된 바와 같은 알킬-S- 기를 의미한다.



용어 "알킬설포닐"은 단독으로 또는 조합되어 (이때, 알킬은 앞에서 정의된 바와 같다) 기를 의미한다.



용어 "아미노설포닐"은 단독으로 또는 조합되어 (이때, 아미노는 하기에 정의되는 바와 같다) 기를 의미한다.

용어 "하이드록시알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 수소 원자가 하이드록시 기에 의해 치환된 앞에서 정의된 바의 알킬 기를 의미한다. 바람직한 예는 하이드록시메틸이다.

용어 "알콕시"는 단독으로 또는 조합되어 사용되는 "알킬"이 앞에서 정의된 의미를 갖는 일반식 알킬-O-의 기를 의미하며, 그 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시, 2-하이드록시 에톡시 및 2-메톡시에톡시, 바람직하게는 메톡시 및 에톡시, 가장 바람직하게는 메톡시이다.

용어 "알콕시알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 수소 원자가 알콕시 기에 의해 치환된 앞에서 정의된 바의 알킬 기를 의미한다. 바람직한 예는 메톡시메틸 및 에톡시메틸이다.

용어 "하이드록시알콕시알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 수소 원자가 하이드록시알콕시 기에 의해 치환된 앞에서 정의된 바의 알킬 기를 의미한다. 바람직한 예는 하이드록시에톡시메틸이다.

용어 "알콕시알콕시"는 단독으로 또는 조합되어 용어 "알킬"이 앞에서 정의된 바의 의미를 갖는 일반식 알킬-O-알킬-O-의 기를 의미한다. 바람직한 예는 2-메톡시에톡시이다.

용어 "하이드록시알콕시"는 단독으로 또는 조합되어 1개의 수소 원자가 하이드록시 기에 의해 치환된 앞에서 정의된 알콕시 기를 의미한다. 이의 예는 3-하이드록시프로폭시, 바람직하게는 2-하이드록시에톡시이다.

용어 "아릴"은 단독으로 또는 조합되어 사용되는 경우 할로젠, 할로게노알킬, 니트로, 알콕시, 시아노, 아미노, -O-(CH₂)₁₋₃-O-, 하이드록시, 헤테로사이클릴, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 아르알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬, 아미노설포닐 및 알킬설포닐아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 특히 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기를 임의로 갖는 페닐 또는 나프틸 기, 바람직하게는 페닐 기를 의미한다. 아릴의 바람직한 치환기는 할로젠, 할로게노알킬, 니트로, 알콕시, 시아노, 아미노, -O-(CH₂)₁-O-, 하이드록시, 테트라졸릴, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 아르알콕시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬 및 아미노설포닐이다. 아릴의 특히 바람직한 치환기는 트리플루오로메틸, 니트로, 클로로, 플루오로, 알콕시, 시아노, 디메틸아미노, -O-(CH₂)₁-O-, 하이드록시, 2H-테트라졸-5-일, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 벤질옥시, 알콕시카보닐, 하이드록시메틸, 디아미노설포닐 및 1급 아미노이다. 이러한 아릴 기의 예는 트리플루오로메틸페닐, 니트로페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 디메톡시페닐, 시아노페닐, 디클로로페닐, 디메틸아미노페닐, 2-벤조(1,3)디옥솔-5-일, 하이드록시페닐, (2H-테트라졸-5-일)-페닐, 메틸설퍼닐, 메틸설포닐, 플루오로페닐, 벤질옥시-페닐, 메톡시카보닐-페닐, 디플루오로페닐, 하이드록시메틸렌-페닐, 클로로플루오로페닐, 디메틸아미노설포닐페닐 및 아미노페닐이다.

용어 "아르알킬"은 단독으로 또는 조합되어 1개의 수소원자가 할로젠, 트리플루오로메틸, 아미노, 알킬, 알콕시, 알킬카보닐, 시아노, 카바모일, 알콕시카바모일, 메틸렌디옥시, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 하이드록시, 니트로 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 임의로 갖는 페닐 또는 나프틸 기에 의해 치환된 앞에서 정의된 바의 알킬 또는 사이클로알킬 기를 의미한다. 아르알킬 기의 예는 벤질, 또는 하이드록시, 알콕시 또는 할로젠, 바람직하게는 불소에 의해 치환된 벤질이다. 벤질이 특히 바람직하다.

용어 "헤테로사이클릴"은 단독으로 또는 조합되어 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는 단환식 또는 이환식 고리

를 의미한다. 선택적으로, 헤테로사이클릴 기는 알킬 또는 할로젠으로 독립적으로 일, 이 또는 삼치환된다. 이러한 헤테로 사이클릴 기의 예는 피롤릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 피리미디닐이다. 바람직한 예는 2H-테트라 졸릴-5-일이다.

용어 "헤테로아릴"은 단독으로 또는 조합되어 사용되는 경우, 예컨대 질소, 산소 및 황에서 선택된 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 5 내지 10원, 바람직하게는 5 또는 6원 고리 원자를 갖는 단환식 또는 이환식 탄소환식 고리를 의미한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리미디닐, 피리디닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴 및 푸라닐이다. 선택적으로, 헤테로아릴 기는 알킬 또는 할로젠으로 독립적으로 일, 이 또는 삼치환된다. 바람직한 예는 티에닐, 피리디닐, 푸라닐 및 2,6-디메틸-피리미딘-4-일이다.

용어 "아미노"는 단독으로 또는 조합되어 질소원자를 통해 결합된 1급, 2급 또는 3급 아미노기를 의미하며, 이때, 2급 아미노기는 알킬 또는 사이클로알킬 치환기를 갖고, 3급 아미노기는 2개의 유사하거나 상이한 알킬 또는 사이클로알킬 치환기를 갖거나, 또는 함께 고리를 형성하는 2개의 질소 치환기를 가지며, 예컨대 -NH₂, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸-에틸아미노, 피롤리딘-1-일 또는 피페리디노 등, 바람직하게는 아미노, 디메틸아미노 및 디에틸아미노, 특히 1급 아미노를 나타낸다.

용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 불소 또는 염소를 의미한다.

용어 "약학적으로 사용가능한 염"은 생물학적으로 또는 달리 부적합하지 않은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유한 염을 가리킨다. 이러한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등 같은 무기산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산(oxylic acid), 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 시남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등 같은 유기산과 형성된다. 또한, 이 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염으로는 1급, 2급 및 3급 아민, 천연적으로 생성되는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환상 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리민 수지 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 화학식 I의 화합물은 쌍성 이온의 형태로도 존재할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 용매화, 예컨대 수화될 수 있다. 용매화는 제조 과정 동안에 이루어질 수 있거나, 또는 예컨대 원래 무수인 화학식 I의 화합물의 흡습성의 결과로서 일어날 수 있다(수화). 용어 약학적으로 사용가능한 염은 또한 약학적으로 사용가능한 용매화물도 포함한다.

용어 "약학적으로 사용가능한 에스테르"는, 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체내에서 모 화합물로 재전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음을 의미한다. 이러한 화합물의 예는 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한 에스테르 유도체, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, 메틸티오메틸 에스테르 및 피발로일옥시메틸 에스테르를 포함한다. 또한, 대사적으로 불안정한 에스테르와 유사한, 생체 내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성시킬 수 있는 화학식 I의 화합물의 임의의 생리학적으로 허용가능한 동가물도 본 발명의 범위 내에 속한다.

용어 "리파제 저해제"는 리파제, 예컨대 위 리파제 및 췌장 리파제의 작용을 저해할 수 있는 화합물을 일컫는다. 예컨대, 미국 특허 제 4,598,089 호에 기재되어 있는 오를리스타트(orlistat) 및 립스타틴(lipstatin)이 리파제의 강력한 저해제이다. 립스타틴은 미생물 기원의 천연 생성물이고, 오를리스타트는 립스타틴의 수소화 결과물이다. 다른 리파제 저해제로는 판클리신(panclizin)으로 통상 지칭되는 화합물의 부류가 포함된다. 판클리신은 오를리스타트의 동족체이다(무토(Mutoh) 등, 1994년). 또한, 용어 "리파제 저해제"는, 예컨대 국제 특허 출원 공개 제 WO 99/34786 호(겔텍스 파마슈티칼즈 인코포레이티드(Geltex Pharmaceuticals Inc.))에 기재되어 있는 중합체 결합된 리파제 저해제를 가리킨다. 이들 중합체는 리파제를 저해하는 하나 이상의 기로 치환됨을 특징으로 한다. 또한, 용어 "리파제 저해제"는 이들 화합물의 약학적으로 허용가능한 염도 포함한다. 바람직하게는, 용어 "리파제 저해제"는 오를리스타트를 가리킨다.

오를리스타트는 비만증 및 고지혈증을 억제 또는 예방하는데 유용한 공지 화합물이다. 또한, 오를리스타트의 제조방법을 개시하고 있는 1986년 7월 1일자로 허여된 미국 특허 제 4,598,089 호, 및 적절한 약학 조성물을 개시하고 있는 미국 특허 제 6,004,996 호를 참조할 수 있다. 추가의 적합한 약학 조성물이, 예컨대 국제 특허 출원 공개 제 WO 00/09122 호 및 제 WO 00/09123호에 기재되어 있다. 오를리스타트의 다른 제조방법이 유럽 특허 공개 제 185,359 호, 제 189,577 호, 제 443,449 호 및 제 524,495 호에 개시되어 있다.

바람직하게는, 오를리스타트는 1일 2 내지 3회로 나누어 60 내지 720mg(1일)이 경구로 투여된다. 바람직하게는 1일 2회 또는, 특히 3회로 나누어 180 내지 360mg, 가장 바람직하게는 360mg의 리파제 저해제를 대상자에게 투여한다. 바람직하게는, 대상자는 비만인 인간 또는 과체중 인간, 즉 신체 충실 지수가 25 이상인 인간이다. 일반적으로, 리파제 저해제는 지방을 포함하는 식사를 섭취한 후 약 1 내지 2시간 내에 투여되는 것이 바람직하다. 통상, 이와 같이 정의된 리파제 저해제를 투여하는 경우, 비만증에 대한 강력한 가족력이 있고 신체 충실 지수가 25 이상인 인간에게 이 치료제를 투여하는 것이 바람직하다.

오를리스타트는 정제, 피복 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 유화제 또는 현탁제 같은 통상적인 경구 조성물로 인간에게 투여될 수 있다. 정제, 피복 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토즈; 솔비톨, 만니톨, 말토덱스트린 또는 다른 충전제 같은 다른 당 및 당 알코올; 소듐 라우릴 설페이트, 브리즈(Brij) 96 또는 트윈(Tween) 80 같은 계면활성제; 글리콜산전분나트륨, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체 같은 붕해제; 포비돈, 크로스포비돈 같은 중합체; 활석; 스테아르산 또는 그의 염 등이다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예컨대 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 뿐만 아니라, 약학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충액, 피복제 및 산화방지제를 포함할 수 있다. 또한, 이들은 치료학적으로 유용한 다른 성분도 포함할 수 있다. 제형(formulation)은 단일 투여 형태로 편리하게 제공되며, 약학 분야에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 오를리스타트는 각각 실시예 및 미국 특허 제 6,004,996 호에 기재된 제형에 따라 투여된다.

화학식 I의 화합물은 몇몇 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체의 라세미체 또는 부분입체이성질체의 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

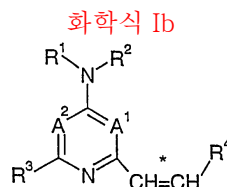
본 발명의 바람직한 양태는 R³이 알킬 또는 아미노, 특히 바람직하게는 메틸 또는 메틸아미노, 가장 바람직하게는 메틸인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 A¹이 CH이고 A²가 N인 화학식 I의 화합물이다. A¹이 N이고 A²가 CH인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

또한 바람직한 화학식 I의 화합물은 R¹ 및 R²중 하나가 수소이고 다른 하나가 알킬, 아미노알킬 또는 사이클로프로필이거나, 또는 R¹ 및 R²가 이들이 결합된 N 원자와 함께 알킬, 하이드록시 및 알콕시에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 4 내지 10원 헤테로환식 고리를 형성하는 화합물이다. 바람직한 4 내지 10원 헤테로환식 고리는 R¹ 및 R²가 결합된 N 원자 외에 O, N 및 S에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개, 바람직하게는 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 탄소환식 고리이고, 이들중 N 및, 특히 O가 바람직하다. 이러한 헤테로환식 고리의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 헥사메틸렌이민, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 및 테트라하이드로이소퀴놀린이다. R¹ 및 R²가 이들이 결합된 N 원자와 함께 형성한 바람직한 4 내지 10원 헤테로환식 고리는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 테트라하이드로이소퀴놀린 및 아제티딘이다. 특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 R¹ 및 R²가 이들이 결합된 N 원자와 함께 알킬로 임의로 치환된 피롤리딘 또는 아제티딘을 형성한 화합물이다. 가장 바람직하게는, 피롤리딘 및 메틸-아제티딘이다.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 R⁴가 할로젠, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 시아노, 할로알킬, 니트로, 2H-테트라졸-5-일, 알킬티오, 알킬설폰닐, 벤질옥시, 알콕시카보닐, 하이드록시알킬, 아미노설폰닐 및 -O-CH₂-O-로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이거나, 또는 R⁴가 티에닐, 푸라닐 또는 피리디닐인 화합물이다.

본 발명의 또 다른 양태는 하기 화학식 Ib의 화합물이다:

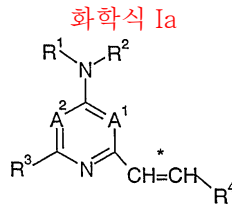


상기 식에서,

이중 결합 *은 Z 이중 결합이고;

A^1 , A^2 및 R^1 내지 R^4 는 앞에서 정의된 바와 같다.

Z 이중 결합은 R^4 및 피리미딘 고리가 이중 결합의 같은 측면에 있음을 의미한다. 하기 화학식 Ia의 화합물이 특히 바람직하다:



상기 식에서,

이중 결합 *은 E 이중 결합이고;

A^1 , A^2 및 R^1 내지 R^4 는 앞에서 정의된 바와 같다.

E 이중 결합은 R^4 및 피리미딘 고리가 이중 결합의 같은 측면에 있지 않음을 의미한다.

바람직한 화학식 I의 화합물의 예는

(E)-2-메틸-4-피롤리딘-1-일-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;

(E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;

(E)-2-메틸-4-피페리딘-1-일-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;

(E)-4-메틸-6-피페리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;

(E)-4-{2-메틸-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-모르폴린;

(E)-4-{6-메틸-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-모르폴린;

(E)-2-{2-메틸-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;

(E)-2-{6-메틸-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린;

(E)-2-메틸-4-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

(E)-2-메틸-4-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피페리딘-1-일-피리미딘;

(E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피페리딘-1-일-피리미딘;

(E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

(E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘;

- (E)-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-사이클로프로필-{2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-일}-아민;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-사이클로프로필아미노-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-{2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-일}-사이클로프로필-아민;
- (E)-3-{2-[4-(3-메틸-아제티딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;
- (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-(3-메틸-아제티딘-1-일)-피리미딘;
- (E)-3-{2-[4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-부틸아미노-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-디메틸-{4-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-아민;
- (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-하이드록시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-3-{2-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;
- (E)-3-{2-[4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;
- (E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-{2-[3-(2H-테트라졸-5-일)-페닐]-비닐}-피리미딘;
- (E)-4-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- 2-[2-(4-메탄설포닐-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르;

- (E)-{3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-메탄올;
- (E)-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(4-플루오로-3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-메톡시-N,N-디메틸-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤젠설포나미드;
- (E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐아민;
- (E)-2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-메틸-2-(2-피리딘-2-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-4-메틸-2-(2-피리딘-4-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-메틸-[2-(2-피리딘-2-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민; 및
- (E)-메틸-[2-(2-피리딘-4-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민이다.

특히 바람직한 화학식 I의 화합물의 예는

- (E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-{2-[4-(3-메틸-아제티딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;
- (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-{3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-메탄올;
- (E)-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-2-[2-(4-플루오로-3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘; 및
- (E)-메틸-[2-(2-피리딘-4-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민이다.

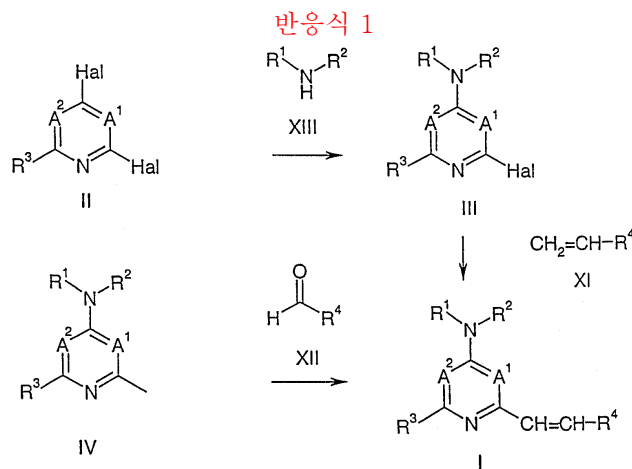
화학식 I의 화합물의 제조방법도 본 발명의 목적이다.

하기 방법을 기재함에 있어서 사용되는 치환기 및 지수는 달리 표시되지 않는 한 앞에서 정의된 의미를 갖는다.

하기 화학식 I의 화합물은 다음과 같이 제조될 수 있다.

a) 하기 반응식 1에 따르면, 화학식 II의 화합물을 메탄올, 이소프로판올 또는 THF 같은 적합한 용매중에서, 또는 용매없이 상응하는 아민과 반응시켜 선택적으로 상응하는 화학식 III의 아미노 유도체를 생성할 수 있다. 이어서, 화학식 III의 화합물을 DMF중의 포스핀, 예컨대 트리스-(*o*-톨릴)포스핀 또는 트리-*t*-부틸포스핀의 존재하에 염기로서 NaHCO₃ 또는 CsCO₃와 함께 적절한 화학식 XI의 올레핀과 Pd-촉매화 결합 반응(HECK)형 반응: 벨러(Beller) 등의 문헌

['Palladium-catalysed olefination of aryl halides and related transformations', Transition Metals for Organic Synthesis, Vol 1, 1998, Wiley-VCH] 참조)으로 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다. 이성질체의 혼합물이 수득되는 경우 이들 이성질체를 크로마토그래피로 분리할 수 있다. 또 다르게는, 화학식 III의 화합물을 염기로서 트리에틸아민중의 Pd(PPh₃)₄, CuI 및 용매와 함께 사나가시라(Sanagashira)형 결합 반응으로 상응하는 화학식 XIV의 CH≡C-R⁴의 아세틸렌 유도체와 반응(일반적 절차는 소노가시라(K. Sonogashira)의 문헌[Synthesis, 1977, p. 777] 참조)시킨 후, 용매로서 에탄올 또는 벤젠중의 린들러(Lindlar) 촉매(유사한 절차로서 후양(K. Huang)의 문헌[Synthesis, 1995, p. 769] 참조), 및 THF 같은 적합한 용매중의 소듐 비스(2-메톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al)(일반적 절차는 세멜랙(M. F. Semmelhack)의 문헌[J. Org. Chem., 1975, p.3619] 참조)중 어느 하나와의 수소화를 통해 환원시킬 수 있다.

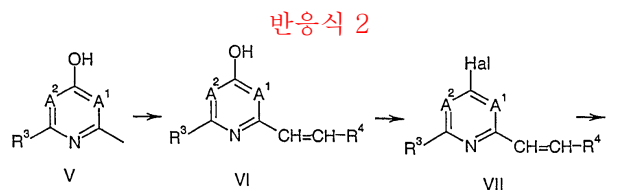


상기 식에서,

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다.

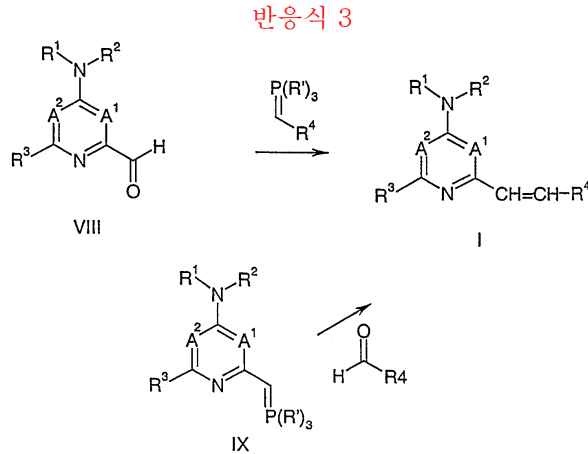
(b) 또 다르게는, 반응식 1에 따라서, 일반식 I의 화합물을 후지타(A. Fujita)의 문헌[Chem. Pharm. Bull., 1965, p. 1183]에 기술된 절차와 유사하게, 상승된 온도에서 용매로서 아세트산 무수물 또는 프로피온산 무수물중에서 화학식 IV의 화합물의 화학식 XII의 적절한 알데하이드와의 반응으로부터 수득할 수 있다.

(c) 하기 반응식 2에 요약한 추가의 또 다른 방법은 위와 같은 알돌형 축합 반응에서 화학식 V의 메틸 하이드록시피리미딘을 적절한 알데하이드와 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 생성함을 포함한다. R³이 Me인 경우, Me 기의 어느 하나가 알데하이드와 선택적으로 (A² 및 A¹ 정의에 따라) 반응하거나, 또는 수득된 혼합물을 크로마토그래피로 분리하여 화학식 VI의 화합물을 생성한다. 화학식 I의 화합물로의 변환은, 예컨대 POCl₃(또는 POBr₃)과의 할로젠화로 화학식 VII의 화합물을 생성하고, 이어서 전술한 바와 같이 적절한 아민으로 치환시킴을 포함하는 표준 반응 절차에 따라 달성될 수 있다.



d) 화학식 I의 화합물을 제조하는 추가의 또 다른 방법은 화학식 VIII의 피리미디닐 알데하이드를 하기 반응식 3에 개요를 나타낸 바와 같이 적합한 비티히(Wittig) 염과 반응시키거나, 또는 화학식 IX의 적절하게 치환된 비티히 염을 상응하는 알데하이드와 축합시킴을 포함한다.

화학식 IX의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 표준 변환 방법(알데하이드의 환원, 할로겐화 및, 이어서 비티히 염 형성)에 의해 화학식 VIII의 화합물로부터 수득될 수 있다. 반응 조건에 따라, (E) 및 (Z) 이성질체의 혼합물이 수득될 수 있고, 이들은 크로마토그래피 방법(예: 제조용 HPLC)으로 분리될 수 있거나, 또는 동력학상 선호되는 화학식 Ib의 (Z)-이성질체가 주 생성물로서 수득될 수 있다. 그러므로, 예컨대 용매로서 THF중의 "염이 없는" 및 "고 희석" 조건하에서 (Z) 이성질체가 선택적으로 수득될 수 있는 반면, 리튬 염의 존재하에 그리고 "고 농도" 조건하에서는 (E) 이성질체가 수득될 수 있다(일반적인 고찰을 위해서는 카루써즈(W. Carruthers)의 문헌[Some Modern Methods of Organic Synthesis, 2th Ed., Cambridge Texts in Chemistry and Biochemistry, 1978] 및 마리아노프(B. E. Maryanoff)의 문헌[J. Org. Chem., 1986, p. 3302] 참조).

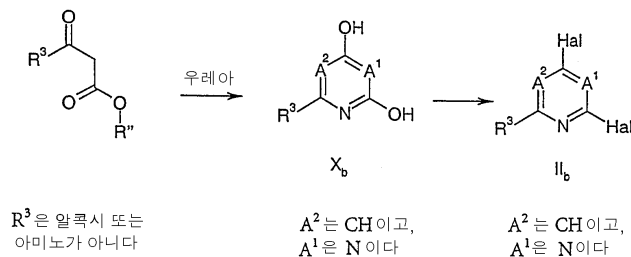
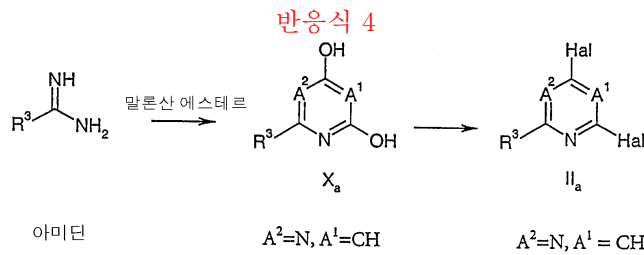


상기 식에서,

R'는, 예컨대 페닐을 의미한다.

중간체의 제조:

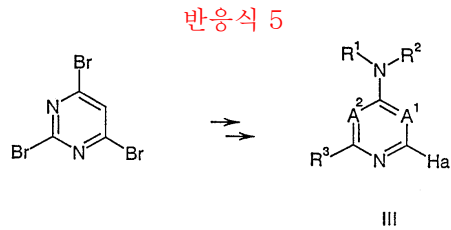
화학식 III의 출발 물질은 문헌상에 공지된 물질이거나, 또는 하기 반응식 4에 예시한 바와 같이 피리미딘 합성 및, 이어서 A² 및 A¹, 및 R³의 정의를 고려하여 아미딘(또는 우레아) 및 말론산 유도체로부터의 작용기 전환의 전통적 방법을 적용하여 수득될 수 있다. 화학식 X의 피리미딘-디올 중간체를 할로겐화시켜 화학식 II의 화합물을 제공하는 반응은 전술한 바와 같이, 예컨대 POCl₃ 또는 POBr₃을 이용하여 달성될 수 있다.



상기 식에서,

R"는, 예컨대 알킬이다.

또 다르게는, 예컨대 R³이 알콕시 또는 아미노이고, A²가 CH이고, A¹이 N인 경우, 화학식 III의 화합물은 2,4,6-트리브로모피리미딘으로부터 순차적 치환 반응에 이어서, 생성물의 혼합물이 수득된 경우 전술한 바의 본질적으로 당해 기술분야에 공지된 방법과 유사하게 크로마토그래피로 분리함으로써 수득될 수 있다.

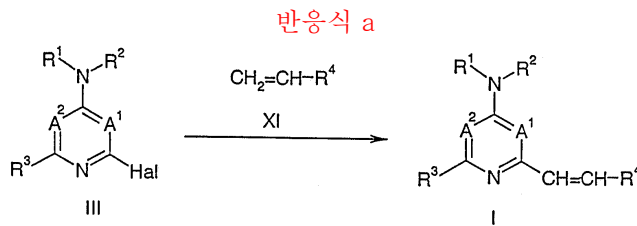


화학식 IV의 화합물은 본질적으로 문헌상에 공지이며(예: 문헌[J. Org. Chem., 1987, p. 1017] 참조), 이에 따라 화학식 VIII의 피리미디닐 알데하이드가 산화에 이어서, 예컨대 야마나카(H. Yamanaka)의 문헌[Chem. Pharm. Bull., 1984, p. 2005]에 기술된 바의 일반적 절차에 따라 수득된다. 화학식 V의 화합물은 시판되거나, 문헌상에 기술되어 있거나, 또는 반응식 4에 예시된 순차에 유사하게 피리미딘 합성의 표준 방법으로 용이하게 수득된다. 이렇게, 반응식 4에 따라 아미딘의 알킬 아세토아세테이트와의 축합으로 A²가 N이고, A¹이 CH인 화학식 V의 화합물이 수득될 수 있다. A²가 CH이고, A¹이 N이고, R³이 알콕시 또는 아미노가 아닌 화학식 V의 화합물은 반응식 4에서 화학식 Xb에 대한 경우와 같이 우레아를 아세타미딘으로 변경시켜 제조될 수 있으며, R³이 알콕시 또는 아미노인 경우 반응식 4에서 Xa에 유사하게, 이어서 문헌상에 공지된 작용기 변환으로 메틸 아미딘 및 말론산 에스테르(R³이 아미노인 경우 알킬 시아노아세테이트)로부터 제조될 수 있다.

화학식 Ia 및 Ib의 화합물의 혼합물이 전술한 반응의 어느 하나에 따라 수득되는 경우, 크로마토그래피 같은 공지의 방법으로 분리할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 바람직한 제조 방법은 하기 반응 a) 내지 d)의 어느 하나의 반응의 하나를 포함한다:

a) 하기 반응식 a로 나타내지는, 화학식 XI의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응(이 반응의 바람직한 양태는 전이 금속 촉매, 특히 팔라듐의 존재하에서 및 특히 포스핀의 존재하에서 수행된다):

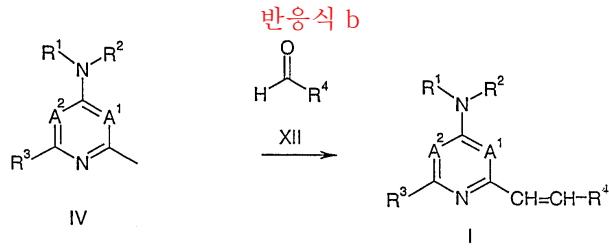


[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다];

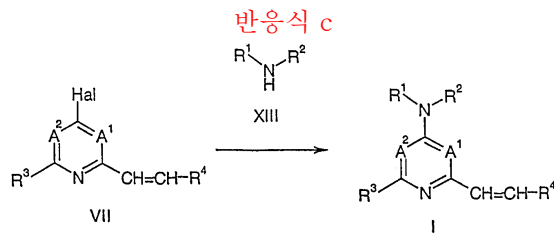
b) 하기 반응식 b로 나타내지는, 화학식 XII의 화합물의 존재하에서 화학식 IV의 화합물의 반응:



[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다];

c) 하기 반응식 c로 나타내지는, 화학식 XIII의 화합물의 존재하에서 화학식 VII의 화합물의 반응:

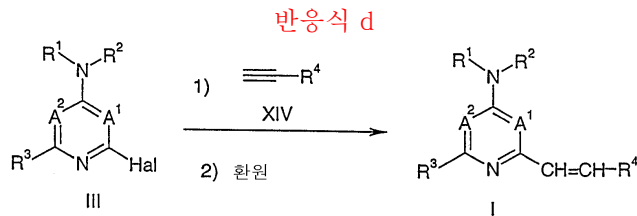


[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다]; 및

d) 하기 반응식 d로 나타내지는, 화학식 XIV의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응 및 후속의 환원 반응:



[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다]

또한, 본 발명은 화학식 III, VI 및 VII의 중간체도 포함한다.

바람직한 화학식 III의 중간체는

2-클로로-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘; 및

2-브로모-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일-메틸-아민이다.

바람직한 화학식 VI 및 VII의 중간체는

- (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-6-메틸-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- 4-클로로-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-4-클로로-2-[2-(4-디메틸아미노-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-클로로-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;
- (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘;
- (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(4-메틸-설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘;
- (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘;
- (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘;

- (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-4-클로로-6-메틸-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르;
- (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-4-메톡시-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- (E)-4-클로로-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘;
- (E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘; 및
- 4-클로로-2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘이다.

치료학적 활성 물질로서 사용하기 위한 전술한 화학식 I의 화합물은 본 발명의 추가의 목적이다.

또한, 본 발명의 목적은 NPY 수용체과 관련된 장애에 의해 야기된 질병의 예방 및 치료용 약제의 제조, 특히 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증의 예방 및 치료용 약제의 제조를 위한 전술한 화합물이다.

또한, 본 발명의 목적은 전술한 화학식 I의 화합물 및 치료학적으로 불활성인 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.

본 발명의 추가의 목적은 리파제 저해제의 치료학적 효과량을 추가로 포함하는 전술한 약학적 조성물이다. 바람직한 리파제 저해제는 오를리스타트이다.

또한, 본 발명의 목적은, 특히 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증의 치료 및 예방용 약제를 제조하기 위한 전술한 화합물의 용도이다.

본 발명의 추가의 목적은 전술한 방법중 어느 하나에 따라 제조된 화합물을 포함한다.

본 발명의 추가의 목적은 전술한 화합물의 효과량을 투여함으로써 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증을 치료 및 예방하는 방법이다.

본 발명의 추가의 양태에 따라, 화학식 I의 화합물의 치료학적 효과량 및 리파제 저해제, 특히 바람직하게는 오를리스타트의 치료학적 효과량을 비만증 치료가 필요한 인간에게 투여함을 포함하는, 인간의 비만증을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본 발명의 목적은 이들 약물이 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는 전술한 방법이다.

본 발명의 추가의 바람직한 양태는 리파제 저해제, 특히 바람직하게는 오를리스타트를 처치받는 환자의 비만증을 치료 및 예방하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물의 용도이다.

분석 절차

마우스 NPY5 수용체 cDNA의 클로닝:

공개된 서열에 기초하여 설계된 특정 프라이머 및 *Pfu* DNA-폴리머라제(스트라타진(Stratagene))를 사용하여 마우스 뇌 cDNA로부터 마우스 NPY5(mNPY5) 수용체를 암호화하는 완전한 길이의 cDNA를 증폭시켰다. Eco RI 및 XhoI 제한 부위를 사용하여 증폭 생성물을 포유동물의 발현 벡터인 pcDNA3 내로 서브클로닝시켰다. 포지티브 클론의 서열을 결정하고, 안정한 세포 클론을 발생을 위해, 공개된 서열을 암호화하는 클론 하나를 선택하였다.

안정한 트랜스펙션(transfection):

제조자의 지시에 따라 리포펙타민(lipofectamine) 시약(기브코(Gibco) BRL)을 사용하여 mNPY5 DNA 10μg을 인간의 배아 신장 293(HEK293) 세포를 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션한지 2일후, 제네티신(geneticin) 선별(1mg/ml)을 개시하고, 몇몇 안정한 클론을 단리하였다. 약리학적 특성결정을 위해 클론 하나를 추가로 사용하였다.

방사성리간드 경쟁 결합:

제조합 마우스 NPY5-수용체(mNPY5)를 발현하는 인간 배아 신장 293 세포(HEK293)를 저장성(hypotonic) 트리스(Tris) 완충액(5mM, pH 7.4, 1mM MgCl₂)중에서 3회의 동결/해동 주기에 의해 파쇄시키고 균질화한 다음, 72,000 x g에서 15분동안 원심분리하였다. 25mM MgCl₂ 및 250mM 수크로스, 0.1mM 페닐메틸설포닐플루오라이드 및 0.1mM 1,10-페네안트롤린을 포함하는 75mM 트리스 완충액(pH 7.4)으로 펠렛을 2회 세척하고, 같은 완충액에 재현탁시킨 다음, -80℃에서 분취량으로 저장하였다. 표준물로서 소의 혈청 알부민(BSA)을 사용하여 로우리(Lowry)의 방법에 따라 단백질량을 결정하였다.

25mM HEPES 완충액(pH 7.4, 2.5mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 1% 소의 혈청 알부민 및 5μg 단백질을 포함하는 0.01% NaN₃) 250μl, 100pM [¹²⁵I] 표지된 펩타이드 YY(PYY) 및 증가하는 양의 표지하지 않은 시험 화합물을 포함하는 DMSO 10μl중에서 방사성리간드 경쟁 결합 분석을 수행하였다. 22℃에서 1시간동안 배양한 후, 유리 섬유 필터상에서 여과함으로써 결합된 리간드와 유리 리간드를 분리한다. 1μM 표지되지 않은 PYY의 존재하에 비특이적 결합을 평가한다. 특이적 결합은 총 결합과 비특이적 결합의 차이로서 정의된다. IC₅₀ 값은 [¹²⁵I] 표지된 신경펩타이드 Y의 결합의 50%를 대체하는 길항제의 농도로서 정의된다. 이는 결합 데이터의 로짓(logit)/로그(log) 변환 후 1차 회귀 분석에 의해 결정된다.

시험 화합물로서 본 발명의 대표적인 화합물을 사용한 전술한 시험에서 얻은 결과를 하기 표에 나타낸다:

화합물	IC ₅₀
실시에 20의 화합물	18nM
실시에 43의 화합물	30nM

전술한 바람직한 화합물은 1000nM 미만의 IC₅₀ 값을 가지며, 더욱 바람직한 화합물은 100nM 미만, 특히 10nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다. 가장 바람직한 화합물은 1nM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다. 이들 결과는 전술한 시험 방법을 이용하여 얻은 결과이다.

화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르는 약제(예컨대, 약학적 제제의 형태)로서 사용될 수 있다. 약학적 제제는 경구(예컨대, 정제, 피복 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액제, 유회제 또는 현탁제의 형태로), 비강내(예컨대, 비강 분무제의 형태로) 또는 직장(예컨대, 좌제의 형태로) 투여와 같이 장관내로 투여될 수 있다. 그러나, 근육내 또는 정맥내(예컨대, 주사 용액제의 형태로) 투여와 같이 장관외로 투여될 수도 있다.

화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르는 정제, 피복 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제와 함께 가공될 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등을, 예컨대 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 보조제로서 사용할 수 있다.

연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는, 예컨대 식물유, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

용액제 및 시럽제를 제조하기에 적합한 보조제는, 예컨대 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.

주사 용액제에 적합한 보조제는, 예컨대 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이다.

좌제에 적합한 보조제는, 예컨대 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

또한, 약학적 제제는 보존제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충액, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 또한, 이는 치료학적으로 유용한 다른 물질도 포함할 수 있다.

본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 사용가능한 염 및 에스테르는 관절염, 당뇨병 및, 특히 식이 장애 및 비만증의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 투여량은 광범위하게 변화될 수 있으며, 물론 각각의 구체적 증례에서의 개개의 요구에 맞춰질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 바람직하게는 1 내지 3회 투여량으로, 예컨대 동일한 양으로 구성되도록 분할된 약 0.1 내지 20mg(체중 1kg당), 바람직하게는 약 0.5 내지 4mg(체중 1kg당)의 1일 투여량이 적절할 것이다. 그러나, 전술한 상한은 이의 초과량이 처방될 수 있음은 물론이다.

이후 실시예로써 본 발명을 예시하지만, 이들로 본 발명이 제한되지 않는다.

실시에

실시에 1 내지 11의 화합물의 제조는 하기와 같이 수행되었다:

2,4-디메틸-6-[디아킬아미노]-피리미딘의 방향족 알데하이드와의 축합에 대한 일반적 절차

피리미딘 유도체(1mmol) 및 방향족 알데하이드(1.0 내지 1.5mmol)의 혼합물을 프로피온산 무수물(0.4ml)에서 환류가열하여 알데하이드를 완전히 반응시켰다(2 내지 8시간). 냉각시킨 후, 용액을 에테르로 희석하고, 2M NaOH 수용액 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 증발시켰다. 위치이성질체를 사이클로헥산-에테르 농도구배를 이용한 SiO₂ 크로마토그래피로 분리하였다.

이와 같이 하여 하기 화합물들을 제조하였다:

실시에 1 및 2

2,4-디메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(문헌[J. Org. Chem. 1987, 52, 1017]; 200mg, 1.13mmol)의 3-트리플루오로메틸벤즈알데하이드(196mg, 1.13mmol)와의 반응:

회백색 고체로서 (E)-2-메틸-4-피롤리딘-1-일-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘(59mg, 16%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.2(M+ 1 C₁₈H₁₈F₃N₃에 대한 계산치: 334).

백색 고체로서 (E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘(33mg, 9%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.3(M+ 1 C₁₈H₁₈F₃N₃에 대한 계산치: 334).

실시에 3 및 4

2,4-디메틸-6-피페리딘-1-일-피리미딘(J. Org. Ghem. 1987, 52, 1017; 221mg, 1.15mmol)의 3-트리플루오로메틸벤즈알데하이드(231mg, 1.33mmol)와의 반응:

담황색 오일로서 (E)-2-메틸-4-피페리딘-1-일-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘(147mg, 37%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 348.4(M+ 1 C₁₉H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 348).

담황색 오일로서 (E)-4-메틸-6-피페리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘(33mg, 8%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 348.4(M+ 1 C₁₉H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 348).

실시에 5 및 6

4-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-모르폴린(J. Org. Chem. 1987,52, 1017; 200mg, 1.03mmol) 및 3-트리플루오로메틸벤즈알데하이드(270mg, 1.55mmol)의 반응:

회백색 고체로서 (E)-4-{2-메틸-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-모르폴린(58mg, 16%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 350.3(M+1 C₁₈H₁₈F₃N₃O에 대한 계산치: 350).

회백색 고체로서 (E)-4-{6-메틸-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-모르폴린(54mg, 15%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 350.3(M+1 C₁₈H₁₈F₃N₃O에 대한 계산치: 350).

실시예 7 및 8

a) 2-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린(200mg, 0.836mmol)의 3-트리플루오로메틸벤즈알데하이드(167mg, 0.961mmol)와의 반응:

황색 오일로서 (E)-2-{2-메틸-6-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린(132mg, 40%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 396.3(M+1 C₂₃H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 396).

황색 오일로서 (E)-2-{6-메틸-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린(58mg, 18%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 396.3(M+1 C₂₃H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 396).

출발 물질의 제조:

b) 4-클로로-2,6-디메틸피리미딘(문헌[Chem. Ber. 1902, 35, 1575] 참조; 1.24g, 8.70mmol) 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(3.47g, 26.1mmol)을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 이어서, 형성된 고체를 톨루엔(15ml) 및 1M 수성 인산 칼륨 완충액(pH 6.85, 15ml)에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 증발시켰다. 헥산(150ml)중에서 재결정화시켜 결정질 담황색 고체로서 2-(2,6-디메틸-피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(1.71g, 82%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 239.1(M C₁₅H₁₇N₃에 대한 계산치: 239).

실시예 9

2,4-디메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(J. Org. Chem. 1987, 52, 1017; 200mg, 1.13mmol)의 3-니트로벤즈알데하이드(196mg, 1.30mmol)와의 반응:

황색 고체로서 (E)-2-메틸-4-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(41mg, 12%). EI 질량 스펙트럼, m/e: 310.1(M C₁₇H₁₇⁸N₄O₂에 대한 계산치: 310).

실시예 10 및 11

2,4-디메틸-6-피페리딘-1-일-피리미딘(J. Org. Chem. 1987, 52, 1017; 200mg, 1.05mmol) 및 3-니트로벤즈알데하이드(182mg, 1.20mmol)의 반응:

황색 고체로서 (E)-2-메틸-4-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피페리딘-1-일-피리미딘(30mg, 9%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 325.4(M+1 C₂₃H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 325).

황색 고체로서 (E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피페리딘-1-일-피리미딘(22mg, 6%). ISP 질량 스펙트럼, m/e: 325.4(M+1 C₂₃H₂₀F₃N₃에 대한 계산치: 325).

실시예 12

a) (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘 66mg(0.25mmol) 및 피롤리딘 0.89g(12.5mmol)의 혼합물을 60°C에서 1.5시간동안 가열한 후, TLC 분석(CH₂Cl₂/EtOAc: 4/1)에 따라 반응이 완료된 것으로 나타났다. 과량의 피롤리딘을 진공제거하고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 컬럼(용리액: CH₂Cl₂/EtOAc: 4/1)상에서 정제하였다. 정

제된 분획물을 합하고, 진공증발시키고, 고체 잔사를 에테르로 연화시키고 흡인여과하여 회백색 결정질 고체로서 (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(61mg, 80%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 300.3(M+1 C₁₇H₁₈ClN₃에 대한 계산치: 300).

출발 물질의 제조:

b) 아세트산 무수물(2.8ml)중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘 1.24g(10mmol)을 실온에서 3-클로로벤즈알데하이드 1.41g(10mmol)으로 처리하고, 혼합물을 TLC 분석에 따라 반응이 완결된 것으로 나타날 때까지 145℃에서 5시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 결정질 고체를 흡인여과하고 디에틸 에테르로 세척하여 회백색 결정으로서 목적인 (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올 1.92g(78%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 246.1(M C₁₃H₁₁ClN₂O에 대한 계산치: 246).

c) (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올 0.246g(1mmol)을 POCl₃ 1.83ml(20mmol)로 처리하고, 이어서 130℃에서 4.5시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공농축하고 잔사를 EtOAc, 물 및 포화 KHCO₃ 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 황산 나트륨상에서 건조시키고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 CH₂Cl₂/헥산(3:2)을 이용한 짧은 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 정제된 분획물을 합하고 진공농축하여 백색 고체로서 목적인 (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘 188mg(71%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 264(M C₁₃H₁₀Cl₂N₂에 대한 계산치: 264)

실시예 13

a) 실시예 12a)와 유사하게 (E)-4-클로로-6-메틸-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘(71mg, 0.3mmol) 및 피롤리딘 (1.24ml, 15mmol)으로부터 회백색 결정질 고체로서 (E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘(55mg, 66.7%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 271(M C₁₅H₁₇N₃S에 대한 계산치: 271).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 2-티오펜카복스알데하이드(1.12g, 10mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-6-메틸-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘-4-올(0.51g, 23%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 218.1(M C₁₁H₁₀N₂OS에 대한 계산치: 218).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(3.19ml, 34.8mmol)중의 (E)-6-메틸-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘-4-올 (0.38g, 1.74mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 (E)-4-클로로-6-메틸-2-(2-티오펜-2-일-비닐)-피리미딘(0.236g, 57%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 236(M C₁₁H₉ClN₂S에 대한 계산치: 236).

실시예 14

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(78mg, 0.3mmol) 및 피롤리딘(1.24ml, 15mmol)으로부터 회백색 결정질 고체로서 (E)-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(58mg, 66.7%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 296.4(M+1 C₁₈H₂₁N₃O에 대한 계산치: 296).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 4-메톡시벤즈알데하이드(1.36g, 10mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.304g, 12.5%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 242.1(M C₁₄H₁₄N₂O₂에 대한 계산치: 242).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(2.27ml, 24.76mmol)중의 (E)-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.3g, 1.24mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(4-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.306g, 94%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 260.1(M C₁₄H₁₃ClN₂O에 대한 계산치: 260).

실시예 15

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(87.2mg, 0.3mmol) 및 피롤리딘(1.24ml, 15mmol)으로부터 회백색 결정질 고체로서 (E)-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(58mg, 60%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 326.4(M+1 C₁₉H₂₃N₃O₂에 대한 계산치: 326)

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.86g, 15mmol) 및 2,4-디메톡시벤즈알데하이드(2.7g, 15mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.864g, 21%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 272.1(M C₁₅H₁₆N₂O₃에 대한 계산치: 272).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(2.24ml, 24.5mmol)중의 (E)-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.33g, 1.22mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 4-클로로-2-[2-(2,4-디메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.21g, 60%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 290(M C₁₅H₁₅ClN₂O₂에 대한 계산치: 290).

실시예 16

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(102mg, 0.4mmol) 및 피롤리딘(1.65ml, 20mmol)으로부터 담황색 결정질 고체로서 (E)-4-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(98mg, 85%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 291.3(M+1 C₁₈H₁₈N₄에 대한 계산치: 291).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 4-시아노벤즈알데하이드(1.31g, 10mmol)로부터 담황색 고체로서 (E)-4-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(2.13g, 90%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 237.1(M C₁₄H₁₁N₃O에 대한 계산치: 237).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(5.49ml, 60mmol)중의 (E)-4-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(0.71g, 3mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 분홍색 고체로서 (E)-4-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(0.59g, 76%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 255(M C₁₄H₁₀ClN₃에 대한 계산치: 255).

실시예 17

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(74.9mg, 0.25mmol) 및 피롤리딘(1.03ml, 12.5mmol)으로부터 회백색 결정질 고체로서 (E)-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(55mg, 60%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.2(M+1 C₁₇H₁₇Cl₂N₃에 대한 계산치: 334).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 3,4-디클로로벤즈알데하이드(1.75g, 10mmol)로부터 담황색 고체로서 (E)-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.96g, 70%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 280(M C₁₃H₁₀Cl₂N₂O에 대한 계산치: 280).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(3.66ml, 40mmol)중의 (E)-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.56g, 2mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 분홍색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.345g, 58%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 298(M C₁₃H₉Cl₃ N₂에 대한 계산치: 298).

실시예 18

a) 실시예 12a)와 유사하게, 4-클로로-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(60mg, 0.2mmol) 및 피롤리딘(0.83ml, 10mmol)으로부터 회백색 결정질 고체로서 2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(48mg, 70%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.2(M+1 C₁₇H₁₇Cl₂N₃에 대한 계산치: 334).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 2,4-디클로로벤즈알데하이드(1.75g, 10mmol)로부터 담황색 고체로서 (E)-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(2.08g, 74%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 280(M C₁₃H₁₀Cl₂N₂O에 대한 계산치: 280).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(3.26ml, 35.6mmol)중의 (E)-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.5g, 1.78mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 분홍색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.491g, 92%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 298(M C₁₃H₉Cl₃ N₂에 대한 계산치: 298).

실시예 19

실시예 12와 유사하게, 실시예 18c)의 생성물 (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(60mg, 0.2mmol) 및 사이클로프로필아민(0.7ml, 10mmol)으로부터 백색 결정질 고체로서 (E)-사이클로프로필-{2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-일}-아민(40mg, 60%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 320.3 (M+1 C₁₇H₁₇Cl₂N₃에 대한 계산치: 320).

실시예 20

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(100mg, 0.39mmol) 및 피롤리딘(2ml, 24mmol)으로부터 결정질 고체로서 (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(81mg, 72%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 291.3(M+1 C₁₈H₁₈N₄에 대한 계산치: 291).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.1g, 8.86mmol) 및 3-시아노벤즈알데하이드(1.16g, 8.86mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(1.56g, 74%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 237(M C₁₄H₁₁N₃O에 대한 계산치: 237).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(7.7ml, 84.3mmol)중의 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(1g, 4.21mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 오렌지색 고체로서 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(1.07g, 99%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 255(M C₁₄H₁₀ClN₃에 대한 계산치: 255).

실시예 21

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴 (100mg, 0.39mmol) 및 사이클로프로필아민(2ml, 28.6mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-3-[2-(4-사이클로프로필아미노-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(86mg, 80%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 277.3 (M+ 1 C₁₇H₁₆N₄에 대한 계산치: 277).

실시예 22

실시에 12와 유사하게, 실시예 12c)의 생성물 (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(50mg, 0.19mmol) 및 사이클로프로필아민(2ml, 28.6mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-{2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-일}-사이클로프로필-아민(35mg, 63%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 286.2(M+ 1 C₁₆H₁₆ClN₃에 대한 계산치: 286).

실시예 23

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴 (100mg, 0.39mmol) 및 아미노메틸사이클로프로판(2ml, 23.3mmol)으로부터 아미노메틸사이클로프로필 재배열하에서 회백색 비정질 고체로서 (E)-3-{2-[4-(3-메틸-아제티딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴(80mg, 72%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 291.3(M+ 1 C₁₈H₁₈N₄에 대한 계산치: 291).

실시예 24

실시에 12와 유사하게, 실시예 12c)의 생성물 (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(50mg, 0.19mmol) 및 아미노메틸-사이클로프로판(2ml, 23.3mmol)으로부터 아미노메틸사이클로프로필 재배열하에서 백색 비정질 고체로서 (E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-(3-메틸-아제티딘-1-일)-피리미딘(37mg, 63%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 300.2(M+ 1 C₁₇H₁₈ClN₃에 대한 계산치: 300).

실시예 25

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴 (100mg, 0.39mmol) 및 3-하이드록시-피롤리딘(2ml, 21.3mmol)으로부터 담황색 고체로서 (E)-3-{2-[4-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴(86mg, 96%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 307.3(M+ 1 C₁₈H₁₈N₄O에 대한 계산치: 307).

실시예 26

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴 (100mg, 0.39mmol) 및 부틸아민(2ml, 21.3mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-3-[2-(4-부틸아미노-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(82mg, 72%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 293.3(M+ 1 C₁₈H₂₀N₄에 대한 계산치: 293).

실시예 27

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(4-디메틸아미노-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(100mg, 0.37mmol) 및 피롤리딘(2ml, 24mmol)으로부터 황색 비정질 고체로서 (E)-디메틸-{4-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-아민(19mg, 16.8%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 309.2(M+1 C₁₉H₂₄N₄에 대한 계산치: 309).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.5g, 12mmol) 및 4-디메틸아미노벤즈알데하이드(1.8g, 12mmol)로부터 흑색 오일로서 (E)-2-[2-(4-디메틸아미노-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(3.1g)을 수득하였고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(14.3ml, 157mmol)중의 2-[2-(4-디메틸아미노-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(2g, 7.8mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 짙은 색 오일로서 (E)-4-클로로-2-[2-(4-디메틸아미노-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.38g, 18.5%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 273(M C₁₅H₁₆ClN₃에 대한 계산치: 273).

실시예 28

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-클로로-6-메틸-피리미딘(60mg, 0.22mmol) 및 피롤리딘(2ml, 24mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(55mg, 81%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 310.2(M+1 C₁₈H₁₉N₃O₂에 대한 계산치: 310).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.5g, 12mmol) 및 피페로날(1.8g, 12mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-6-메틸-피리미딘-4-올(0.76g, 24.5%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 256(M C₁₄H₁₄N₂O₃에 대한 계산치: 256).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(3.5ml, 39mmol)중의 (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-6-메틸-피리미딘-4-올(0.5g, 1.95mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 황색 고체로서 (E)-2-(2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비닐)-4-클로로-6-메틸-피리미딘(0.48g, 90%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 275.2(M+1 C₁₄H₁₁Cl₂N₂에 대한 계산치: 275).

실시예 29

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(60mg, 0.22mmol) 및 피롤리딘(2ml, 24mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(60mg, 97%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 296.3(M+1 C₁₈H₂₁N₃O에 대한 계산치: 296).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.5g, 12mmol) 및 3-메톡시벤즈알데하이드(1.6g, 12mmol)으로부터 황색 고체로서 (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.84g, 29%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 242(M C₁₄H₁₄N₂O₂에 대한 계산치: 242).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(4.6ml, 29.5mmol)중의 (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(0.6g, 2.48mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 오렌지색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.53g, 82%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 261.2(M+1 C₁₄H₁₃ClN₂O에 대한 계산치: 261).

실시예 30

실시에 12와 유사하게, 실시예 29c)의 생성물 (E)-4-클로로-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(60mg, 0.23mmol) 및 문헌[Tetrahedron Lett. 1995, 2745]에 따라 제조된 (S)-3-에톡시-피롤리딘(132mg, 1.1mmol)으로부터 백색 비정질 고체로서 (E),(S)-4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘 (71mg, 91%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 340.3(M+1 C₂₀H₂₅N₃O₂에 대한 계산치: 340).

실시예 31

CH₂Cl₂중의 실시예 29의 생성물 (E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(100mg, 0.34mmol)의 용액에 0℃에서 교반하면서 CH₂Cl₂중의 BBr₃의 1M 용액(0.51ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간동안 교반하였을 때, TLC 분석에 따라 반응이 완결된 것으로 나타났다. 혼합물을 얼음에 붓고 생성물을 CH₂Cl₂에 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공농축하였다. 형성된 결정질 고체를 흡인여과하고 고진공에서 건조시켜 담회색 고체로서 (E)-2-[2-(3-하이드록시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(45mg, 47.2%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 282.2(M+1 C₁₇H₁₉N₃O에 대한 계산치: 282).

실시예 32

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(60mg, 0.23mmol) 및 에틸렌디아민으로부터 회백색 고체로서 (E)-3-{2-[4-(2-아미노-에틸아미노)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴(36mg, 55%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 280.2(M+1 C₁₆H₁₇N₅에 대한 계산치: 280).

실시예 33

실시에 12와 유사하게, 실시예 20c)의 생성물 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴(60mg, 0.24mmol) 및 (S)-3-에톡시-피롤리딘(135mg, 1.2mmol)으로부터 회백색 발포체로서 (E),(S)-3-{2-[4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴(79mg, 100%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 335.3(M+1 C₂₀H₂₂N₄O에 대한 계산치: 335).

실시예 34

DMF 10ml중의 (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴 100mg(0.34mmol), NaN₃ 448mg(6.9mmol) 및 NH₄Cl 368mg(6.9mmol)의 혼합물을 70℃에서 20시간동안 가열하였을 때 TLC 분석에 따라 반응이 완결된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공농축한 후, 1N HCl 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 CH₂Cl₂로 수회 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공농축하였다. 형성된 결정질 고체를 흡인여과하고 고진공에서 건조시켜 회백색 고체로서 (E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-{2-[3-(2H-테트라졸-5-일)-페닐]-비닐}-피리미딘(20mg, 17.4%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.3(M+1 C₁₈H₁₉N₇에 대한 계산치: 334).

실시예 35

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘(300mg, 0.22mmol) 및 피롤리딘(2ml, 24mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-4-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(330mg, 98%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 312.2(M+1 C₁₈H₂₁N₃S에 대한 계산치: 312).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(2g, 16.1mmol) 및 4-메틸머캅토 벤즈알데하이드(2.45g, 16.1mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-6-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘-4-올(3.27g, 78%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 258.1(M C₁₄H₁₄N₂OS에 대한 계산치: 258).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(14ml, 0.15 mol)중의 (E)-6-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘-4-올(2g, 7.74mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 회백색 고체로서 (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(4-메틸설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘(1.99g, 93%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 276.1(M C₁₄H₁₃ClN₂에 대한 계산치: 276).

실시예 36

CH₂Cl₂ 10ml중의 실시예 35의 생성물 (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(4-메틸-설파닐-페닐)-비닐]-피리미딘 150mg (0.48mmol)의 용액에 0℃에서 m-클로로퍼벤조산 356mg(1.44mmol)을 첨가한 후, TLC 분석으로 반응이 완료될 때까지 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 수성 KHCO₃ 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하고, 층을 분리하고 수성층을 CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 MeOH /CH₂Cl₂(농도구배: 2 내지 30%)를 이용한 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 정제된 분획물을 합하고 진공농축하여 회백색 비정질 형태로서 (E/Z)-혼합물(1/1)로서 목적인 2-[2-(4-메탄설폰-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 344.3(M+1 C₁₈H₂₁N₃OS에 대한 계산치: 344).

실시예 37

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘(100mg, 0.4mmol) 및 피롤리딘(1.65ml, 20mmol)으로부터 회백색 비정질 고체로서 (E)-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(110mg, 98%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 284.2(M+1 C₁₇H₁₈FN₃에 대한 계산치: 284).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 3-플루오로벤즈알데하이드(1.24g, 10mmol)로부터 담황색 고체로서 (E)-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘-4-올(1.22g, 53%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 230.1(M C₁₃H₁₁FN₂O에 대한 계산치: 230).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(9ml, 0.1 mol)중에서 (E)-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘-4-올(1.12g, 4.86mmol)을 130℃에서 4.5시간동안 가열하여 백색 고체로서 (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘(1g, 86%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 248(M C₁₄H₁₃ClFN₂에 대한 계산치: 248).

실시예 38

실시예 12와 유사하게, 디옥산(2ml)중의 실시예 37c)의 생성물 (E)-4-클로로-6-메틸-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-피리미딘(100mg, 0.4mmol) 및 (S)-3-에톡시-피롤리딘(230mg, 2mmol)으로부터 무색 액체로서 (E),(S)-4-(3-에톡시-피롤리딘-1-일)-2-[2-(3-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(90mg, 70%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 328.3(M+1 C₁₉H₂₂FN₃O에 대한 계산치: 328).

실시예 39

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-4-클로로-6-메틸-피리미딘(500mg, 1.5mmol) 및 피롤리딘(2ml, 25mmol)으로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(250mg, 46%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 372.3(M+1 C₂₄H₂₅N₃O에 대한 계산치: 372).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(2g, 16.1mmol) 및 3-벤질옥시벤즈알데하이드(3.42g, 16.1mmol)로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(2.8g, 54%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 318(M C₂₀H₁₈N₂O₂에 대한 계산치: 318).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (8.65ml, 0.094 mol)중에서 (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.5g, 4.7mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 (E)-2-[2-(3-벤질옥시-페닐)-비닐]-4-클로로-6-메틸-피리미딘(1g, 86%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 336(M $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: 336).

실시예 40

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르(120mg, 0.42mmol) 및 피롤리딘(60mg, 0.83mmol)으로부터 담황색 고체로서 (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르(120mg, 92%)를 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 324.4(M+1 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 324).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12a)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.86g, 15mmol) 및 3-메톡시카보닐벤즈알데하이드(2.46g, 15mmol)로부터 황색 고체로서 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르(3.16g, 78%)를 수득하였다. ISN 질량 스펙트럼, m/e: 269.3(M-H $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 계산치: 269).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (13.6ml, 0.15 mol)중에서 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르(2g, 7.4mmol)를 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르(0.97g, 45%)를 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 288.1(M $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 288).

실시예 41

MeOH/THF(각각 2ml)중의 실시예 40의 생성물 (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조산 메틸 에스테르 60mg의 용액을 실온에서 CaCl_2 41mg(0.37mmol) 및, 이어서 NaBH_4 28mg(0.74mmol)으로 처리한 후, TLC 분석에 따라 반응이 완료될 때까지 실온에서 8시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/%)를 이용한 짧은 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 정제된 분획물을 합하고 진공농축하여 백색 고체로서 목적인 (E)-{3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-메탄올 10mg(18%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 296.4(M+1 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ 에 대한 계산치: 296).

실시예 42

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(106mg, 0.4mmol) 및 피롤리딘(1.65ml, 20mmol)으로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(60mg, 37%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 302.3(M+1 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3$ 에 대한 계산치: 302)

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 3,4-디플루오로벤즈알데하이드(1.03ml, 10mmol)으로부터 황색 고체로서 2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.54g, 62%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 248(M $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 248).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (11.83ml, 0.12 mol)중에서 2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.54g, 6.2mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 담황색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(1.1g, 66.5%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 266(M $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{Cl}$ 에 대한 계산치: 266).

실시예 43

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(106mg, 0.4mmol) 및 피롤리딘(1.65ml, 20mmol)으로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(60mg, 37%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 302.2(M+1 C₁₇H₁₇F₂N₃에 대한 계산치: 302).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 2,4-디플루오로벤즈알데하이드(1.03ml, 10mmol)로부터 백색 고체로서 (E)-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.48g, 60%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 248(M C₁₃H₁₀F₂N₂O₂에 대한 계산치: 248).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(10.96ml, 0.12 mol)중에서 (E)-2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.48g, 6mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 황색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(1g, 63%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 266.1(M C₁₃H₉F₂N₂Cl에 대한 계산치: 266).

실시예 44

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(80mg, 0.3mmol) 및 피롤리딘(1.24ml, 15mmol)으로부터 황색 고체로서 (E)-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(21mg, 22%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 318.2(M+1 C₁₇H₁₇ClFN₃에 대한 계산치: 318).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드(1.58g, 10mmol)로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(2g, 75%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 264(M C₁₃H₁₀ClFN₂O에 대한 계산치: 264).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl₃(12.83ml, 0.14 mol)중에서 (E)-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.85g, 7mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 황색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(1.65g, 83%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 282(M+1 C₁₃H₉Cl₂FN₂에 대한 계산치: 282).

실시예 45

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설포아미드(147mg, 0.4mmol) 및 피롤리딘(1.65ml, 20mmol)으로부터 회백색 고체로서 (E)-4-메톡시-N,N-디메틸-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤젠설포아미드(142mg, 88%)를 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 403.5(M+1 C₂₀H₂₆N₄O₃S에 대한 계산치: 403).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.02g, 8.2mmol) 및 3-포르밀-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설포아미드(2g, 8.2mmol)로부터 회백색 고체로서 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설포아미드(2g, 69%)를 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 349(M C₁₆H₁₉N₃O₄S에 대한 계산치: 349).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (10.48ml, 0.11 mol)중에서 (E)-3-[2-(4-하이드록시-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설포아미드(2g, 5.7mmol)를 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 황색 고체로서 (E)-3-[2-(4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일)-비닐]-4-메톡시-N,N-디메틸-벤젠설포아미드(1.43g, 68%)를 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 367.1(M $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$ 에 대한 계산치: 367).

실시예 46

a) 실시예 12a)와 유사하게, (E)-4-클로로-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(270mg, 1mmol) 및 피롤리딘(4.34ml, 52mmol)으로부터 황색 고체로서 (E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(240mg, 73.65%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 311.2(M+1 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 311).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(1.24g, 10mmol) 및 3-니트로-벤즈알데하이드(1.5g, 10mmol)로부터 회백색 고체로서 (E)-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(2.1g, 84%)을 수득하였다.

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (9.16ml, 0.1 mol)중에서 (E)-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(1.28g, 5mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 회백색 고체로서 (E)-4-클로로-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(0.97g, 71%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 275(M $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: 275).

실시예 47

에탄올 12ml중의 (E)-4-메틸-2-[2-(3-니트로-페닐)-비닐]-6-피롤리딘-1-일-피리미딘 480mg(1.57mmol)의 현탁액에 실온에서 염화 제1주석 2수화물 1.41g(6.28mmol)을 첨가한 후, 36% HCl 1ml를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반하고 3N NaOH를 적가하여 pH 7로 조정한 후, AcOEt로 수회 추출하였다. 유기층을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(10/1)$ 를 이용한 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 정제된 분획물을 합하고 진공증발시켜 황색 고체로서 목적인 (E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐아민 289mg(65.7%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 281.2(M+1 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4$ 에 대한 계산치: 281).

실시예 48

a) 실시예 12a)와 유사하게, 이소프로판올(2ml)중의 4-클로로-2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(200mg, 0.67mmol) 및 피롤리딘(237mg, 3.3mmol)으로부터 담갈색 고체로서 (E)-2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(193mg, 86.5%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 334.2(M+1 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$ 에 대한 계산치: 334).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 12b)와 유사하게, 아세트산 무수물중의 2,4-디메틸-6-하이드록시피리미딘(2g, 16.1mmol) 및 3,5-디클로로-벤즈알데하이드(2.8g, 16mmol)로부터 담적색 고체로서 2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(4.24g, 93%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 281.1(M+1 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: 281).

c) 실시예 12c)와 유사하게, POCl_3 (19.6ml, 0.21 mol)중에서 2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘-4-올(3g, 10.6mmol)을 130°C에서 4.5시간동안 가열하여 담적색 고체로서 4-클로로-2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-비닐]-6-메틸-피리미딘(2.74g, 86%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 298.1(M $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2$ 에 대한 계산치: 298).

실시예 49

a) 아르곤 분위기하에서 DMF 0.5ml중의 2-클로로-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘 100mg(0.5mmol)의 교반 용액에 실온에서 트리스-(*o*-톨릴)포스핀 67mg(0.25mmol), 아세트산 팔라듐(II) 5.5mg(0.025mmol), NaHCO₃ 17mg(0.2mmol) 및, 이어서 2-비닐피리딘 263mg(2.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 48시간동안 가열하고 실온으로 냉각하고 포화 NaCl 수용액 1.5ml를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc/Et₂O(2/1) 2ml로 4회 추출하고 합한 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 MgSO₄상에서 건조시키고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 헥산/EtOAc(농도구배: 1/1 내지 1/9)을 이용한 실리카겔 컬럼에 적용하였다. 정제된 분획물을 합하고 진공농축하여 황색 고체로서 목적인 (E)-4-메틸-2-(2-피리딘-2-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘 26mg(20%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 267.3 (M+1 C₁₆H₁₈N₄에 대한 계산치: 267).

출발 물질의 제조:

b) 이소프로판올 5ml중에 용해시킨 2,4-디클로로-6-메틸피리미딘 0.815g(5mmol)에 빙냉하에서 피롤리딘 0.71g(10mmol)을 적가처리하였다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하고 진공농축하였다. 잔사를 용리액으로서 CH₂Cl₂/AcOEt(4/1)를 이용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 목적인 2-클로로-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘 0.72g(73%)을 수득하였다. EI 질량 스펙트럼, m/e: 197(M C₉H₁₂N₃Cl에 대한 계산치: 197).

실시예 50

실시예 49와 유사하게, 촉매로서 Pd₂(dba)₃, 포스핀 리간드로서 P(tBu)₃ 및 염기로서 Cs₂CO₃을 이용하여 실시예 49b)의 생성물 2-클로로-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(183mg, 0.924mmol) 및 4-비닐피리딘(192mg, 1.83mmol)으로부터 담갈색 고체로서 (E)-4-메틸-2-(2-피리딘-4-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘(118mg, 47%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 267.3(M+1 C₁₆H₁₈N₄에 대한 계산치: 267).

실시예 51

a) 실시예 49와 유사하게, (2-브로모-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일)-메틸-아민(100mg, 0.39mmol) 및 2-비닐피리딘(204mg, 1.9mmol)으로부터 황색 비정질 고체로서 메틸-[2-(2-피리딘-2-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민(63mg, 57.6%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 282.2(M+1 C₁₉H₁₉N₅에 대한 계산치: 282).

출발 물질의 제조:

b) 실시예 49b)와 유사하게, (2,6-디브로모-피리미딘-4-일)-메틸-아민(500mg, 1.9mmol) 및 피롤리딘(266mg, 3.8mmol)으로부터 백색 고체로서 (2-브로모-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일)-메틸-아민(412mg, 85.6%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 257.1(M+1 C₉H₁₃BrN₄에 대한 계산치: 257).

c) 2,4,6-트리브로모피리미딘(JACS, 78, 2136)을 EtOH중의 메틸아민으로 처리하여 백색 고체로서 용점 201 내지 202℃의 상기 출발 물질 (2,6-디브로모-피리미딘-4-일)-메틸-아민을 제조하였다.

실시예 52

a) 실시예 49와 유사하게, 실시예 51b)의 생성물 (2-브로모-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일)-메틸-아민(150mg, 5.8mmol) 및 4-비닐피리딘(306mg, 2.9mmol)으로부터 황색 고체로서 메틸-[2-(4-피리딘-2-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민(83mg, 50.5%)을 수득하였다. ISP 질량 스펙트럼, m/e: 282.2(M+1 C₁₉H₁₉N₅에 대한 계산치: 282).

실시예 A

화학식 I의 화합물을 활성 성분으로 사용하여 널리 공지된 방법으로 하기 조성의 정제를 제조하였다.

성분	함량(1정당)
----	---------

활성 성분	200mg
미세결정질 셀룰로스	155mg
옥수수 전분	25mg
활석	25mg
하이드록시프로필메틸셀룰로스	20mg
합계	425mg

실시예 B

화학식 I의 화합물을 활성 성분으로 사용하여 널리 공지된 방법으로 하기 조성의 캡슐제를 제조하였다.

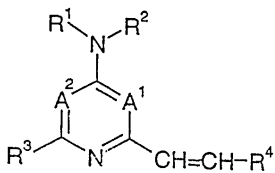
성분	함량(1캡슐당)
활성 성분	100.0mg
옥수수 전분	20.0mg
락토스	95.0mg
활석	4.5mg
스테아르산 마그네슘	0.5mg
합계	220.0mg

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 사용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬 또는 페닐-C₁-C₈ 알킬 또는 나프틸-C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²중 하나는 수소이고 다른 하나는 C₁-C₈ 알킬, 아미노-C₁-C₈ 알킬 또는 사이클로프로필이거나, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 결합된 N 원자와 함께 C₁-C₈ 알킬, 하이드록시, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시-C₁-C₈ 알킬, 하이드록시-C₁-C₈ 알킬 및 CONR⁵R⁶으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 4 내지 10 원 헤테로환식 고리를 형성하고;

R³은 C₁-C₈ 알킬 또는 C₁-C₈ 알킬아미노이고;

R⁴는 할로젠, 하이드록시, C₁-C₈ 알콕시, 아미노, 시아노, 할로-C₁-C₈ 알킬, 니트로, 2H-테트라졸-5-일, C₁-C₈ 알킬티오, C₁-C₈ 알킬설포닐, 벤질옥시, C₁-C₈ 알콕시카보닐, 하이드록시-C₁-C₈ 알킬, 아미노설포닐 및 -O-CH₂-O-로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이거나, 또는 R⁴는 티에닐, 푸라닐 또는 피리디닐이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_8 알킬이고;

A^1 및 A^2 중 하나는 CH이고 다른 하나는 N이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^3 이 메틸 또는 메틸아미노인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

A^1 이 CH이고, A^2 가 N인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

A^1 이 N이고, A^2 가 CH인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 중 하나가 수소이고 다른 하나가 C_1 - C_8 알킬, 아미노- C_1 - C_8 알킬 또는 사이클로프로필이거나, 또는 R^1 및 R^2 가 이들이 결합된 N 원자와 함께 C_1 - C_8 알킬, 하이드록시 및 C_1 - C_8 알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 4 내지 10원 헤테로환식 고리를 형성하는 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 이들이 결합된 N 원자와 함께 C_1 - C_8 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘 또는 아제티딘 고리를 형성하는 화합물.

청구항 8.

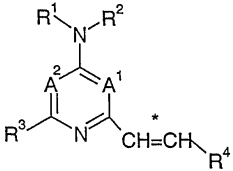
삭제

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 화합물:

화학식 Ia



상기 식에서,

이중 결합 *은 E 이중 결합이고;

A¹, A² 및 R¹ 내지 R⁴는 제 1 항 및 제 3 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

(E)-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-2-[2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-피리미딘;

(E)-2-[2-(3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

(E)-2-[2-(2,4-디클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

(E)-3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-벤조니트릴;

(E)-3-{2-[4-(3-메틸-아제티딘-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일]-비닐}-벤조니트릴;

(E)-2-[2-(3-메톡시-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

(E)-{3-[2-(4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-2-일)-비닐]-페닐}-메탄올;

(E)-2-[2-(3,4-디플루오로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘;

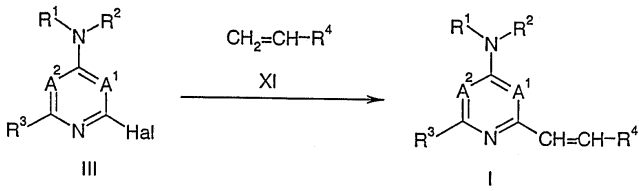
(E)-2-[2-(4-플루오로-3-클로로-페닐)-비닐]-4-메틸-6-피롤리딘-1-일-피리미딘; 및

(E)-메틸-[2-(2-피리딘-4-일-비닐)-6-피롤리딘-1-일-피리미딘-4-일]-아민으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 11.

하기 반응식 a로 나타내지는, 화학식 XI의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응을 포함하는, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

반응식 a



[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항 및 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다].

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료학적으로 불활성인 담체를 포함하는, 관절염, 당뇨병, 식이 장애 또는 비만증의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물.

청구항 18.

제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물;

오를리스타트, 립스타틴 및 판클리신으로 구성된 군에서 선택된 리파제 저해제; 및

치료학적으로 불활성인 담체

를 포함하는, 인간의 비만증을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 19.

제 18 항에 있어서,

리파제 저해제가 오를리스타트인 약학적 조성물.

청구항 20.

제 18 항 또는 제 19 항에 있어서,

동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는 약학적 조성물.

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

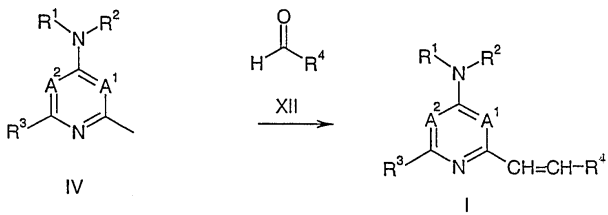
청구항 25.

삭제

청구항 26.

하기 반응식 b로 나타내지는, 화학식 XII의 화합물의 존재하에서 화학식 IV의 화합물의 반응을 포함하는, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

반응식 b



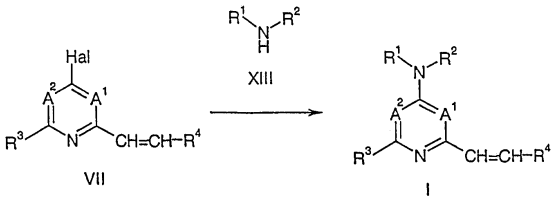
[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항 및 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다].

청구항 27.

하기 반응식 c로 나타내지는, 화학식 XIII의 화합물의 존재하에서 화학식 VII의 화합물의 반응을 포함하는, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

반응식 c



[상기 식에서,

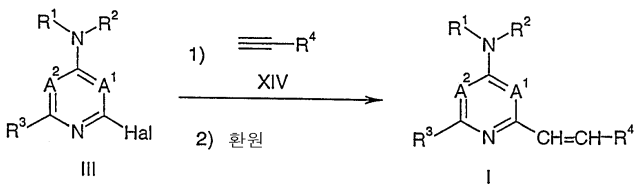
R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항 및 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다].

청구항 28.

하기 반응식 d로 나타내지는, 화학식 XIV의 화합물의 존재하에서 화학식 III의 화합물의 반응 및 후속의 환원 반응을 포함하는, 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항, 제 9 항 및 제 10 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

반응식 d



[상기 식에서,

R¹, R², R³, R⁴, A¹ 및 A²는 제 1 항, 제 3 항 내지 제 7 항 및 제 9 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

Hal은 클로로 또는 브로모를 의미한다].