(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월04일
(11) 등록번호 10-1070075
(24) 등록일자 2011년09월27일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7017571
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월19일
심사청구일자 2008년12월01일
(85) 번역문제출일자 2005년09월20일
(65) 공개번호 10-2005-0111781
(43) 공개일자 2005년11월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/004013
(87) 국제공개번호 WO 2004/083210
국제공개일자 2004년09월30일
(30) 우선권주장
03290728.9 2003년03월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2002018386 A1
EP1184383 A

(73) 특허권자
미쯔비시 웰 파마 가부시키가이샤
일본국 오오사카후 오오사카시 츄우오오구 히라노마치 2쵸오메 6반 9고오
사노피
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174
(72) 발명자
로쉐드, 알리스테어
프랑스 에프-94220 샤렝똥 르 퐁 뤼 드 파리 95
싸뒤, 무라드
프랑스 에프-75012 파리 애비뉴 두 제네랄 도즈 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 김영

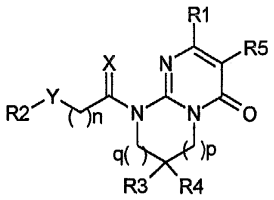
전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 박종일

(54) 치환된8-퍼플루오로알킬-6,7,8,9-테트라히드로피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 유도체

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염에 관한 것이다.

<화학식 I>



식 중,

X는 2개의 수소 원자, 1개의 황 원자, 1개의 산소 원자, 또는 C_{1-2} 알킬기와 1개의 수소 원자를 나타내고;

Y는 결합, 카르보닐기, 또는 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내며, 여기서 고리는 임의로 치환되고;

R2는 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 임의로 치환되고;

R3은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고;

R4는 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기 또는 C_{1-3} 할로겐화 알킬기를 나타내고;

R5는 수소, C_{1-6} 알킬기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타내고;

p+q는 0 내지 3을 나타낸다.

또한, 본 발명은 알츠하이머병과 같은 GSK3β의 비정상적인 활성에 의해 유발된 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치에 사용되는, 상기 유도체 또는 그의 염을 활성 성분으로서 포함하는 의약에 관한 것이다.

(72) 발명자

슬로윈스키, 프랑끄

프랑스 에프-77230 띠외 그랑데 뤼 41

야이쉬, 삘리쁘

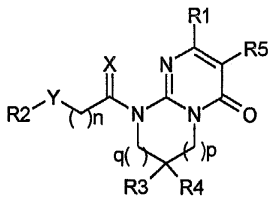
프랑스 에프-93260 레 릴라 쁠라스 마르끄 쌍니에 2

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물.

<화학식 I>



식 중,

X는 2개의 수소 원자, 1개의 황 원자, 1개의 산소 원자, 또는 C_{1-2} 알킬기와 1개의 수소 원자를 나타내고;

Y는 결합, 카르보닐기, 또는 C_{1-6} 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기 또는 아미노기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내며, 여기서 고리는 C_{1-4} 알킬기, C_{1-4} 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

R2는 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기, 메틸렌디옥시기, 할로겐 원자, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, C_{1-3} 할로겐화 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C_{1-5} 모노알킬아미노기 또는 C_{2-10} 디알킬아미노기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

R3은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고;

R4는 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기 또는 C_{1-3} 할로겐화 알킬기를 나타내고;

R5는 수소, C_{1-6} 알킬기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

n은 0 내지 3을 나타내고;

p+q는 0 내지 3을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R4가 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기를 나타내는 것인 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

· R1이 비치환된 4-피리딘 고리 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

· R2가 C_{1-3} 알킬기, 페닐기, 할로겐 원자, 히드록실기, 시아노 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐기를 나타내거나, 또는 달리 R2가 C_{1-3} 알킬기, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐기를 나타내고;

· R3이 수소 원자를 나타내고;

· R4가 트리플루오로메틸기를 나타내고;

·R5가 수소 또는 불소 원자를 나타내거나, 또는 달리 R5가 수소 원자를 나타내고;

·X가 2개의 수소 원자를 나타내고;

·Y가 카르보닐기, 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

·n, p, 및 q가 각각 0, 2 및 0을 나타내는 것인

치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물.

청구항 4

·9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[(2S)-2-히드록시-2-페닐-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

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

·9-[2-(3-브로모-페닐)-2-히드록시-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·(-)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·(+)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·(+)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·(-)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

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

·9-(페닐메틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-(2-페닐에틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-(3-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-(3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-(4-메틸페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

·9-[2-(4-시아노페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 및

·9-(2-비페닐-4-일-2-옥소에틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2

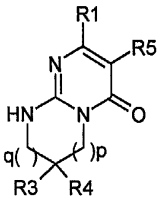
-a]피리미딘-4-온

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물.

청구항 5

하기 화학식 III의 화합물.

화학식 III



식 중, R1, R3, R4, R5, p 및 q는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 따른 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 GSK3β 억제제.

청구항 8

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 유발된 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치용 의약.

청구항 9

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치용 의약.

청구항 10

제9항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우 관련 병증, 혈관성 치매; 급성 뇌졸중, 외상성 손상; 뇌혈관 사고, 뇌수 외상, 척수 외상; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 의약.

청구항 11

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 인슐린 비의존성 당뇨병; 비만증; 조울증; 정신분열증; 탈모증; 또는 암의 예방적 및(또는) 치료적 처치용 의약.

청구항 12

제11항에 있어서, 암이 유방암, 비소세포성 폐암종, 갑상선암, T 또는 B-세포 백혈병 또는 바이러스-유발성 종양인 의약.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 GSK3β의 비정상적인 활성에 의해 유발된 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] GSK3β (글리코겐 신타제 키나제 3β)는 대사, 분화 및 생존의 조절에 있어서 중요한 역할을 하는 프롤린 지시된 세린, 트레오닌 키나제이다. 이는 초기에 글리코겐 신타제를 포스포릴화시켜 억제시킬 수 있는 효소로 규명되었다. GSK3β는, 알츠하이머병 및 몇가지 타우 관련 병증 (tauopathy)에서 과포스포릴화되는 것으로도 밝혀진 에피토프에서 타우 단백질을 포스포릴화하는 효소인 타우 단백질 키나제 1 (TPK1)과 동일하다는 것이 이후에 인지되었다. 흥미롭게도, GSK3β의 단백질 키나제 B (AKT) 포스포릴화는 이의 키나제 활성을 손실시키며, 이러한 억제는 신경영양 인자의 일부 효과를 매개할 수 있다는 것으로 가정하였다. 또한, 세포 생존에 관계된 단백질인 β-카테닌의 GSK3β에 의한 포스포릴화는 유비퀴티닐화 의존성 프로테아솜 경로에 의한 이의 분해를 초래한다.

[0003] 따라서, GSK3β 활성의 억제가 신경영양 활성을 초래할 수 있는 것으로 보인다. 실제로 GSK3β의 비경쟁적 억제제인 리튬은 일부 모델에서 신경돌기 형성을 강화시키고, Bcl-2와 같은 생존 인자의 유도 및 P53 및 Bax와 같은 프로아폽토시스 인자의 발현 억제를 통해 뉴런의 생존을 또한 증가시킨다. 최근의 연구는 β-아밀로이드가 GSK3β 활성 및 타우 단백질 포스포릴화를 증가시킨다는 것을 증명하였다. 또한, β-아밀로이드의 이러한 과포스포릴화 뿐만 아니라 신경독성 효과는 염화리튬 및 GSK3β 안티센스 mRNA에 의해 차단된다. 이러한 결과는 GSK3β가 알츠하이머병에 있어서 두가지 주요 병리학적 과정: 비정상적인 APP (아밀로이드 전구체 단백질) 프로세싱 및 타우 단백질 과포스포릴화간의 연결자라는 것을 강력하게 제시한다.

[0004] 타우 과포스포릴화는 신경 세포골격을 불안정하게 하지만, 상기한 바와 같이, GSK3β의 과도한 활성이 아폽토시스 및 안티아폽토시스 인자의 발현을 조절하여 생존에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 이러한 비정상적인 GSK3β 활성의 병리학적 결과는 타우 단백질의 병리학적 포스포릴화에 의해서만 기인하는 것 같지는 않다. 또한, GSK3β 활성에 있어서 β-아밀로이드 유도된 증가는 포스포릴화를 초래하여, 에너지 생성 및 아세틸콜린 합성에 있어서 중추 효소인 피루베이트 탈수소효소를 억제하는 것으로 제시되어 있다.

[0005] 전적으로, 이러한 실험적인 관찰은 GSK3β 억제제를 신경병리학적 결과 및 알츠하이머병과 연관된 인지력 및 주의력 결핍 뿐만 아니라 그밖의 급성 및 만성 신경퇴행성 질환의 치료에 적용될 수 있다는 것을 의미한다. 이것은 파킨슨병, 타우 관련 병증 (예를 들어, 전측두 근막 피판 치매, 피질기저핵 변성증, 피크병, 진행성 핵상 마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌졸중 및 그밖의 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장을 포함하나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0006] 또한 GSK3β 억제는 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.

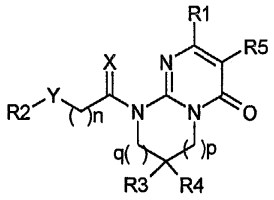
발명의 상세한 설명

[0007] 본 발명의 목적은 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 유발된 질환, 더 특히 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치를 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.

[0008] 따라서, 본 발명의 발명자들은 GSK3β에 대한 프로세싱 억제 활성을 갖는 화합물을 확인하였다. 그 결과로서, 본 발명자들은 하기 화학식 I의 화합물이 원하는 활성을 갖고, 상기한 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다는 것을 밝혀내었다.

[0009] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 또는 그의 염, 또는 그들의 용매화물 또는 수화물을 제공한다.

화학식 I



[0010]

[0011] 식 중,

[0012] X는 2개의 수소 원자, 1개의 황 원자, 1개의 산소 원자, 또는 C_{1-2} 알킬기와 1개의 수소 원자를 나타내고;

[0013] Y는 결합, 카르보닐기, 또는 C_{1-6} 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기 또는 아미노기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

[0014] R1은 2, 3 또는 4-피리딘 고리 또는 2, 4 또는 5-피리미딘 고리를 나타내며, 여기서 고리는 C_{1-4} 알킬기, C_{1-4} 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환되고;

[0015] R2는 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기, 메틸렌디옥시기, 할로겐 원자, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, C_{1-3} 할로겐화 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C_{1-5} 모노알킬아미노기 또는 C_{2-10} 디알킬아미노기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0016] R3은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기를 나타내고;

[0017] R4는 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기 또는 C_{1-3} 할로겐화 알킬기를 나타내고;

[0018] R5는 수소, C_{1-6} 알킬기 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0019] n은 0 내지 3을 나타내고;

[0020] p+q는 0 내지 3을 나타낸다.

[0021] 본 발명의 또다른 측면에 따라, 화학식 I의 피리미돈 유도체 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 의약을 제공한다. 의약의 바람직한 실시양태로서, 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 유발된 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치에 사용되는 상기 의약, 및 신경퇴행성 질환 및 추가로 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 예방적 및(또는) 치료적 처치에 사용되는 상기 의약을 제공한다.

[0022] 본 발명의 더욱 바람직한 실시양태로서, 질환이 신경퇴행성 질환이고, 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우 관련 병증 (예를 들어, 전측두 근막 피판 치매, 피질기저핵 변성증, 피크병, 진행성 핵상 마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌졸중 및 그밖의 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수 외상; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장으로부터 선택된 것인 상기 의약, 및 하나 이상의 제약 첨가제와 함께 활성 성분으로서 상기 물질을 함유하는 제약 조성물의 형태인 상기 의약을 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 및 그의 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 활성 성분으로서 포함하는 GSK3β 활성의 억제제를 제공한다.

[0024] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질의 예방적 및(또는) 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 유발된 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치 방법; 및 상기 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 그의 용매화물 및 그의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질의 용도를 제공한다.

[0025] 본원에서 사용된 바와 같이, C_{1-6} 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 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;

[0026] C_{1-4} 알콕시기는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬옥시기, 예를 들어 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기 등을 나타내고;

[0027] 할로겐 원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 나타내고;

[0028] C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기는 모든 수소가 할로겐 원자에 의해 치환되는 알킬기, 예를 들어 CF_3 또는 C_2F_5를 나타내고;

[0029] C_{1-3} 할로겐화 알킬기는 1개 이상의 수소가 할로겐 원자에 의해 치환되지 않은 알킬기를 나타내고;

[0030] C_{1-5} 모노알킬아미노기는 하나의 C_{1-6} 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 부틸아미노기, 이소부틸아미노기, tert-부틸아미노기, 펜틸아미노기 및 이소펜틸아미노기를 나타내고;

[0031] C_{2-10} 디알킬아미노기는 2개의 C_{1-5} 알킬기에 의해 치환된 아미노기, 예를 들어 디메틸아미노기, 에틸메틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸프로필아미노기 및 디이소프로필아미노기를 나타내고;

[0032] 이탈기 L은 쉽게 분리되고 치환될 수 있는 기를 나타내며, 그러한 기는 예를 들어 토실, 메실, 브로마이드 등일 수 있다.

[0033] p+q가 0 내지 3인 것은 p 및 q의 합이 0, 1, 2 또는 3인 것을 나타낸다.

[0034] 상기 화학식 I의 화합물은 염 형태일 수 있다. 염의 예로는 산성 기가 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-부가 염은 당업계에 널리 공지된 표준 방법에 의해 제조된다.

[0035] 염기성 기가 존재할 경우, 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산과 같은 무기산과의 염; 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 말산, 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.

[0036] 염기성 화합물의 산-부가 염은, 적합한 산을 함유하는 알콜 수용액에 유리 염기를 용해시키고 용액을 증발시켜 염을 단리시키는 것을 비제한적으로 포함하는 당업계에 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. 산-부가 염을 제조하기 위해 사용할 수 있는 산에는 바람직하게는 유리 염기와 조합할 때 제약상 허용가능한 염, 즉 그의 음이온이 염의 제약 투여량으로 동물 유기체에 비교적 무해한 염을 생성하여 유리 염기의 고유한 이점이 음이온에 의한 부작용에 의해 손상되지 않게 하는 산이 포함된다. 염기성 화합물의 의약적으로 허용가능한 염이 바람직하지만, 모든 산-부가 염이 본 발명의 범위내에 포함된다.

[0037] 상기 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체 및 그의 염 이외에, 그의 용매화물 및 수화물이 또한 본 발명의 범위내에 포함된다.

[0038] 상기 화학식 I의 치환된-피리미돈 유도체는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 비대칭 탄소 원자의 입체 화학에 관해서, 이들은 독립적으로 (R) 및 (S) 배위 중 어느 하나일 수 있으며, 그 유도체는 광학 이성질체와 같은 입체이성질체, 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 임의의 순수한 형태의 입체이성질체, 입체이성질체의 임의의 혼합물, 라세미체 등은 본 발명의 범위내에 포함된다.

[0039] 본 발명의 바람직한 화합물의 예를 하기 표 1에 나타낸다. 그러나, 본 발명의 범위는 이들 화합물에 의해 제한되지 않는다.

[0040] 본 발명의 일 실시양태에는 또한 R1, R3, R4, R5, X, Y, n, p 및 q가 상기에 정의된 바와 같고, R2가 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 C_{1-6} 알킬기, 메틸렌디옥시기, 할로겐 원자, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, C_{1-3} 할로겐화 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, 니트로, 시아노, 아미노, C_{1-5} 모노알킬아미노기 또는 C_{2-10} 디알킬아미노기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물이 포함된다.

[0041] 본 발명의 또다른 실시양태에는 R1, R2, R3, R5, X, Y, n, p 및 q가 상기에 정의된 바와 같고, R4가 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기를 나타내는 화학식 I의 화합물이 포함된다.

[0042] 본 발명의 또다른 실시양태에는 R1, R2, R3, R4, R5, X, Y, n, p 및 q가 하기에 정의하는 바와 같은 화학식 I의 화합물이 포함된다:

[0043] (1) R1은 C_{1-2} 알킬기, C_{1-2} 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 치환될 수 있는 3- 또는 4-피리딘 고리, 더 바람직하게는 4-피리딘 고리 또는 4- 또는 5-피리미딘 고리, 더 바람직하게는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

[0044] (2) R2는 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 C_{1-3} 알킬기, 페닐기, 할로겐 원자, 시아노, 히드록실기 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되거나, 또는 달리 R2는 페닐기 또는 나프탈렌 고리를 나타내며; 여기서 페닐기 및 나프탈렌 고리는 C_{1-3} 알킬기, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0045] (3) R3은 수소 원자를 나타내고;

[0046] (4) R4는 C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, 더 바람직하게는 퍼플루오로알킬기를 나타내고;

[0047] (5) R5는 수소 원자 또는 할로겐 원자를 나타내거나, 또는 달리 R5는 수소 원자를 나타내고;

[0048] (6) X는 2개의 수소 원자를 나타내고;

[0049] (7) Y는 결합, 카르보닐기, 또는 C_{1-3} 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, 아미노기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내거나, 또는 달리 Y는 카르보닐기, 또는 C_{1-3} 알킬기, 히드록실기, C_{1-4} 알콕시기, C_{1-2} 퍼할로겐화 알킬기, 아미노기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

[0050] (8) n, p, 및 q는 각각 0, 2 및 0을 나타낸다.

[0051] 본 발명의 또다른 실시양태에는 R1, R2, R3, R4, R5, X, Y, n, p 및 q가 하기에 정의하는 바와 같은 화학식 I의 화합물이 포함된다:

[0052] (1) R1은 비치환된 4-피리딘 고리 또는 4-피리미딘 고리를 나타내고;

[0053] (2) R2는 C_{1-3} 알킬기, 페닐기, 할로겐 원자, 히드록실기, 시아노, 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐기를 나타내거나, 또는 달리 R2는 C_{1-3} 알킬기, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 C_{1-2} 알콕시기로부터 선택되는 1개 내지 4개의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐기를 나타내고;

[0054] (3) R3은 수소 원자를 나타내고;

[0055] (4) R4는 트리플루오로메틸기를 나타내고;

[0056] (5) R5는 수소 또는 불소 원자를 나타내거나, 또는 달리 R5는 수소 원자를 나타내고;

[0057] (6) X는 2개의 수소 원자를 나타내고;

[0058] (7) Y는 카르보닐기, 또는 히드록실기에 의해 임의로 치환된 메틸렌기를 나타내고;

[0059] (8) n, p, 및 q는 각각 0, 2 및 0을 나타낸다.

[0060] R4가 트리플루오로메틸기인 화학식 I의 본 발명의 특정 화합물에는 하기 화합물이 포함된다:

[0061] 1. 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-

a]피리미딘-4-온

[0062] 2. 9-[(2S)-2-히드록시-2-페닐-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0063] 3. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0064] 4. 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-히드록시-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0065] 5. 9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0066] 6. (-)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0067] 7. (+)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0068] 8. (+)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0069] 9. (-)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0070] 10. 3-플루오로-9-(2-옥소-2-페닐에틸)-2-피리딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0071] 11. 9-(페닐메틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0072] 12. 9-(2-페닐에틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0073] 13. 9-[2-(3-브로모페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0074] 14. 9-[2-(3-플루오로페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0075] 15. 9-[2-(4-메틸페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0076] 16. 9-[2-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0077] 17. 9-[2-(4-시아노페닐)-2-옥소에틸]-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

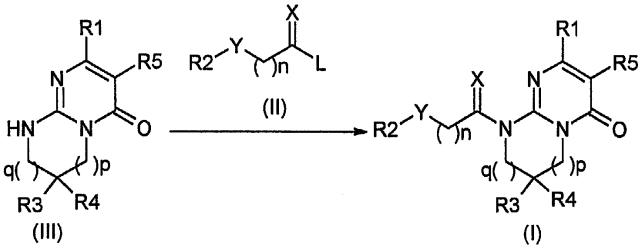
[0078] 18. 9-(2-비페닐-4-일-2-옥소에틸)-2-피리미딘-4-일-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온.

[0079] 추가의 목적으로서, 본 발명은 또한 상기한 화학식 I의 치환된-피리미돈 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 화합물은, 예를 들어 하기에 설명된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0080] **제조 방법**

[0081] 상기한 화학식 I의 치환된-피리미돈 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 1



[0082]

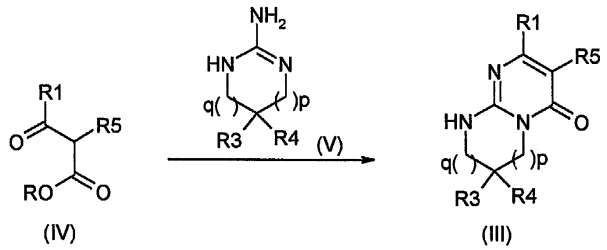
[0083] 이 방법에 따라, 상기 화학식 III에 의해 표현된 피리미디논 유도체 (여기서, R1, R3, R4, R5, p 및 q는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같음)를 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘, N,N-디메틸아세트아미드 또는 클로로포름과 같은 용매 중에서 0 내지 130 ℃ 범위의 적합한 온도에서 보통 대기하에 수소화나트륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기와 반응시킨 후에, 화학식 II의 화합물 (여기서, R2, X, Y 및 n은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같고, L은 이탈기, 바람직하게는 브로마이드 또는 메실기를 나타냄)와 첨가 반응시켜 상기한 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0084] 별법으로, Y가 카르보닐기를 나타내는 화학식 I의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 Y가 히드록실기에 의해 치환된 메틸렌기를 나타내는 화학식 I의 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0085] 화학식 II의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0086] 하기 화학식 III의 화합물을 반응식 2에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 2



[0087]

[0088] 이 방법에 따라, R1 및 R5가 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고 R이 알킬기, 예컨대 메틸 또는 에틸인 화학식 IV의 3-케토에스테르를 화학식 V의 화합물과 반응시키며, 여기서 R3, R4, p 및 q는 화학식 I의 화합물에 기재된 바와 같다.

[0089] 반응을 염기, 예컨대 탄산칼륨의 존재하에 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜계 용매 중에서 또는 용매 없이 25 내지 140 ℃ 범위의 적합한 온도에서 일반 대기하에 수행할 수 있다.

[0090] 별법으로, 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.

[0091] 또한, 화학식 III의 화합물 (여기서, R5는 불소 원자를 나타냄)은 문헌[Tetrahedron Letters, Vol. 30, No 45, pp 6113-6116, 1989]에 기재된 방법과 유사하게 수득할 수 있다.

[0092] 화학식 IV의 화합물은 시판되고 있거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

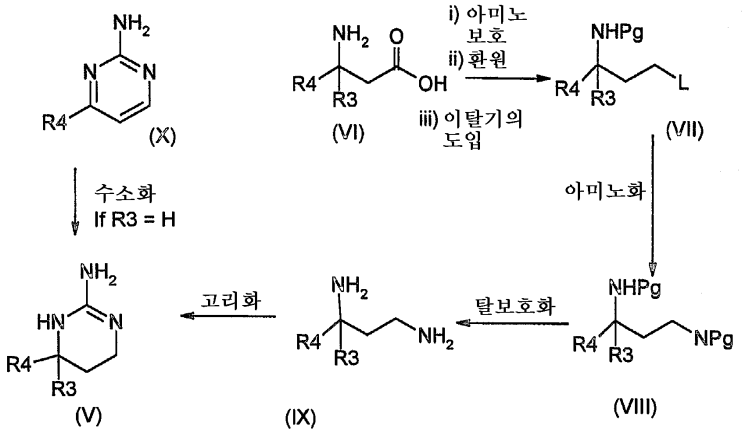
[0093] 예를 들어, 화학식 IV의 화합물 (여기서, R1은 C_{1-4} 알킬기, C_{1-4} 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 피리딘 고리 또는 피리미딘 고리를 나타냄)은 C_{1-4} 알킬기, C_{1-4} 알콕시기 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된 이소니코틴산 또는 피리미딘-카르복실산을 상응하는 말론산 모노에스테르와 각각 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은 당업자에게 널리 공지된 방법을 이용하여, 예를 들어 1,1'-카르보닐비스-1H-이미다졸과 같은 커플링제의 존재하에 테트라히드로푸란과 같은 용매 중에서 20 내지 70 ℃ 범위의 온도에서 수행할 수 있다.

[0094] 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.

[0095] 화학식 V의 화합물은 시판되고 있거나 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0096] 별법으로, p가 2를 나타내고 q가 0를 나타내는 화학식 V의 화합물은 하기 반응식 3에 정의된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 3

[0097] 

[0098] (상기 반응식에서, Pg는 아미노-보호기를 나타내고, L은 이탈기, 바람직하게는 브로마이드 또는 메실기를 나타냄)

[0099] 이 방법에 따라, R4가 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같은 상기 화학식 VI의 화합물은 R3에 따라 상이한 방식을 통해 수득할 수 있다.

[0100] R3이 수소 원자인 화학식 VI의 3-아미노산은 문헌 [Tetrahedron Letters, Vol. 43, No. 11, pp 1977-1981, 2002]에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 합성할 수 있다.

[0101] R3이 C_{1-6} 알킬기인 화학식 VI의 3-아미노산은 문헌 [Journal of Organic Chemistry, Vol. 56, No. 1, pp 4-6, 1991]에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 합성할 수 있다.

[0102] 이 모든 경우에, 아미노-보호기는 필수적이다. 보호화 및 탈보호화 방법의 예는 예를 들어, 문헌 [Protective groups in Organic Synthesis Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)]에 주어진다.

[0103] 이들 방법과 유사한 방법에 의해, 화학식 VII 및 VIII의 화합물은 아미노보호에 의해 수득할 수 있고, 화학식 IX의 화합물은 탈보호에 의해 수득할 수 있다.

[0104] 이어서, 화학식 V의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 고리화에 의해 수득할 수 있다.

[0105] 별법으로, R3이 H를 나타내는 경우에, 화학식 V의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 화학식 X의 화합물의 수소화에 의해 수득할 수 있다.

[0106] 화학식 X의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당업자에게 잘 공지된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[0107] 추가 목적으로서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서의 화학식 III의 화합물에 관한 것이다.

[0108] 본 발명의 화합물은 GSK3β에 대한 억제 활성을 가진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비정상적인 GSK3β 활성에 의해 유발된 질환, 보다 특히 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 예방적 및(또는) 치료적으로 처치할 수 있는 의약의 제조를 위한 활성 성분으로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 파킨슨병, 타우 관련 병증(예를 들어, 전측두 근막 피판 치매, 피질기저핵 변성증, 피크병, 진행성 핵상 마비), 및 혈관성 치매를 비롯한 그밖의 치매; 급성 뇌졸중 및 그밖의 외상성 손상; 뇌혈관 사고 (예를 들어, 연령 관련 황반 변성); 뇌 및 척수

외상; 말초 신경병증; 망막병증 및 녹내장; 및 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-유발 종양과 같은 암의 예방적 및(또는) 치료적 처치용 의약을 제조하기 위한 활성 성분으로서도 유용하다.

[0109] 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 포유동물 유기체에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, GSK3β의 비정상적인 활성에 의해 유발된 신경퇴행성 질환 및 상기한 질환들의 치료 방법에 관한 것이다.

[0110] 본 발명의 의약의 활성 성분으로서, 상기한 화학식 I의 화합물 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염, 및 그들의 용매화물 및 그들의 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 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 상기 제약 조성물에 상기한 질환의 치료를 위한 다른 의약의 활성 성분을 보충할 수 있다. 제약 조성물의 유형은 특별히 제한되지 않으며, 조성물은 경구 또는 비경구 투여를 위한 임의의 제제로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 과립제, 미세 과립제, 산제, 경질 캡슐제, 연질 캡슐제, 시럽제, 에멀젼제, 현탁액제, 액제 등과 같은 경구 투여를 위한 제약 조성물의 형태로, 또는 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 주사제, 점적 주입제, 경피 제제, 경점막 제제, 점비액, 흡입제, 좌제 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 서방성 방출 제제는 뇌내에 직접적으로 투여될 수 있다.

[0111] 제약 조성물의 제조를 위해 사용되는 제약 첨가제의 유형, 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 혼입할 수 있다.

[0112] 고체 제약 조성물의 제조에 사용되는 부형제의 예로는, 예를 들어 락토스, 수크로스, 전분, 활석, 셀룰로오스, 덱스트린, 카올린, 탄산칼슘 등을 들 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 조성물의 제조를 위하여, 물 또는 식물성 오일과 같은 통상적인 불활성 희석제를 사용할 수 있다. 액체 조성물은 불활성 희석제 이외에, 습윤제, 현탁 보조제, 감미제, 방향제, 착색제 및 방부제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은 젤라틴과 같은 흡수성 물질로 만들어진 캡슐에 충전될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물, 예를 들어 주사제, 좌제의 제조에 사용되는 용매 또는 현탁 매질의 예에는 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 에틸 올레에이트, 레시틴 등이 포함된다. 좌제에 사용되는 염기 물질의 예로는 카카오 버터, 에멀젼화된 카카오 버터, 라우르산 지질, 위텝솔을 들 수 있다.

[0113] 본 발명의 의약의 투여량 및 회수는 특별하게 제한되지 않으며, 예방적 및(또는) 치료적 처치 목적, 질환의 유형, 환자의 체중 또는 연령, 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 한 번 또는 부분으로 나누어 여러 번, 또는 며칠에 한 번 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.

[0114] **화학적 실시예**

[0115] 본 발명은 하기의 일반적인 실시예를 참고로 더욱 구체적으로 설명될 것이지만, 본 발명의 범위는 이러한 실시예에 의해 제한되지는 않는다.

[0116] 실시예 1 (표 1의 화합물 번호 1)

[0117] 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1)

[0118] 1.1 6-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 히드로클로라이드 (1:2)

[0119] 이소프로판올 5 ml 중의 4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아민 10 g (45.11 mmol) 및 활성 탄소상 10 중량% 팔라듐 0.065 g의 용액에 이소프로판올 (5-6 N) 중의 염산 용액 45 ml를 첨가하였다. 수소 흡입이 중지될 때까지 혼합물을 40 ℃에서 4 기압의 수소 압력 하에 진탕하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 이소프로판올로

세척하였다. 여액을 증발 건조시켜 순수한 생성물 12.14 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[0120] 융점: 138-140 ℃.

[0121] 1.2 2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0122] 에탄올 50 ml 중의 에틸 3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트 5.62 g (29.09 mmol), 6-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라히드로-2-피리미딘아민 히드로클로라이드 (1:2) 7 g (29.09 mmol) 및 탄산칼륨 10.05 g (72.72 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 12 시간 동안 가열하였다. 냉각 용액을 증발시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 처리하고, 침전물을 여과하여 생성물 4.82 g을 황색 분말로서 수득하였다.

[0123] 융점: 302-304 ℃.

[0124] 1.3 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1).

[0125] 무수 디메틸포름아미드 10 ml 중의 2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.45 g (1.52 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 현탁액) 0.079 g (1.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40 ℃에서 15 분 동안 교반하고, 0 ℃에서 냉각시켰다. 이어서, 2-브로모-1-페닐-에타논 0.363 g (1.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 디클로로메탄/메탄올/암모니아 (95/5/0.5)의 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 유리 염기를 수득하고, 이를 통상의 방식으로 히드로클로라이드 염으로 변환시켜 생성물 0.358 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[0126] **융점 : 247-249°C**
RMN ^{1}H (200 MHz ; DMSO-d^6) : δ 8.7 (d, 2H) ; 8.21 (m, 4H) ; 7.7 (m, 3H) ; 6.8 (s, 1H) ; 5.8 (d, 1H) ; 4.95 (d, 1H) ; 4.85 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 3.5 (m, 1H) ; 2.7-2.2 (m, 2H).

[0127] 실시예 2 (표 1의 화합물 번호 2)

[0128] 9-[(2S)-2-히드록시-2-페닐-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1)

[0129] 실시예 1에 기재된 방법의 제1 및 제2 단계와 동일하였다.

[0130] 제3 단계를 하기와 같이 상술할 수 있다:

[0131] 무수 디메틸포름아미드 8 ml 중의 2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 0.4 g (1.35 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 현탁액) 0.12 g (2.97 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, (1-S)-2-클로로-1-페닐 에탄올 0.28 g (1.76 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염화나트륨의 포화 수용액으로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 에틸 디클로로메탄/메탄올 (100/0 내지 95/5)의 혼합물로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물을 유리 염기 형태로 유도하였다. 이 염기를 그의 히드로클로라이드 염으로 변환시켜 순수한 생성물 0.10 g을 수득하였다.

[0132] **융점 : 220-222°C**
RMN ^{1}H (200 MHz ; DMSO-d^6) : δ 8.9 (d, 2H) ; 8.4 (d, 2H) ; 7.6-7.2 (m, 5H) ; 6.8 (s, 1H) ; 5.2-4.7 (m, 2H) ; 4.6-4.1 (m, 2H) ; 3.6-3.2 (m, 2H) ; 2.5-2.3 (m, 1H) ; 1.9-1.6 (m, 1H).

[0133] 실시예 3 (표 1의 화합물 번호 3)

[0134] 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-옥소-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1)

[0135] 제3 단계에서 2-브로모-1-페닐-에타논을 2-브로모-1-[(3-브로모)-페닐]-에타논으로 대체하는 것을 제외하고는 생성물을 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 방법에 의해 수득하였다.

[0136] 융점 : 292-294°C
RMN ^{1}H (200 MHz ; DMSO-d^6) : δ 8.7 (d, 2H) ; 8.1 (m, 5H) ; 7.95 (m, 1H) ; 6.75 (s, 1H) ; 5.8 (d, 1H) ; 5.1 (d, 1H) ; 4.8 (m, 1H) ; 4.6 (m, 1H) ; 3.5 (m, 1H) 2.7-2.2 (m, 2H).

[0137] 실시예 4 (표 1의 화합물 번호 4)

[0138] 9-[2-(3-브로모-페닐)-2-히드록시-에틸]-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0139] 제3 단계에서 (1-S)-2-클로로-1-페닐 에탄올을 2-클로로-1-[(3-브로모)-페닐]에탄올로 대체하는 것을 제외하고는 생성물을 실시예 2에 기재한 방법과 유사한 방법에 의해 수득하였다.

[0140] 융점 : 113-115°C
RMN ^{1}H (200 MHz ; CDCl$_3$) : δ 8.9 (d, 2H) ; 8.4 (d, 2H) ; 7.6-7.2 (m, 5H) ; 6.5 (s, 1H) ; 5.3 (m, 1H) ; 5.0 (m, 1H); 4.5 (m, 1H) ; 3.9 (m, 1H) ; 3.5 (m, 2H) ; 2.45 (m, 1H); 1.9 (m, 1H).

[0141] 실시예 5 (표 1의 화합물 번호 5)

[0142] 9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0143] 제2 단계에서 에틸-3-(피리딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트를 에틸-3-(피리미딘-4-일)-3-옥소프로피오네이트로 대체하는 것을 제외하고는 생성물을 실시예 1에 기재한 방법과 유사한 방법에 의해 수득하였다.

[0144] 융점 : 247-249°C
RMN ^{1}H (200 MHz ; CDCl$_3$) : δ 9.3 (s, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H); 7.8-7.4 (m, 4H) ; 7.1 (s, 1H) ; 6.1 (d, 1H) ; 4.9-4.7 (m, 1H); 4.5 (d, 1H) ; 4.2 (m, 1H) ; 3.8-3.6 (m, 1H) ; 2.5 (m, 2H).

[0145] 실시예 6 (표 1의 화합물 번호 6)

[0146] (-)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1).

[0147] 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (화합물 번호 1) 4.0 g (9.6 mmol)을 n-헵탄/이소프로판올 (80/20)로 용리하는 키랄 분취 HPLC (CHIRALPAK AD)에 의해 분리하여 순수한 생성물 1.43 g을 유리 염기 형태로 수득하였다. t_R: 20 분. 염기를 그의 히드로클로라이드 염으로 변환시켜 순수한 생성물 1.52 g을 수득하였다.

[0148] 융점 : 233-235°C. $[\alpha]_D^{20}$ = -85.1° (c=0.994, CH$_3$OH).
RMN ^{1}H (200 MHz ; DMSO-d^6) : δ 8.7 (d, 2H) ; 8.21 (m, 4H) ; 7.7 (m, 3H) ; 6.8 (s, 1H) ; 5.8 (d, 1H) ; 4.95 (d, 1H) ; 4.85 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 3.5 (m, 1H) ; 2.7-2.2 (m, 2H).

[0149] 실시예 7 (표 1의 화합물 번호 7)

[0150] (+)-9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 히드로클로라이드 (1:1).

[0151] 9-(2-옥소-2-페닐-에틸)-2-(4-피리디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (화합물 번호 1) 4.0 g (9.6 mmol)을 n-헵탄/이소프로판올 (80/20)로 용리하는 키랄 분취 HPLC (CHIRALPAK AD)에 의해 분리하여 순수한 생성물 1.47 g을 유리 염기 형태로 수득하였다. t_R: 32 분. 염기를 그의 히드로클로라이드 염으로 변환시켜 순수한 생성물 1.56 g을 수득하였다.

[0152] 융점 : 233-235°C. $[\alpha]_D^{20}$ = +86.2° (c=0.994, CH$_3$OH).
RMN ^{1}H (200 MHz ; DMSO-d^6) : δ 8.7 (d, 2H) ; 8.21 (m, 4H) ; 7.7 (m, 3H) ; 6.8 (s, 1H) ; 5.8 (d, 1H) ; 4.95 (d, 1H) ; 4.85 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 3.5 (m, 1H) ; 2.7-2.2 (m, 2H).

[0153] 실시예 8 (표 1의 화합물 번호 8)

[0154] (+)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온

[0155] 9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (화합물 번호 5) 200 mg (0.48 mmol)을 n-헵탄/이소프로판올 (80/20)로 용리하는 키랄 분취 HPLC (CHIRALPAK AD)에 의해 분리하여 순수한 생성물 0.095 g을 유리 염기 형태로 수득하였다. t_R: 17 분.

[0156] 용점 : 234-235. $[\alpha]_D^{20}$ = +107.4° (c=0.445, DMSO).
RMN ^{1}H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ 9.3 (s, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H); 7.8-7.4 (m, 4H) ; 7.1 (s, 1H) ; 6.1 (d, 1H) ; 4.9-4.7 (m, 1H); 4.5 (d, 1H) ; 4.2 (m, 1H) ; 3.8-3.6 (m, 1H) ; 2.5 (m, 2H).

[0157] 실시예 9 (표 1의 화합물 번호 9)

[0158] (-)-9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리디민-4-온

[0159] 9-[2-옥소-2-페닐-에틸]-2-(4-피리미디닐)-8-(트리플루오로메틸)-6,7,8,9-테트라히드로-4H-피리미도[1,2-a]피리미딘-4-온 (화합물 번호 5) 200 mg (0.48 mmol)을 n-헵탄/이소프로판올 (80/20)로 용리하는 키랄 분취 HPLC (CHIRALPAK AD)에 의해 분리하여 순수한 생성물 0.099 g을 유리 염기 형태로 수득하였다. t_R: 30 분.

[0160] 용점 : 237-238. $[\alpha]_D^{20}$ = -110.8° (c=0.445, DMSO).
RMN ^{1}H (200 MHz ; $CDCl_3$) : δ 9.3 (s, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H); 7.8-7.4 (m, 4H) ; 7.1 (s, 1H) ; 6.1 (d, 1H) ; 4.9-4.7 (m, 1H); 4.5 (d, 1H) ; 4.2 (m, 1H) ; 3.8-3.6 (m, 1H) ; 2.5 (m, 2H).

[0161] 본 발명을 예시하는, 상기한 화학식 I의 화합물에 대한 화학적 구조 및 물리적 데이타의 목록을 표 1에 제공한다. 화합물을 실시예의 방법에 따라 제조하였다. 표 1에서, p는 2를 나타내고, q는 0을 나타내고, Ph는 페닐기를 나타내고; (+), (-)는 각각 우선성 및 좌선성 이성질체를 나타내고; (S), (R) 또는 (Rac.)는 "Y" 또는 R4 열에서 탄소 원자의 입체화학을 나타내고; (rac.)는 라세미 혼합물을 의미하고; (R)은 절대 R 배위를 의미하고; (S)는 절대 S 배위를 의미한다.

[0162] <화학식 I>

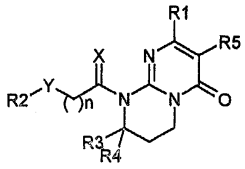
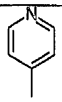
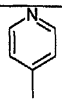
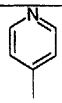
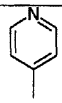
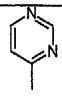
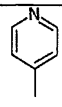
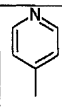
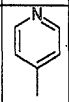
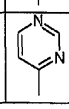
[0163] 

표 1

[0164]

번호	R2	Y	X	R1	R3	R4	R5	n	융점 °C	염
1.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	247-249	(1:1)히드로클로라이드
2.	Ph	CH(OH) (S)	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	220-222	(1:1)히드로클로라이드
3.	3-Br-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	292-294	(1:1)히드로클로라이드
4.	3-Br-Ph	CH(OH) (Rac.)	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	113-115	유리 염기
5.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	247-249	유리 염기
6.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (-)	H	0	233-235	(1:1)히드로클로라이드
7.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (+)	H	0	233-235	(1:1)히드로클로라이드

번호	R2	Y	X	R1	R3	R4	R5	n	융점 °C	염
8.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (+)	H	0	234-235	유리 염기
9.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (-)	H	0	237-238	유리 염기
10.	Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	F	0	241-242	유리 염기
11.	Ph	결합	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	177-179	유리 염기
12.	Ph	결합	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	1	147-149	유리 염기
13.	3-Br-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	236-238	유리 염기
14.	3-F-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	245-247	유리 염기
15.	4-CH_3-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	239-241	유리 염기
16.	4-F-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	253-255	유리 염기
17.	4-CN-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	201-203	유리 염기
18.	4-Ph-Ph	CO	H, H		H	CF_3 (Rac.)	H	0	231-233	유리 염기

[0165]

[0166] **시험 실시예: GSK3β에 대한 본 발명의 의약의 억제 활성:**

[0167] 두가지 상이한 프로토콜을 이용할 수 있다.

[0168] 제1 프로토콜: 7.5 μM 프리포스포릴화 GS1 펩티드 및 10 μM ATP (33P-ATP 300,000 cpm 함유)를 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM $MgCl_2$, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSA 완충액 중에서 GSK3베타의 존재하에 실온에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다 (전체 반응 부피: 100 ㎕).

[0169] 제2 프로토콜: 4.1 μM 프리포스포릴화 GS1 펩티드 및 42 μM ATP (33P-ATP 260,000 cpm 함유)를 80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM 아세트산마그네슘, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-메르캅토에탄올, 0.02% 트윈 (Tween) 20, 10% 글리세롤 완충액 중에서 GSK3베타의 존재하에 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션하였다. 억제제를 DMSO에 용해시켰다 (반응 매질 중 최종 용매 농도, 1%).

[0170] 폴리인산 (85% P_2O_5) 25 g, 85% H_3PO_4 126 ml, 및 총량이 500 ml가 되게 하는 양의 H_2O로 제조되고, 사용 전에 1:100으로 희석된 용액 100 ㎕를 이용하여 반응을 중단시켰다. 이어서, 분취량의 반응 혼합물을 와트만 (Whatman) P81 양이온 교환 여과기에 옮기고, 상기 기재된 용액으로 세정하였다. 혼입된 33P 방사능을 액체 섬광 분광법을 이용하여 측정하였다.

[0171] 포스포릴화 GS-1 펩티드는 NH2-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH의 서열을 가진다.

[0172] 본 발명의 화합물의 GSK3β 억제 활성을 IC_{50}으로 표시하였고, 예시로서 표 1에 있는 화합물의 IC_{50} 범위는 1 나노몰 내지 1 마이크로몰 농도이다.

[0173] 예를 들어, 표 1의 화합물 번호 6의 IC_{50}은 3 nM이다.

[0174] **제제화 예**

[0175] (1) 정제

[0176] 하기 성분들을 통상의 방법으로 혼합하고, 통상적인 장치를 이용하여 압축하였다.

[0177] 실시예 1의 화합물 30 mg

[0178] 결정질 셀룰로오스 60 mg

[0179] 옥수수 전분 100 mg

[0180] 락토스 200 mg

[0181] 스테아르산마그네슘 4 mg

[0182] (2) 연질 캡슐제

[0183] 하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하고, 연질 캡슐에 충전하였다.

[0184] 실시예 1의 화합물 30 mg

[0185] 올리브유 300 mg

[0186] 레시틴 20 mg

[0187] (1) 비경구용 제제

[0188] 하기 성분들을 일반적인 방법으로 혼합하여 1 ml 앰플에 함유된 주사제를 제조하였다.

[0189] 실시예 1의 화합물 3 mg

[0190] 염화나트륨 4 mg

[0191] 주사제용 증류수 1 ml

산업상 이용 가능성

[0192] 본 발명의 화합물은 GSK3β 억제 활성을 가지며, GSK3β의 비정상적인 활성에 의해 유발되는 질환, 특히 신경퇴행성 질환의 예방적 및(또는) 치료적 처치를 위한 의약의 활성 성분으로서 유용하다.