

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶ C07D 239/42 C07D 239/47	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년12월26일 10-0518101 2005년09월23일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1998-0709451	(65) 공개번호	10-2000-0015900
(22) 출원일자	1998년11월23일	(43) 공개일자	2000년03월15일
번역문 제출일자	1998년11월23일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/002454	(87) 국제공개번호	WO 1997/44326
국제출원일자	1997년05월14일	국제공개일자	1997년11월27일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 오스트레일리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 헝가리, 이스라엘, 일본, 대한민국, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 터키, 폴란드, 싱가포르,

EA 유라시아특허 : 러시아,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

(30) 우선권주장	60/018,218	1996년05월23일	미국(US)
	60/040,377	1997년03월10일	미국(US)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자

버거 자콥
미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 힐스 다운 레인 12135

폴리핀 리 알렌
미국 캘리포니아주 94062 우드사이드 스카이라인 불러바드 17659

그린하우스 로버트
미국 캘리포니아주 94560 뉴워크 아뷰 드라이브 7173

제임-피규로아 솔
미국 캘리포니아주 94555 프리몬트 노울슨 테라스4907

류 안조우
미국 캘리포니아주 95051 산타 클라라 마우리시아 애비뉴 3154

밀러 오브리 킨
미국 캘리포니아주 94019 해프 문 베이 시프레스 애비뉴 448

푸트만 데이비드 조오지
미국 캘리포니아주 95070 사라토가 맥과랜드 애비뉴 18693

웨인하트 클라우스 커트

미국 캘리포니아주 94303 팔로 알토 콜로라도 애비뉴 1042

차오 슈-하이

미국 캘리포니아주 서니베일 오시토스 애비뉴 426

(74) 대리인

김영관

이병호

홍동오

심사관 : 장진아

(54) 아릴피리미딘유도체,이의제조방법및이를포함하는약제학적조성물

요약

본 발명은 유용한 약리학적 특성, 특히 선택적인 5HT_{2B}-길항제로서의 용도를 나타내는 피리미딘 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 N-옥사이드, 이의 제조 방법 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 여러가지 질병, 특히 편두통 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 제형 및 치료 방법에 관한 것이다.

명세서

본 발명은 선택적인 5HT_{2B}-길항제로서의 유용성을 포함하는, 유용한 약리학적 특성을 나타내는 아릴 피리미딘 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 N-옥사이드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이의 제형 및 질병 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

혼합된 복합 약리학적 특성을 갖는 신경전달자인 세로토닌은 1948년에 최초로 발견되었으며, 이후 실질적인 연구 과제가 되고 있다. 5-하이드록시 트립타민(5-HT)으로도 불리우는 세로토닌은 별개의 5-HT 수용체상에서 중추적으로 및 말초적으로 모두 작용한다. 현재, 세로토닌 수용체의 서브타입 14개가 인지되어 있으며 7개의 족, 5HT₁ 내지 5-HT₇으로 분류되어 있다. 5-HT₂ 족내에는, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C} 서브타입이 존재하는 것으로 공지되어 있다. 이들 서브타입은 서열 상동성을 공유하며 광범위한 리간드에 대한 이들의 특이성에 있어서 유사성을 나타낸다. 5-HT 수용체의 명명법 및 분류에 대해서는 다음 문헌을 참고한다[참조: Martin and Humphrey, Neuropharm., 33, 261-273 (1994) 및 Hoyer et al., Pharm. Rev., 46, 157-203 (1994)].

모크로츠(Mokrosz) 등은 모델 1-(2-피리미디닐)피페라진 유도체의 5-HT_{1A} 및 5-HT_{2A} 수용체 친화성을 측정했다[참조: Mokrosz, J. L., et al., Pharmazie, (1994), 49, 801-810].

초기에 5-HT_{2F} 또는 세로토닌-유사 수용체로 명명되었던 5-HT_{2B} 수용체가 먼저 래트 분리된 위치에서 특성화되었다 [참조: Clineschmidt et al. (1985), J. Pharmacol. Exp. Ther., 235, 696-708; Cohen and Wittenauer, (1987), J. Cardiovasc. Pharmacol., 10, 176-181].

5-HT_{1C} 서브타입으로 먼저 특성화되고[참조: Pazos et al. (1984), Eur. J. Pharmacol., 106, 539-546] 및 이어서 5-HT₂ 수용체족에 속하는 것으로 인지된 [참조: Pritchett et al. (1988), EMBO J., 7, 4135-4140] 5-HT_{2C} 수용체는 사람의 뇌에 광범위하게 분포되어 있다[참조: Pazos et al. (1987), Neuroscience, 21, 97-122]. 최근의 증거는 불안증(예, 범불안장애, 공황장애 및 강박장애), 알콜중독 및 기타 약물 남용 중독, 우울증, 편두통, 수면장애, 식이장애(예, 신경성 식욕부진) 및 지속발기증 치료에 있어서 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 강력하게 입증하고 있다[참조: Kennett (1993), Curr. Opin. Invest. Drugs, 2, 317-362]. 5-HT_{2C} 및 5-HT_{2B} 수용체에서 리간드 상호반응의 약리학에서의 유사성 때문에, 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대해 제안된 바 있는 수많은 치료 표적이 또한 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적이기도 하다. 특히, 수가지 임상적 관찰은, 5-HT의 혈장중으로의 이동이 편두통 유발 인자일 수 있다는 점에서 편두통의

예방에 있어서 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 제시하고 있다. 또한, 비-선택적 5-HT_{2B} 수용체 효능제는 민감한 사람에 있어서 편두통 공격을 일으키고, 비-선택적 5-HT_{2B} 수용체 길항제는 편두통 발병을 방지하는데 효과적이다 [참조: Kalkman (1994), Life Science, 54, 641-644].

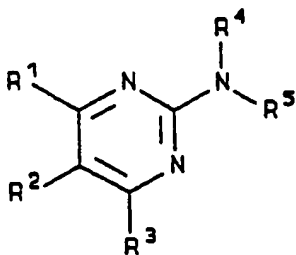
따라서, 선택적인 5-HT_{2B} 수용체 길항제가 효과적으로 신속하게 부작용없이 집합적으로 명백한 치료 잇점을 제공하는 것이 자명하다. 또한, 상기와 같은 약제는 고혈압의 치료에 유용할 것으로 기대된다 [참조: Watts et al., J. Pharm. Exp. Ther., 277, 1056-1059 (1995)].

수많은 아릴 치환된 피리미딘 화합물이 화학 및 특허 문헌에 예시되어 있다. 예를 들면, 문헌 [참조: Budesinsky et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., 26, 2865-2870 (1961)]에는 항균 화합물의 제조에 유용한 중간체로서 2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘이 기술되어 있다.

이들 화합물의 추가의 예가 문헌 [참조: WO-A-8500603, WO-A-8500604, WO-A-8604583, WO-A-8907599, WO-A-8911279, US-A-3965101, DE-A-1921049, DE-A-3029871, DE-A-2750288, DE-A-4237768, WO-A-9632384, EP-A-0459830, DE-A-2255525 및 EP-A-0114770]에 기술되어 있다. 또한, WO-A-9630400에는 CRF 수용체 길항제인 피리미딘 유도체가 기술되어 있다. 다른 피리미딘 유도체가 다음 문헌에 기술되어 있다 [참조: Mariella et al., J. Org. Chem., 25, 647-648 (1960); Zagulyaeva et al., Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser, Khim. Nauk, 4, 27-31 (1990); Essawy et al., Egypt. J. Chem., 37(4), 423-31 (1994); 미국 특허 제4,543,248호, 제4,619,933호, 제4,665,077호, 제5,002,951호, 제5,147,876호 및 제5,223,505호, 및 유럽특허공보 EP 459 830; EP-A-0210044; A-0521471].

본 발명의 양태중 하나는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 N-옥사이드에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기식에서,

R¹은 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬 저급 알킬, 알케닐, 저급 티오알콕시, 할로, 플루오로알킬, 임의로 치환된 페닐 저급 알킬, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁸, 또는 -O(CH₂)_nR⁹(여기서, n은 1, 2 또는 3이고, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R⁸은 수소 저급 알킬이고, R⁹는 수소, 저급 알킬, 하이드록시, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알콕시이다)이고;

R²는 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로 또는 저급 플루오로알킬이고;

R³은 피리딜, 티에닐 또는 푸라닐 이외의 임의로 치환된 아릴이고;

R⁴는 수소, 저급 알킬, 임의로 치환된 페닐 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 아실, -(CH₂)_mNR⁶R⁷(여기서, m은 1 내지 6의 정수이고; R⁶ 및 R⁷은 수소 또는 저급 알킬이다)이고;

R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고;

- 단, (i) R³이 나프틸, 인돌-1-일, 2,3-디하이드로인돌-1-일이고, R², R⁴ 및 R⁵가 모두 수소인 경우, R¹은 메틸이 아니고;
- (ii) R³이 페닐 또는 나프틸인 경우, R¹은 -NR⁶R⁷이 아니고;
- (iii) R³이 페닐인 경우, R²는 저급 알콕시가 아니고 R¹ 및 R²는 할로가 아니고;
- (iv) R³이 페닐이고, R¹이 수소인 경우, R²는 메틸이 아니고;
- (v) R³이 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐인 경우, R⁴ 및 R⁵는 수소이다.

다른 양태로, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드를, 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와의 혼합물로 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

또 다른 양태로, 본 발명은 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드를 투여함으로써 5HT_{2B} 길항제로 처리함으로써 완화될 수 있는 질병 상태를 갖는 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

5HT_{2B} 길항제로 처리함으로써 완화될 수 있는 질병 상태의 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드의 용도가 또한 본 발명의 대상이다.

본 발명의 명세서를 통하여 다음과 같은 정의가 사용된다:

"알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 3급-부틸, n-헥실, n-옥틸, n-도데실 등과 같은, 탄소수 1 내지 12의 측쇄 또는 직쇄 포화 탄화수소 쇄를 의미한다.

"알케닐"은 탄소수 1 내지 12의 불포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 상기 정의는 또한 비닐, 프로프-2-에닐, 펜트-3-에닐, 헥스-5-에닐, 옥트-2-에닐 등을 의미한다.

"사이클로알킬"은 불포화 그룹을 함유하지 않으며 탄소수가 3 내지 8인 1가 포화 카보사이클릭 라디칼을 의미하는 것으로, 예를 들면, 사이클로프로필, 2-메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 3-에틸사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸이 있다.

"저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 측쇄 또는 직쇄 포화 탄화수소 쇄를 의미하는 것으로, 달리 명시하지 않는 한, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 3급-부틸, 부틸, n-헥실 등이 있다.

"저급 알케닐"은 탄소수 1 내지 6의 불포화 1가 탄화수소 쇄를 의미한다. 상기 용어는 또한 비닐, 프로프-2-에닐, 펜트-3-에닐, 및 헥스-5-에닐과 같은 라디칼을 예로 들 수 있다.

명세서에 정의되는 바와 같은 "사이클로알킬 저급 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼에 부착된 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬을 의미하는 것으로, 예를 들면, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필프로필, 사이클로부틸메틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸, 사이클로옥틸메틸 등이 있다.

"페닐 저급 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 라디칼에 부착된 페닐을 의미하는 것으로, 예를 들면 페닐메틸(벤질), 페닐에틸, 페닐프로필 등이 있다.

"플루오로알킬"은 임의의 위치에서 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬을 의미하는 것으로, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1,1-트리플루오로-n-프로필, 1-플루오로-n-부틸, 1,2-디플루오로-3-메틸펜탄, 1-플루오로-옥탄 등이 있다.

"저급 플루오로알킬"은 임의의 위치에서 1 내지 5개의 불소 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬을 의미하는 것으로, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1,1-트리플루오로-n-프로필, 1-플루오로-n-부틸, 1,2-디플루오로-3-메틸펜탄 등이 있다.

"아실"은 -C(O)R' 그룹을 의미하는 것으로, 여기서 R'는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬이다.

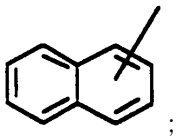
"저급 알콕시"는 -O-R' 그룹을 의미하는 것으로, 여기서 R'는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬이다. 마찬가지로, "저급 티오알콕시"는 -S-R' 그룹을 나타내는 것이다.

"하이드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 하이드록시 그룹으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미하는 것으로, 예를 들면 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1,2-디하이드록시에틸, 1-하이드록시이소프로필, 2-하이드록시이소프로필, 1,2-디하이드록시이소프로필, 1-하이드록시부틸, 1,3-디하이드록시부틸 등이 있다. 유사하게, "하이드록시 저급 알킬"은 1, 2, 또는 3개의 하이드록시 그룹으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬 그룹을 의미한다.

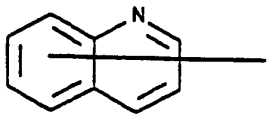
"할로"는 달리 명시하지 않는 한, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 나타낸다.

"임의의" 또는 "임의로"는 이후 기술되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하는 것이며, 상기 기재는 상기 사건 또는 상황이 발생한 경우와 발생하지 않은 경우를 포함한다. 예를 들면, "임의로 치환된 페닐" 또는 "임의로 치환된 아릴"은 페닐 또는 아릴이 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 니트로, 저급 플루오로알킬 및 할로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하며, 비치환된 페닐 및 비치환된 아릴 및 일, 이 또는 삼치환된, 모든 가능한 이성체 페닐 및 아릴 라디칼을 포함한다.

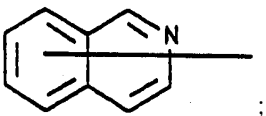
본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 모노사이클릭 방향족 환, 또는 환중 1개 이상이 방향족인 9 내지 14원 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미하는 것으로, 카보사이클, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 1 또는 2 개 갖는 헤테로사이클을 포함한다. 아릴 그룹의 예로는, 비제한적으로, 페닐, 티오펜, 나프탈렌, 안트라센, 페난트렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 1H-벤조[b]아제핀, 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀, 2H-벤조[1,4]옥사진, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진, 1H,3H-벤조[de]이소크로멘, 6,7,8,9-테트라하이드로-5-옥사-9-벤조사이클로헵탄, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥산 등이 있다. 더욱 상세하게, 상기 용어 아릴은 하기 화학식의 구조, 예를 들면, 나프트-1-일 및 나프트-2-일, 및 이의 유도체:



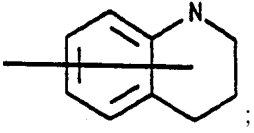
하기 화학식의 구조, 예를 들면, 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-8-일 등, 및 이의 유도체:



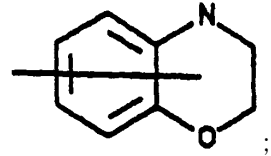
하기 화학식의 구조, 예를 들면, 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-8-일 등, 및 이의 유도체:



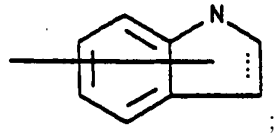
하기 화학식의 구조, 예를 들면, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-5-일, 및 이의 유도체:



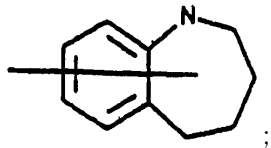
하기 화학식의 구조, 예를 들면, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-1-일, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-5-일, 및 이의 유도체:



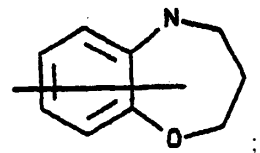
하기 화학식의 구조(여기서, 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다), 예를 들면, 인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2,3-디하이드로인돌-1-일, 및 이의 유도체:



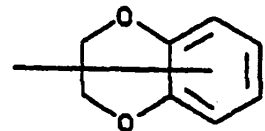
하기 화학식의 구조, 예를 들면, 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]아제핀, 및 이의 유도체:



하기 화학식의 구조, 예를 들면, 7,8-디하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-9-일, 7,8-디하이드로-6H-5-옥사-9-아자-벤조사이클로헵텐-4-일, 및 이의 유도체:



하기 화학식의 구조, 예를 들면, 벤조-1,4-디옥산, 및 이의 유도체:



용어 "불활성 유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 이들과 관련하여 기술되는 반응 조건하에서 불활성인 용매를 의미하는 것으로, 예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란("THF"), 디메틸포름아미드("DMF"), 클로로포름("CHCl₃"), 메틸렌 클로라이드(또는 디클로로메탄 또는 "CH₂Cl₂"), 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸에틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 3급-부탄올, 디옥산, 피리딘 등이 있다. 달리 반대로 명시하지 않는 한, 본 발명의 반응에서 사용되는 용매는 불활성 용매이다.

"약제학적으로 허용되는 산부가염"은 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 보유하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못한 것이 아닌, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성된 염을 의미한다.

"N-옥사이드"는 피리미딘 질소 원자중 하나에서 형성된 안정한 아민 옥사이드를 의미한다.

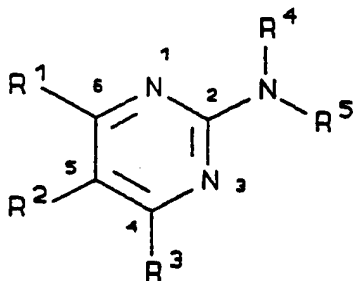
본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료"는 포유동물, 특히 사람에서의 질병의 치료를 포함하며,

- (i) 질병에 걸리기 쉬울수 있지만 아직 질병에 걸린 것으로 진단되지 않는 개체에서의 질병 발생의 예방;
- (ii) 질병의 억제, 즉 질병의 발달을 저지함; 또는
- (iii) 질병의 완화, 즉, 질병의 경감을 일으키는 것을 포함한다.

용어 "치료학적 유효량"이란 상기와 같은 처리를 필요로 하는 포유동물에게 투여시, 상기 정의된 바와 같은, 치료를 수행하기에 충분한 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다. 치료학적 유효량은 치료할 개체 및 질병 상태, 질병의 중증도 및 투여 방법에 따라서 변화되며, 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "5HT_{2B} 길항제를 사용한 치료에 의해 완화될 수 있는 질병 상태"는 일반적으로 5HT_{2B} 수용체에 대한 친화성을 갖는 화합물로 유용하게 치료될 수 있는 당해 분야에 일반적으로 인식되어 있는 모든 질병 상태, 및 본 발명의 특정 화합물인 화학식 I의 화합물에 의해 유용하게 치료되는 것으로 밝혀진 질병 상태를 포괄하는 것이다. 상기와 같은 질병 상태로는, 비제한적으로, 불안증(예, 범불안장애, 공황장애 및 강박장애), 알콜중독 및 기타 약물 남용 중독, 우울증, 편두통, 고혈압, 수면장애, 식이장애(예, 신경성 식욕부진) 및 지속발기증이 있다.

하기 설명되는 화학식 I의 화합물은 표시된 넘버링 시스템을 사용하여 명명된다:



R¹이 이소프로필이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이고, R³이 1-나프틸인 화학식 I의 화합물은 2-아미노-6-이소프로필-4-(나프트-1-일)-피리미딘으로 명명된다.

R¹이 이소프로필이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이고, R³이 1H-인돌-4-일인 화학식 I의 화합물은 2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-이소프로필피리미딘으로 명명된다.

R¹이 메틸이고, R² 및 R⁴가 수소이고, R⁵가 메틸이고, R³이 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일인 화학식 I의 화합물은 6-메틸-2-(메틸아미노)-4-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일)-피리미딘으로 명명된다.

R¹이 클로로이고, R²가 메틸이고, R⁴ 및 R⁵가 수소이고, R³이 4-메톡시페닐인 화학식 I의 화합물의 1-N-옥사이드는 2-아미노-6-클로로-4-(4-메톡시페닐)-5-메틸-피리미딘-1-N-옥사이드로 명명된다.

본 발명의 화합물 족 중에서, 바람직한 부류중 하나는 R⁴ 및 R⁵가 수소 또는 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이다. 상기 부류 내에서 바람직한 그룹은 R¹이 저급 알킬, 플루오로알킬 또는 하이드록시알킬이고 R³이 임의로 치환된 아릴, 특히 R³이 임의로 치환된 1-나프틸 또는 인돌-4-일인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드이다.

특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

2-아미노-4-(2-메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-1-N-옥사이드;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메틸프로필)-피리미딘;

2-아미노-6-(3급-부틸)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘;

2-아미노-4-(2-메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘;

2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-메틸피리미딘;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘; 및

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-피리미딘;

2-아미노-4-(4,6-디플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘;

2-메틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-피리미딘 및

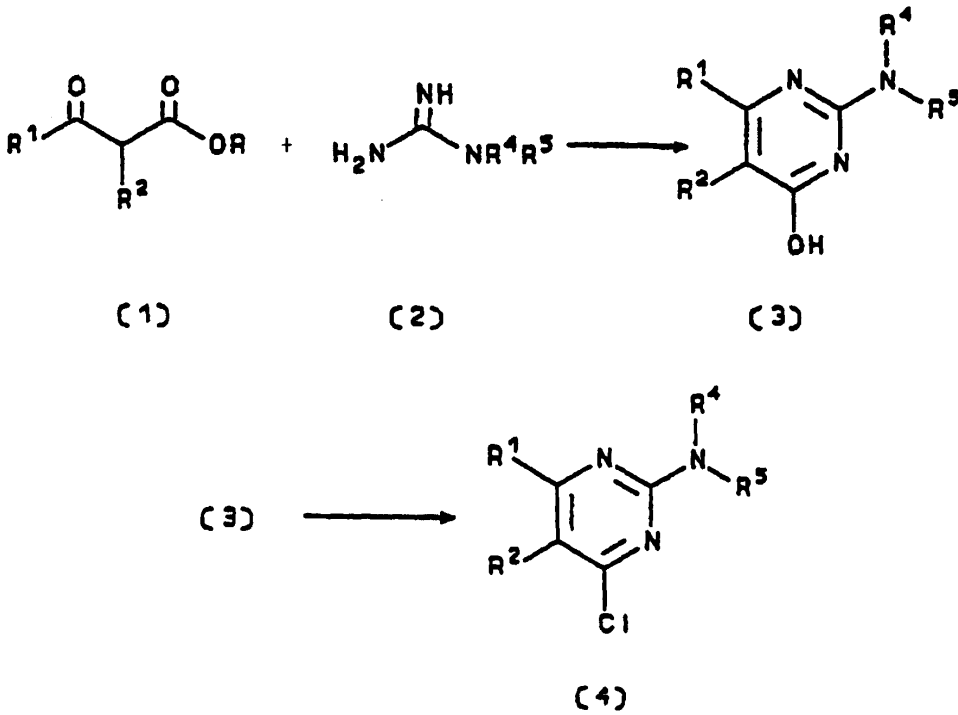
2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메틸프로필)-피리미딘.

추가로 바람직한 본 발명의 화합물의 그룹은 R⁴ 및 R⁵가 수소 또는 저급 알킬이고, R¹이 저급 알킬이고 R³이 임의로 치환된 인돌인 화학식 I의 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-메틸피리미딘 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드이다.

화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여 다음 방법을 사용할 수 있다:

이러한 방법중 하나는 화합물(4)의 중간체로 개시하며, 이의 제조 방법은 하기 반응식 1로 나타낸다.

[반응식 1]



여기서, R은 저급 알킬이고, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같으며, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

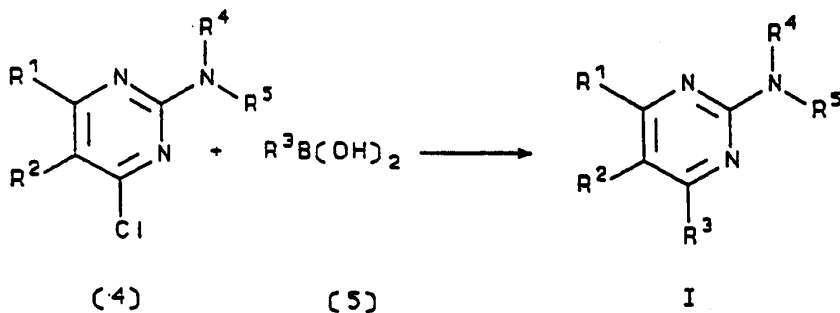
화합물(1)의 출발 케토에스테르는 상업적으로, 예를 들면 알드리히 케미칼 캄파니 인코포레이티드(Aldrich Chemical Co., Inc.)로부터 입수할 수 있거나, 당해 분야에 숙지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 화합물(2)은 상업적으로 입수가능하거나 당해 분야에 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

화합물(3)을 제조하기 위해서는, 화합물(1)의 케토에스테르를 과량의 화합물(2)의 구아니딘 유도체로 양성자성 용매, 바람직하게는 에탄올중에, 환류 온도에서 약 6 내지 24시간 동안, 바람직하게는 약 16시간 동안 처리한다. 화합물(3)의 생성물, 2-아미노-4-하이드록시피리미딘 유도체는 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 다음 단계에서 추가 정제없이 반응시킨다.

화합물(3)의 2-아미노-4-하이드록시피리미딘 유도체는 화합물(3)을 염소화제, 바람직하게는 옥시염화인과, 바람직하게는 용매의 부재하에서 반응시켜 상응하는 화합물(4)의 4-클로로 화합물로 전환시킨다. 상기 반응은 환류 온도에서 약 30분 내지 8시간, 바람직하게는 약 2시간 동안 수행한다. 화합물(4)의 생성물, 2-아미노-4-클로로피리미딘 유도체는 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 추가 반응전에 재결정화시킨다.

화합물(4)를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 방법중 하나를 하기 반응식 2로 나타낸다.

[반응식 2]

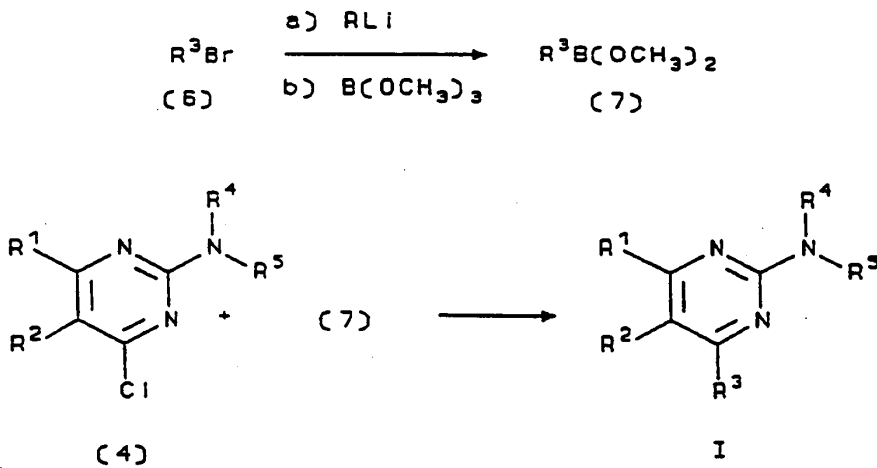


여기서, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

화합물(4)의 2-아미노-4-클로로피리미딘 유도체를 화합물(5)의 붕산 유도체와, 팔라듐 촉매, 바람직하게는 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀, 및 무기 염기, 바람직하게는 탄산나트륨을 함유하는, 수성 용매, 바람직하게는 에탄올, 물 및 디메톡시에탄의 혼합물중에서 반응시킨다. 상기 반응은 용매의 환류 온도, 바람직하게는 약 80 내지 90°C에서, 약 5 내지 30시간, 바람직하게는 약 14시간 동안 수행하는 것이 바람직하다. 화학식 I의 생성물을 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 재결정화에 의해 정제한다.

화합물(4)를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 다른 방법을 하기 반응식 3으로 나타낸다.

[반응식 3]

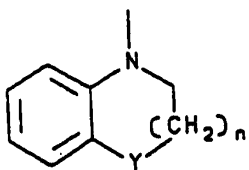


여기서, R은 저급 알킬이고, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대하여 정의된 바와 같으며, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

화합물(6)의 브로모아릴 유도체를 강염기, 예를 들면 저급 알킬 리튬, 바람직하게는 n-부틸 리튬과 반응시킨다. 상기 반응은 에테르성 용매(예를 들면, 디에틸 에테르, 디메톡시에탄, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란, 바람직하게는 테트라하이드로푸란)중에, 약 -50 내지 -150°C, 바람직하게는 약 -95°C에서 약 5 내지 30분 동안 수행하고, 이후 약 1당량의 트리알콕시보란, 바람직하게는 트리메톡시보란을 가한 다음, 혼합물을 실온으로 가온한다. 화합물(7)의 생성물, 디메톡시보란 복합체를 용매를 제거함으로써 분리시키고, 다음 반응에 추가 정제없이 사용한다.

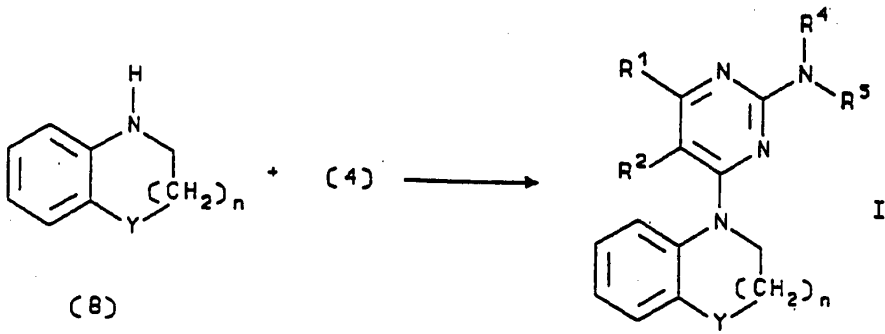
화합물(4)의 2-아미노-4-클로로피리미딘 유도체를 상기 수득한 화합물(7)의 붕소 착화합물과 팔라듐 촉매, 바람직하게는 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀, 및 무기 염기 수용액, 바람직하게는 탄산나트륨/물을 함유하는, 불활성 용매, 바람직하게는 비양성자성 용매, 가장 바람직하게는 톨루엔중에서 반응시킨다. 상기 반응은 용매의 환류 온도, 바람직하게는 약 80 내지 90°C에서, 예를 들면 약 10분 내지 10시간 동안, 바람직하게는 약 1시간 동안 수행한다. 화학식 I의 생성물을 분리시키고 통상적인 방법으로, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

화합물(4)를 R³이 피리미딘 핵에 대한 부착점으로서 N을 함유하는 비사이클릭 환 시스템인, 즉 R³이 하기 화학식의 것인 화학식 I의 화합물로 전환시키기 위한 다른 방법을 사용할 수 있다:



여기서, n은 0, 1 또는 2이고, Y는 CH₂, O, S 또는 NH이고, 환은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 상기 방법을 하기 반응식 4로 나타낸다.

[반응식 4]



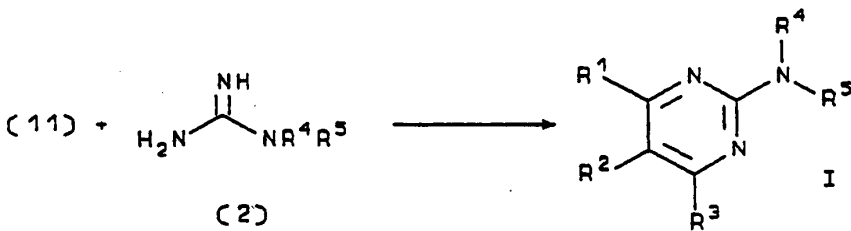
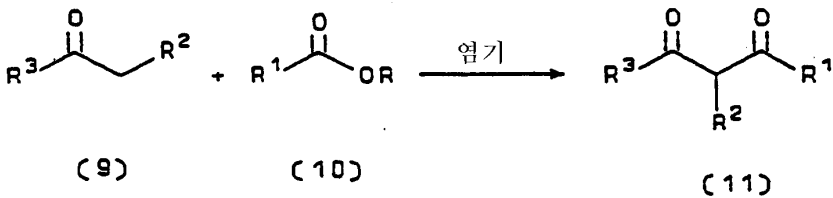
여기서, n은 0, 1 또는 2이고, Y는 CH₂, O, S 또는 NH이고, R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

화합물(4)의 2-아미노-4-클로로피리미딘 유도체를 화합물(8)의 화합물과 용매로서, 물과 강산, 바람직하게는 황산의 혼합물중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 100°C의 온도에서, 약 20분 내지 10시간, 바람직하게는 약 2시간 동안 수행하는 것이 바람직하다. 화학식 I의 생성물을 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 재결정화에 의해 정제한다.

다른 방법으로, 화합물(4) 및 (8)을 극성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드중에서 함께 반응시킨다. 상기 반응은 약 70 내지 90°C의 온도에서, 약 12 내지 72시간 동안, 바람직하게는 약 24시간 동안 수행하는 것이 바람직하다. 화학식 I의 생성물을 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

화학식 I의 화합물은 또한 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이, 화합물(9)의 아실아릴 유도체로부터 출발하여 제조할 수 있다.

[반응식 5]



여기서, R은 저급 알킬이고, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

화합물(9)의 아실 아릴 유도체는 상업적으로, 예를 들면 알드리히 케미칼 캄파니 인코포레이티드로부터 입수할 수 있거나, 당해 분야에 숙지된 방법, 예를 들면, 프리델-크라프트 반응에 따라서 제조할 수 있다. 일반적으로, 화학식 R³H의 아릴 유도체를 카복실산 유도체, 바람직하게는 아세트산 무수물과 루이스산, 예를 들면 염화알루미늄의 존재하에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 -20 내지 20°C, 바람직하게는 0°C에서 약 5분 내지 3시간, 바람직하게는 20 분 동안 수행한다. 화합물(9)의 아실아릴 유도체 생성물을 통상적인 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

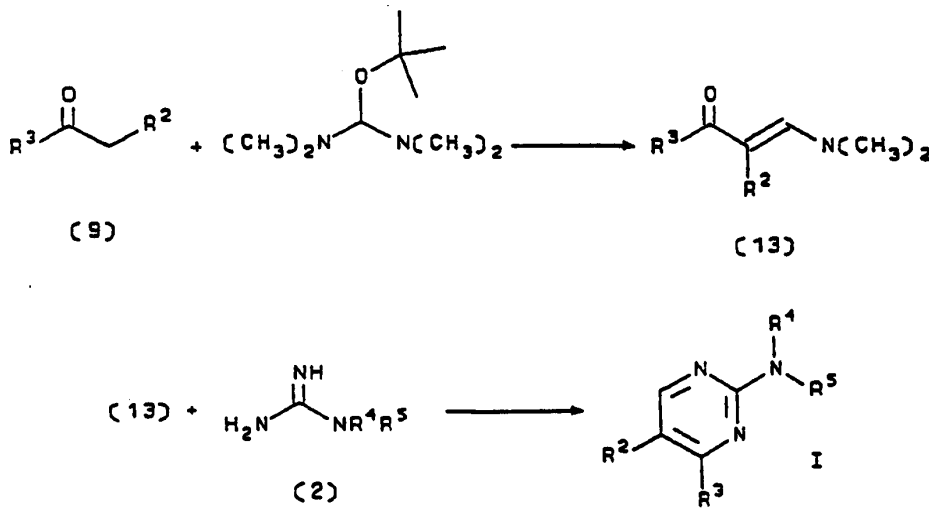
화합물(9)의 아실아릴 유도체를 과량의 화합물(10)의 에스테르와 강염기, 바람직하게는 수소화나트륨의 존재하에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 80℃의 온도에서 화합물(9)가 소모될 때까지 수행하는 것이 바람직하다. 화합물(11)의 디온을 통상의 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

화학식 I의 화합물의 제조

화합물(11)의 디온을 화합물(2)와, 바람직하게는 용매의 부재하에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 100 내지 180℃, 바람직하게는 약 150℃에서, 약 1 내지 10시간, 바람직하게는 약 5시간 동안 수행한다. 화학식 I의 생성물을 통상의 방법으로 분리시키고, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

화합물(9)의 아실아릴 유도체로부터 R¹이 수소인 화학식 I의 화합물의 별도의 제조 방법을 하기 반응식 6에 나타낸다.

[반응식 6]



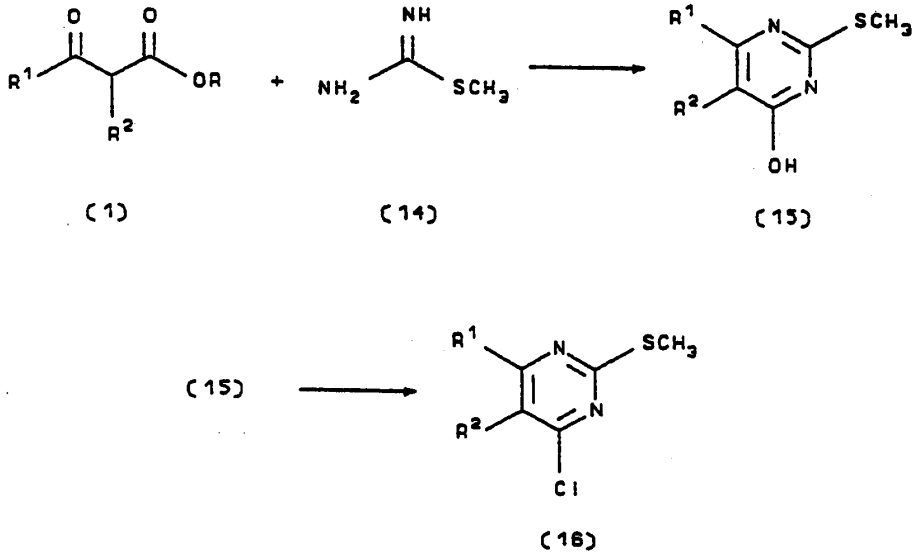
여기서, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

화합물(9)의 아실아릴 유도체를 3급-부틸옥시비스(디메틸아미노)메탄(브레데렉 시약)과 양성자성 용매, 바람직하게는 에탄올중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 80℃의 온도에서, 약 12시간 내지 5일 동안, 바람직하게는 약 2일 동안 바람직하게 수행한다. 화합물(13)을 통상적인 방법으로 분리하여 추가 정제없이 다음 반응에 바람직하게 사용한다.

화합물(13)의 에논을 화합물(2)와, 바람직하게는 용매 부재하에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 100 내지 180℃, 바람직하게는 약 120℃에서, 약 5 내지 24시간, 바람직하게는 약 14시간 동안 수행한다. 화학식 I의 생성물은 통상적인 방법으로 분리하여, 재결정화에 의해 바람직하게 정제한다.

화합물(16)의 중간체로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 다른 방법을 하기 반응식 7에 나타낸다.

[반응식 7]



여기서, R은 저급 알킬이고, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

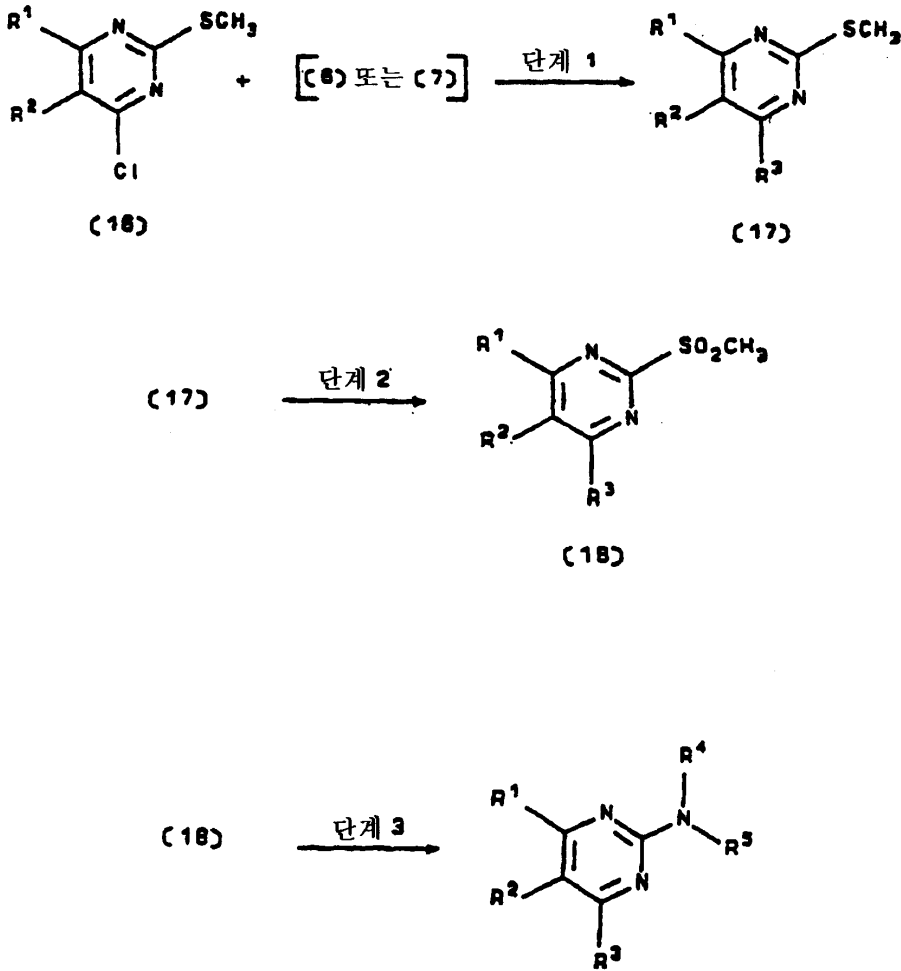
화합물(1)의 출발 케토에스테르는 상업적으로, 예를 들면 알드리히 케미칼 캄파니 인코포레이티드로부터 입수할 수 있거나, 당해 분야에 숙지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 화합물(14)를 상업적으로 입수가 가능하거나 당해 분야에 숙지된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

화합물(15)를 제조하기 위하여, 화합물(1)의 케토에스테르를 화합물(14)의 이소티오우레아 약 2mol당량으로 과량의 무기 염기, 바람직하게는 탄산나트륨을 함유하는 수용액중에서 처리한다. 상기 반응은 약 5 내지 60℃ 범위의 온도, 바람직하게는 약 25℃에서, 약 10 내지 100시간, 바람직하게는 60시간 동안 수행한다. 화합물(15)의 생성물인, 4-하이드록시-2-메틸티오피리미딘 유도체를 통상의 방법으로 분리하고 추가 정제없이 다음 단계에서 바람직하게 반응시킨다.

화합물(15)의 4-하이드록시-2-메틸티오피리미딘 유도체를 반응식 1에서 화합물(4)의 제조에 대해 상기 나타낸 것과 유사한 조건하에서 화합물(16)의 상응하는 4-클로로 화합물로 전환시킨다. 화합물(16)의 생성물인, 4-클로로-2-메틸티오피리미딘 유도체를 통상의 방법으로 분리시킨다.

화합물(16)을 화학식 I의 화합물로 전환시키는 방법 중 하나는 하기 반응식 8로 나타낸다.

[반응식 8]



여기서, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

제1단계로 화합물(17)을 다음과 같이 제조할 수 있다.

무수 에테르성 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란중 화합물(16)의 6-(저급 알킬 또는 저급 알콕시)-2-메틸티오피리미딘 화합물을 과량의 장애 염기, 바람직하게는 리튬 디소프로필 아미드와 무수 에테르성 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란중에 약 -90℃ 내지 10℃ 범위의 온도, 바람직하게는 약 -70℃에서, 약 30분 동안 반응시킨다. 화합물(6)의 브로모아릴 유도체를 과량으로 가하고 반응 혼합물을 주위 온도로 가온한다. 화합물(17)의 생성물인, 2-메틸티오피리미딘 화합물을 분리시키고 통상의 방법, 바람직하게는 크로마토그래피로 정제한다.

다른 방법으로, 반응식 3에 나타난 방법을 사용하여, 화합물(16)을 화합물(7)과 반응시켜 화합물(7)을 수득할 수 있다.

제2단계로, 화합물(18)을 다음과 같이 제조할 수 있다:

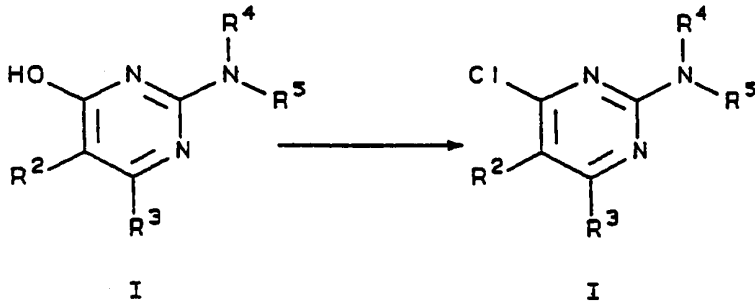
화합물(17)의 2-메틸티오피리미딘 유도체를 약 1 내지 4mol당량, 바람직하게는 약 2mol당량의 강산화제, 예를 들면 메타-클로로퍼벤조산과 반응시킨다. 상기 반응은 약 0 내지 50℃ 범위의 온도, 바람직하게는 약 25℃에서 약 1 내지 30시간 동안, 바람직하게는 약 16시간 동안 불활성 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드 중에서 수행한다. 화합물(18)의 생성물인, 2-메틸설포닐피리미딘 유도체를 통상의 방법으로 분리시킨다.

제3단계로, 화학식 I의 화합물을 다음과 같이 제조한다:

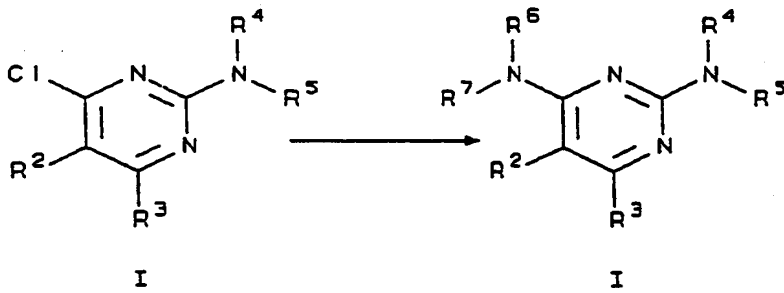
화합물(18)의 2-메틸설포닐피리미딘 유도체를 과량의 1급 또는 2급 아민과 적합한 용매, 예를 들면, 에탄올중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 10 내지 100℃ 범위의 온도, 바람직하게는 45℃에서, 약 1 내지 10시간, 바람직하게는 6시간 동안 수행한다. 생성물인, 화학식 I의 화합물을 통상의 방법으로 분리하여 정제한다.

화학식 I의 화합물의 제조에 대한 상세한 경로를 하기 반응식 9에 나타낸다:

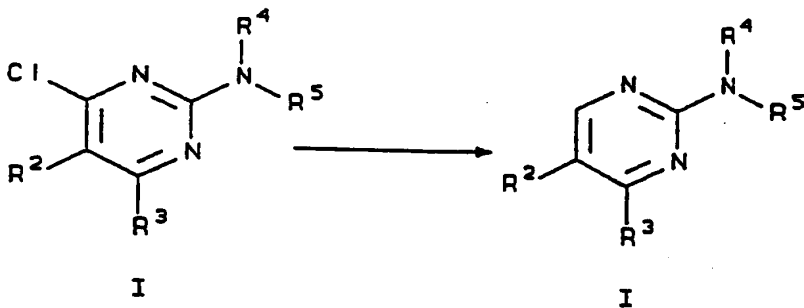
[반응식 9]



(여기서, R¹은 하이드록시이다) (여기서, R¹은 클로로이다)



(여기서, R¹은 클로로이다) (여기서, R¹은 NR⁶R⁷이다)



(여기서, R¹은 클로로이다) (여기서, R¹은 수소이다)

여기서, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물은 R¹이 하이드록시인 화학식 I의 화합물로부터 상기 반응식 1의 단계 2에 나타낸 방법과 동일한 방법으로 제조할 수 있다.

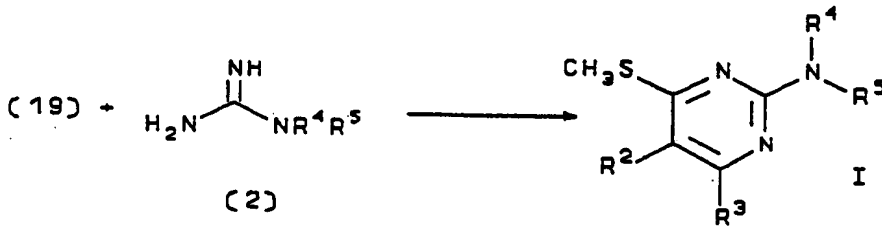
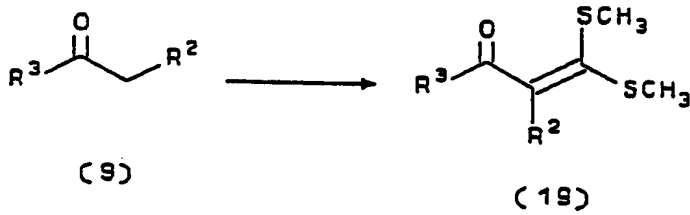
다른 방법으로, R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물은 R¹이 클로로인 화합물(4)(즉, 4,6-디클로로-피리미딘 유도체)로부터 반응식 2 또는 3에 나타낸 방법과 동일한 방법으로 디클로로 유도체를 반응시켜 제조할 수 있다.

R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물을 화학식 R⁶R⁷NH(여기서, R⁶은 수소 또는 저급 알킬이고 R⁷은 저급 알킬이다)의 1급 또는 2급 아민과, 고-비점 양성자성 용매, 바람직하게는 에틸렌 글리콜중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 100℃의 온도에서, 약 12시간 내지 5일 동안, 바람직하게는 약 2일 동안 수행하는 것이 바람직하다. R¹이 -NR⁶R⁷인 화학식 I의 화합물은 통상의 방법으로 분리시킨다.

R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물을 팔라듐 또는 백금 촉매, 바람직하게는 탄소 지지체상의 팔라듐의 존재하에서 수소로 촉매적으로 환원시킨다. 상기 반응은 양성자성 용매, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올중에, 강염기, 바람직하게는 수산화나트륨 수용액의 존재하에서 수행한다. 상기 반응은 약 10 내지 40°C의 온도, 바람직하게는 약 실온에서, 약 1대기압에서 환원이 완결될 때까지 수행하는 것이 바람직하다. R¹이 수소인 화학식 I의 화합물은 통상의 방법으로 분리시킨다.

R¹이 티오알콕시인 화학식 I의 화합물의 제조를 하기 반응식 10에 나타낸다.

[반응식 10]



여기서, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

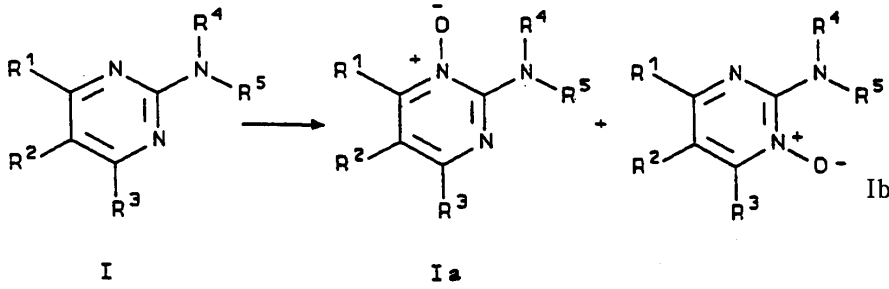
상업적으로, 예를 들면 알드리히 케미칼 캄파니 인코포레이티드로부터 입수 할 수 있거나, 당해 분야에 숙지된 방법에 따라서 제조할 수 있는, 화합물(9)의 아실아릴 유도체를 비양성자성 용매, 예를 들면 디에틸 에테르, 벤젠, 톨루엔, 바람직하게는 디에틸 에테르중에서, 강염기, 바람직하게는 칼륨 3급-부틸옥사이드의 존재하에 약 10 내지 12°C의 온도에서 이황화탄소와 혼합한다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 약 10 내지 12°C로 재냉각시키고, 이때 2mol당량의 메틸요오다이드를 적가한다. 상기 혼합물을 약 10 내지 80°C의 온도, 바람직하게는 약 실온에서, 약 5 내지 24시간, 바람직하게는 약 16시간 동안 유지시킨다. 화합물(19)의 비스-메틸설파닐 화합물을 통상의 방법으로 분리시키고, 결정화에 의해 정제하는 것이 바람직하다.

화합물(19)를 화합물(2)와 강염기, 바람직하게는 수산화나트륨의 존재하에, 극성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드중에서 반응시킨다. 상기 반응은 실온에서 1시간 동안, 이어서 약 100 내지 180°C, 바람직하게는 약 150°C에서, 약 1 내지 10시간, 바람직하게는 약 5시간 동안 수행한다. 화학식 I의 생성물을 통상의 방법으로 분리시키고, 크로마토그래피로 정제하는 것이 바람직하다.

화합물(19)를 화합물(2)와 강염기, 바람직하게는 수산화나트륨의 존재하에, 극성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드중에서 반응시킨다. 상기 반응은 실온에서 약 1시간 동안, 이어서 약 100 내지 180°C, 바람직하게는 약 150°C에서, 약 1 내지 10시간, 바람직하게는 약 5시간 동안 수행한다. 화학식 I의 생성물을 통상의 방법으로 분리시키고, 크로마토그래피로 정제하는 것이 바람직하다.

화학식 I의 화합물의 N-옥사이드의 제조 방법을 하기 반응식 11로 나타낸다.

[반응식 11]



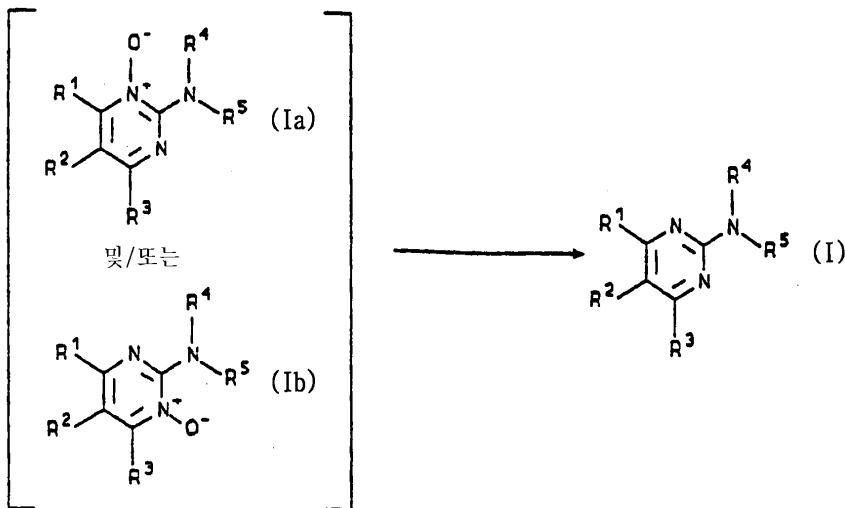
여기서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물을 산화제, 바람직하게는 m-클로로퍼벤조산과 불활성 용매, 바람직하게는 클로로포름 또는 메틸렌 디클로라이드중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 30 내지 60°C의 온도, 바람직하게는 약 40°C에서, 약 10분 내지 2시간, 바람직하게는 약 30분 동안 수행하는 것이 바람직하다. 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드는 통상의 방법으로 분리시킨다.

N-산화 위치는 R¹ 그룹의 입체 장애에 따라서 변화된다. 예를 들면, R¹이 메틸인 경우, N-산화는 거의 대부분 1-위치에서 일어난다(화학식 Ia). 그러나, R¹ 그룹의 크기가 증가함에 따라서, 3-N-옥사이드(화학식 Ib)의 양이 증가하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, R¹이 3급-부틸인 경우, 산화의 대부분이 3-위치로 향한다. N-옥사이드의 혼합물이 수득되는 산화의 경우, 1-N-옥사이드와 3-N-옥사이드를 크로마토그래피로, 또는 적합한 용매, 예를 들면 에탄올/에테르의 혼합물로부터의 선택적인 결정화에 의해 분리할 수 있다.

화학식 I의 N-옥사이드로부터 R¹이 하이드록시알킬 또는 알케닐인 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 하기 반응식 12에 나타낸다.

[반응식 12]



화학식 Ia 및 Ib에서 R¹은 알킬이고, 화학식 I에서 R¹은 하이드록시알킬 또는 알케닐이고, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

R¹이 알킬인 화학식 I의 N-옥사이드를 과량의 카복실산 무수물, 바람직하게는 트리플루오로아세트산 무수물과, 불활성 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 5 내지 60°C, 바람직하게는 약 25°C에서, 약 10 내지 60시간 동안, 바람직하게는 48시간 동안 수행한다. R¹이 6-하이드록시알킬 또는 6-알케닐인 화학식 I의 화합물의 혼합물을 수득하여, 통상의 방법으로, 바람직하게는 크로마토그래피로 분리하고, 단리하고 정제한다.

R^1 , R^2 및 R^3 이 상기 정의된 바와 같고, R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물을 R^4 및 R^5 중 하나 또는 둘다가 수소인 것을 다른 그룹으로 대체시킴으로써 화학식 I의 다른 화합물로 전환시킬 수 있다.

A. 예를 들면, R^4 가 아세틸인 화학식 I의 화합물은 아실화제, 바람직하게는 아세트산 무수물과, 임의로 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에서 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 0 내지 100°C 범위의 온도에서 약 4시간 동안 수행한다. 디아세틸 생성물을 통상의 방법으로 분리시키고, 메탄올과 같은 양성자성 용매중에 용해시켜, 중탄산나트륨으로 약 1 내지 24시간 동안 처리한다. 생성된 화학식 I의 화합물인 모노아세틸 생성물을 통상의 방법으로 분리시켜 정제한다.

B. 예를 들면, R^4 및 R^5 가 메탄설폰닐인 화학식 I의 화합물은 트리에틸 아민과 설폰화제, 바람직하게는 메탄설폰닐 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 디클로로메탄과 같은 불활성 유기 용매중에서 약 0°C의 온도에서 약 5분 내지 3시간, 바람직하게는 30분 동안 수행한다. 생성된 화학식 I의 화합물인 비스-메틸설폰닐 생성물을 통상의 방법으로 분리시켜 정제한다.

C. 예를 들면, R^4 가 메탄설폰닐이고, R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물은 상기 (B)에 기술된 비스-메탄설폰닐 생성물로부터, 염기성 조건, 바람직하게는 수산화나트륨하에서 제조할 수 있다. 상기 반응은 메탄올과 같은 양성자성 유기 용매중에서, 약 실온에서 약 30분 내지 3시간 동안, 바람직하게는 1시간 동안 수행한다. 생성된 화학식 I의 화합물인 모노-메탄설폰닐 생성물을 통상의 방법으로 분리시켜 정제한다.

D. 예를 들면, R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물을 페닐이소시아네이트와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 유기 용매, 바람직하게는 벤젠중에서, 환류 온도에서 약 10 내지 60시간 동안, 바람직하게는 48시간 동안 수행한다. 화학식 I의 화합물인, 생성된 우레아 생성물을 통상의 방법으로 분리시켜 정제한다.

E. 예를 들면, R^4 가 2-(디메틸아미노)이미노이고, R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물을 1,1-디메틸구아니딘과 같은 구아니딘 유도체와 반응시킨 다음, 반응식 1에 기술된 공정에 따라서 제조할 수 있다.

본 명세서에 기술된 화합물과 중간체의 분리 및 정제는 경우에 따라, 예를 들어, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 후층 크로마토그래피, 분취용 저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 이들 공정의 조합과 같은 적합한 분리 또는 정제 공정으로 수행할 수 있다. 적합한 분리 및 단리 공정의 상세한 설명은 제조에 및 실시예로부터 입수할 수 있다. 그러나, 기타 동등한 분리 또는 단리 공정이 또한 사용될 수 있다.

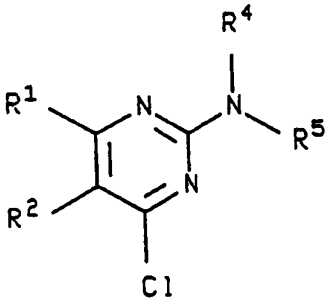
화학식 I의 화합물은 염기성이며, 따라서 상응하는 산 부가염으로 전환시킬 수 있다.

상기 전환은 적어도 화학양론적 양의 적합한 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등으로 처리하여 수행한다. 전형적으로, 유리 염기를 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 에탄올 또는 메탄올 등과 같은 불활성 유기 용매에 용해시키고, 산을 유사한 용매중에 가한다. 온도는 0 내지 50°C를 유지시킨다. 생성된 염을 동시에 침전시키거나 극성이 약한 용매와의 용액으로 만들 수 있다.

화학식 I의 화합물의 산 부가염은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 암모니아 등과 같은 적합한 염기의 적어도 화학양론적 양으로 처리하여 상응하는 유리 염기로 전환시킬 수 있다.

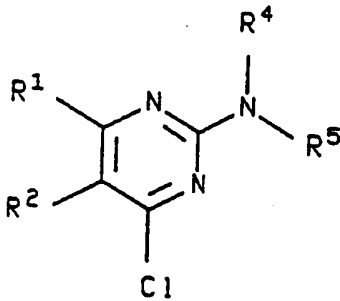
화학식 I의 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다:

1. 하기 화학식의 화합물과 화합물(5)의 붕소산 유도체, 즉 $R^3B(OH)_2$ (여기서, R^3 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)와의 반응을 포함한다.



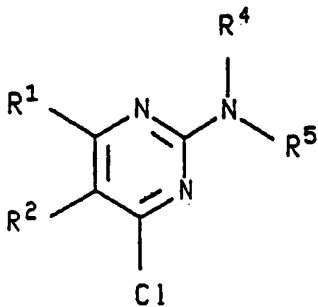
여기서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고 R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

2. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화합물과 화합물(7)의 붕소 착화합물, 즉 R³B(OCH₃)₂ (여기서, R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)를 반응시킴을 포함한다.

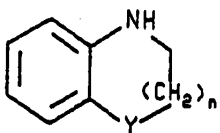


여기서, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

3. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식의 화합물과 화합물(8)을 반응시킴을 포함한다.

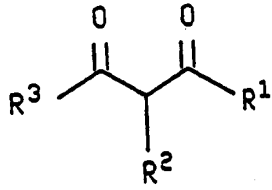


[화학식 8]



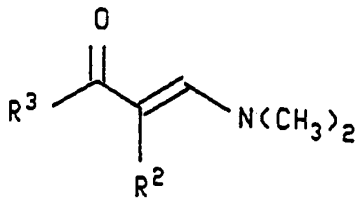
상기식에서, R¹ 및 R²는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이고, Y 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

4. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식의 화합물을 화학식 NH₂C(:NH)NR⁴R⁵(화합물(2)); 여기서 R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시킴을 포함한다.



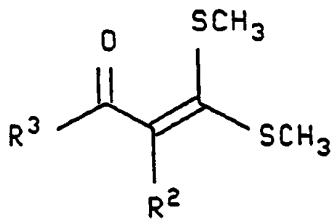
여기서, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

5. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식의 화합물을 화학식 NH₂C(:NH)NR⁴R⁵(화합물(2); 여기서 R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시킴을 포함한다.



여기서, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

6. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식의 화합물을 화학식 NH₂C(:NH)NR⁴R⁵(화합물(2); 여기서 R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)의 화합물과 반응시킴을 포함한다.



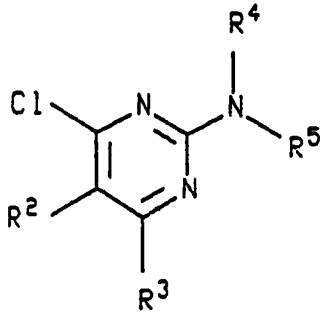
여기서, R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

7. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 R¹이 클로로인 화학식 I의 화합물을

A) 환원제와 반응시켜 R¹이 수소인 화학식 I의 화합물을 수득하거나;

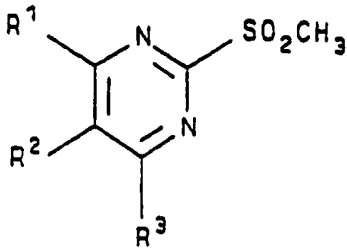
B) 화학식 HNR⁶R⁷의 2급 아민(여기서, R⁶ 및 R⁷은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다)과 반응시켜 R¹이 -NR⁶R⁷인 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.

화학식 I



여기서, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 수소 또는 저급 알킬이다.

8. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 화학식의 화합물을 화학식 HNR⁴R⁵의 2급 아민(여기서, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다)과 반응시켜 R⁴ 및 R⁵가 화학식 I에 대해 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.



여기서, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

9. 다른 방법으로, R¹이 하이드록시알킬 또는 알케닐인 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 R¹이 알킬인 화학식 I의 N-옥사이드를 카복실산 무수물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.

10. 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 화학식 I의 화합물을 산화제와 반응시켜 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드를 수득하거나; 화학식 I의 화합물을 강산과 반응시켜 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 수득함을 포함한다.

본 발명의 화합물은 선택적인 5-HT_{2B} 수용체 길항제이다. 실시예 18에 나타낸 바와 같이, [³H]-5HT로 방사선표지시킨 클로닝된 5-HT_{2B} 수용체를 사용한 시험관내 결합 검정법을 사용하여 5-HT_{2B} 수용체에 대한 친화성이 입증되었다. 5-HT_{2B} 수용체에 대한 선택성은 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에서의 카운터 스크리닝에 의해 나타났다(상세한 것은 실시예 19 참조). 길항제 특성은 래트 위저(stomach fundus) 중근육에서 측정했다(상세한 내용은 실시예 20 참조).

따라서, 본 발명의 화합물은 5-HT_{2B} 수용체의 차단으로 개선될 수 있는 질병을 치료하는데 유용하다. 5-HT_{2C} 및 5-HT_{2B} 수용체에서의 리간드 상호반응의 약리학에서의 유사성 때문에, 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대해 제안된 수많은 치료 표적이 또한 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적이다. 특히, 수가지 임상적 관찰은 5-HT의 혈장중으로의 이동이 편두통 유발 인자일 것으로 생각되는 점에서 편두통의 예방에 있어서 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 제시하고 있다. 따라서, 비-선택적인 5-HT_{2B} 수용체 효능제는 민감한 개체에 있어서 편두통을 일으키고, 비-선택적인 5-HT_{2B} 수용체 길항제는 편두통 발병을 방지하는데 효과적이다[참조: Kalkman, Life Science, 54, 641-644 (1994)].

임상적 및 실험적인 증거가 불안증의 치료에 있어서 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 지지하고 있다. 5-HT_{2C} 수용체 효능제인 1-(3-클로로페닐)-피페라진(mCPP)는 사람 자원자에게 투여시 불안증을 유발하였다[참조: Charney et

al. (1987), *Psychopharmacology*, 92, 14-24]. mCPP는 또한 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제에 의해서는 효과가 차단되지만, 선택적인 5-HT_{2A} 수용체 길항제에 의해서는 차단되지 않는, 래트에서의 불안증의 사회적 상호반응(SI) 및 상승된 X-미로 모델에서 불안증 발생 효과를 일으킨다[참조: Kennett et al. (1989), *Eur. J. Pharmacol.*, 164, 445-454 및 Kennett (1993), *supra*]. 또한, 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제 자체는 SI 및 젤러 자이프너(Geller Seifter) 갈등 시험에서 불안해소 효과를 일으키는 반면, 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제는 상기 특성을 보유하지 않는다. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

또한, mCPP는 공황장애 환자 또는 강박장애 환자에게 투여시 공황 및(또는) 불안증의 정도를 상승시킨다[참조: Charney et al. (1987), 및 Zohar et al. (1987), *Arch. Gen. Psychiat.*, 44, 946-951]. 따라서, 현재의 증거는 범불안장애, 공황장애 및 강박장애를 치료하는데 있어서 선택적인 5-HT_{2C} 수용체 길항제의 용도를 지지하고 있다. 이들 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

불안해소 활성은 기술-인식된 크롤리와 굿윈(Crawley and Goodwin)의 2개-구획 탐구 모델[참조: Kilfoil et al (1989), *Neuropharmacology*, 28(9), 901-905]로 실험적으로 측정할 수 있다. 간략하면, 상기 방법은 새롭고, 환하게 빛을 밝힌 구역에서 마우스의 본질적인 불안증에 대한 화합물의 영향 정도를 측정한다(상세한 내용은 실시예 21 참조).

임상적 및 실험적 증거는 화학 약품 의존성을 치료하는데 있어서 선택적인 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 지지한다. 5-HT_{2C} 수용체 효능제인 mCPP는 금주중인 알콜 중독자에 있어서 알콜에 대한 갈망을 유발시킨다[참조: Benkelfat et al. (1991), *Arch. Gen. Psychiat.*, 48, 383]. 대조적으로, 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제인 리탄세린은 래트에 있어서 알콜 선호도를 감소시키고[참조: Meert et al., (1991), *Drug Development Res.* 24, 235-249], 반면 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제인 케탄세린은 알콜에 대한 선호도에 영향을 주지 않는다[참조: Kennett et al., (1992), *J. Psychopharmacol.*, Abstr. A26]. 리탄세린은 또한 래트의 중독 모델에 있어서 코카인과 펜타닐 둘다에 대한 선호도를 감소시킨다[참조: Meert et al. (1991), *Drug Development Res.* 25, 39-53 and Meert et al., (1991), *Drug Development Res.* 25, 55-66]. 임상적 연구로 리탄세린이 만성 알콜 중독자에 있어서 알콜 섭취를 감소시키며[참조: Monti et al. (1991), *Lancet.* 337, 60], 다른 약물 남용으로부터 환자가 약물을 금단하는데 유용한 것으로 밝혀졌다[참조: Sadzot et al. (1989), *Psychopharmacology*, 98, 495-499]. 따라서, 현재의 증거는 알콜 중독과 기타 약물 남용 중독 치료에 있어서 선택적 5-HT_{2C} 수용체 길항제의 유용성을 지지하고 있다. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

약물 남용의 금단 동안 화합물의 완화 효과는 마우스 금단 불안증 시험으로 승인된 검정법으로 실험적으로 측정할 수 있다 [참조: Carboni et al. (1988), *Eur. J. Pharmacol.*, 151, 159-160]. 상기 방법은 중독성 물질로 만성적으로 처리한 다음 상기 처리를 갑자기 중지시킨후 일어나는 금단 증상을 화합물이 완화시키는 정도를 측정하기 위하여 상기한 탐구 모델을 이용한다(상세한 것은 실시예 22를 참조).

임상적 증거는 우울증 치료에 있어서 선택적 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 지지하고 있다. 예를 들면, 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제는 우울증 치료에 있어서 임상적인 효과를 나타낸다[참조: Murphy (1978), *Brit. J. Pharmacol.*, 5, 81S-85S; Klieser et al. (1988), *Pharmacopsychiat.*, 21, 391-393; 및 Camara (1991), *Biol. Psychiat.*, 29, 201A]. 또한, 실험 결과는 통상의 우울증 치료 약물이 이들의 치료 효과를 발휘하는 메카니즘이 세론틴발생 시스템에 있어서의 적응 변화에 의한 것임을 제시하고 있다[참조: Anderson (1983), *Life Sci.*, 32, 1791-1801]. 예를 들면, 몬아민 옥시다제 억제제를 사용한 만성적인 처리는 여러가지 패러다임에 있어서 mCPP-유발된/5-HT_{2C} 매개된 기성 반응을 감소시킨다. 선택적 5-HT 재흡수 억제제에 의해서도 유사한 효과가 나타난다. 이들 발견은 뉴우런의 5-HT 수준을 향상시키는 처리가 5-HT_{2C} 수용체 기능에 대한 감응성을 제거하고, 이에 따라 우울증 치료 활성을 야기시키거나 이에 기여하게 됨을 제시한다[참조: Kennett (1993), *supra*]. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

임상적 증거는 수면 장애 치료에 있어서 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 지지한다. 5-HT_{2C} 수용체 효능제인 mCPP는 자원자에게 투여시 전체 수면시간, 수면 효율, 완만과 수면(SWS) 및 신속한 안구 운동 수면을 감소시킨다[참조: Lawlor et al. (1991), *Biol. Psychiat.*, 29, 281-286]. 대조적으로, 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제인 리탄세린은

SWS를 증가시키고, 수면 개시 잠재기를 감소시키며, 건강한 자원자에 있어서 본질적인 수면질을 향상시킨다[참조: Idzikowski et al. (1986), Brain Res., 378, 164-168; Idzikowski et al. (1987), Psychopharmacology, 93, 416-420; Declerck et al. (1987), Curr. Therap. Res., 41, 427-432; 및 Adam et al. (1989), Psychopharmacology, 99, 219-221]. 따라서, 5-HT_{2C} 수용체 자극과 5-HT_{2C} 수용체 길항작용의 반대 효과가 제공된다면, 선택적 5-HT_{2C} 수용체 길항제는 수면 장애의 치료에 있어서 특히 치료적으로 가치가 있을 것이다[참조: Kennett (1993), supra]. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

임상적 증거는 식이 장애에 있어서 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료 역할을 지지한다. 비-특이적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제는 식욕을 증가시키고 체중을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 신경성 식욕부진의 치료를 위한 선택적 5-HT_{2C} 수용체 길항제의 유용성을 지지하는 일부 임상적 증거가 있다. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

실험적 증거는 지속발기증을 치료하는데 있어서 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 치료적 역할을 지지한다. mCPP는 래트에 있어서 음경을 발기시키는데, 이 효과는 비-선택적 5-HT_{2C/2A} 수용체 길항제에 의해서는 차단되지만, 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제에 의해서는 차단되지 않는다[참조: Hoyer (1989), In: Fozard J. (ed.) Peripheral actions of 5-HT, Oxford University Press, Oxford, 72-99]. 5-HT_{2C} 수용체 길항제에 대한 상기 치료 표적은 5-HT_{2B} 수용체 길항제에 대한 표적과 대등하다.

상기 질환의 치료에 본 발명의 화합물을 적용시키는데 있어서, 본 명세서에 기술된 활성 화합물과 염의 투여는 경구, 비경구 및 기타 전신 경로의 투여를 포함한, 채택된 투여 방식에 의할 수 있다. 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 캡슐제, 산제, 액제, 현탁제 등과 같은 고체, 반고체 또는 액체 투여형, 바람직하게는 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여형, 또는 설정된 속도로 화합물을 연장된 기간 동안 투여하기 위한 서방성 또는 조절된 방출성 투여형의 약제학적으로 허용되는 투여 방식을 사용할 수 있다. 조성물은 전형적으로 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 화학식 I의 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하며, 또한 기타 의약, 제약 제제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.

투여되는 활성 화합물의 양은 물론 치료할 대상, 질병의 중증도, 투여 방법 및 처방하는 의사의 판단에 따른다. 그러나, 경구, 비경구 및 기타 전신 투여 경로에 대한 유효 투여량은 0.01 내지 20mg/kg/1일, 바람직하게는 0.1 내지 10mg/kg/1일 범위이다. 평균 70kg의 사람의 경우, 유효 투여량은 0.7 내지 1400mg/1일, 바람직하게는 7 내지 700mg/1일이다.

상기와 같은 질환 치료 분야의 숙련가들은 과중한 실험없이 개인적 지식 및 본원의 기술내용에 따라 제시된 질병에 대한 화학식 I의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 산정할 수 있다.

고체 조성물의 경우, 예를 들면, 제약 등급의 만니톨, 락토오즈, 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 유도체, 나트륨 크로스카멜로오즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 글루코오즈, 슈크로오즈, 탄산마그네슘 등을 포함한 통상의 무독성 고체 담체를 사용할 수 있다. 상기 정의된 바와 같은 활성 화합물은 담체로서 예를 들면, 폴리알킬렌 글리콜, 아세틸화 트리글리세라이드 등을 사용하여 좌제로 제형화할 수 있다. 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은 예를 들면, 상기 정의된 바와 같은 활성 화합물과 임의의 약제학적 보조제를, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로오즈 수용액, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 담체중에 용해, 분산시켜, 액제 또는 현탁제를 형성시켜 제조할 수 있다. 경우에 따라, 투여할 약제학적 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들면, 나트륨 아세테이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 상기 와 같은 투여형의 실제적인 제조 방법은 공지되어 있거나, 예를 들어, 하기 문헌을 통하여 당해 분야의 숙련가에게 자명할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975]. 투여할 조성물 또는 제형은 어떤 경우든, 치료할 대상의 증상을 완화시키기 위해 유효한 양으로 활성 화합물(들)의 양을 함유한다.

활성 성분(화학식 I의 화합물 또는 이의 염)을 0.25 내지 95% 범위로 함유하고 나머지는 무독성 담체로 이루어진 투여형 또는 조성물을 제조할 수 있다.

경구 투여용의 경우, 예를 들어, 제약 등급의 만니톨, 락토오즈, 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 유도체, 나트륨 크로스카멜로오즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 활석, 글루코오즈, 슈크로오즈, 탄산마그네슘 등과 같은 통상적으로 사

용되는 부형제를 혼입시켜 약제학적으로 허용되는 무독성 조성물을 형성시킨다. 상기와 같은 조성물은 액제, 현탁제, 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 서방성 제형 등의 형태를 취한다. 상기와 같은 조성물은 활성 성분을 1% 내지 95%, 더욱 바람직하게는 2 내지 50%, 가장 바람직하게는 5 내지 8% 함유할 수 있다.

비경구 투여는 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 한다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁제, 주사전 액체 중 액제 또는 현탁제에 적합한 고체 형태, 또는 유제와 같은 통상의 형태로 제조할 수 있다. 적합한 부형제의 예로는 물, 염수, 텍스트로오즈, 글리세롤, 에탄올 등이 있다. 또한, 경우에 따라, 투여할 약제학적 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등, 예를 들어 나트륨 아세테이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다.

더욱 최근에 고안된 비경구 투여 방식은 일정한 수준의 투여량을 유지시키도록 지효성 방출성 또는 서방성 시스템의 이식물을 사용한다: 미국 특허 제3,710,795호 참조.

상기와 같은 비경구 조성물중에 함유되어 있는 활성 화합물의 %는 이들의 특이성 뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상의 요구에 따라서 상당히 달라진다. 그러나, 용액중 0.1% 내지 10%의 활성 성분을 사용할 수 있으며, 조성물이 상기 %로 연속적으로 희석시키는 고체인 경우 더 높다. 바람직하게는, 상기 조성물이 용액중에 활성 성분을 0.2 내지 2% 포함한다.

본 발명의 화합물을 안압이 비정상적으로 높은 것과 관련된 안질환의 치료에 적용시키는데 있어서, 목적하는 반응을 제공하기에 적절한 국지적 농도를 제공하는 약제학적으로 허용되는 투여 방식으로 투여할 수 있다. 이들로는 점적 및 제어된 방출성 삽입물 또는 이식물을 통한 눈으로의 직접적인 투여뿐만 아니라 상기한 바와 같은 전신성 투여가 있다.

눈에 직접 적용되는 점적액 및 액제는 전형적으로 적합한 완충제, 안정화제, 및 방부제와 함께 활성 성분을 0.1% 내지 10%, 가장 바람직하게는 0.5% 내지 1% 함유하는 멸균 수용액이다. 용질의 전체 농도는 가능한 한, 생성된 용액이 누액과 등장성이고(절대적으로 필수적인 것은 아님) pH 6 내지 8 범위에서 등가의 pH를 갖도록 하여야 한다. 대표적인 방부제는 페닐 머큐리 아세테이트, 티메osal, 클로로부탄올, 및 벤즈알코올 클로라이드이다. 대표적인 완충 시스템 및 염은, 예를 들면, 시트레이트, 보레이트 또는 포스페이트를 기제로 하며; 적합한 안정화제는 글리세린 및 폴리솔베이트 80이다. 용질을 적합한 양의 물에 단순히 용해시키고, pH를 약 6.8 내지 8.0으로 조정하여, 추가량의 물로 최종 용적으로 조정한다. 당해 분야에 공지된 방법으로 제제를 멸균시켜 수용액을 제형화한다.

생성된 조성물의 투여량 수준은 물론 점적액의 농도, 개체의 상태 및 치료에 대한 개인의 반응 정도에 따른다. 그러나, 전형적인 안용 조성물은 활성 성분 0.5% 용액을 눈당 1일 약 2 내지 10 방울의 비율로 투여할 수 있다.

본 발명의 조성물은 또한 포유동물에서 사용하기 위해 채택된 기타 국소 조성물과 유사하게 편리한 방식으로 투여하기 위하여 제형화할 수 있다. 이들 조성물은 여러가지 약제학적 담체 또는 비히클을 사용하여 통상적인 방법으로 사용하도록 제공될 수 있다. 상기와 같은 국소 투여의 경우, 약제학적으로 허용되는 무독성 제형은, 예를 들어, 젤, 크림, 로션, 액제, 현탁제, 연고, 산제 등과 같은 반고체, 액체, 또는 고체의 형태를 취할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분을 에탄올, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 디소프로필 아디페이트, 글리세롤, 물 등을 사용하여, 카보머, 클루셀 등과 같은 적합한 겔화제를 사용하여 겔로 제형화할 수 있다. 경우에 따라, 상기 제형은 또한 방부제, 산화방지제, pH 완충제, 표면 활성제 등과 같은 무독성 보조 물질을 소량 함유할 수 있다. 상기와 같은 투여형의 실제적인 제조 방법은 공지되어 있거나, 예를 들어, 하기 문헌을 참고하여 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16th Edition, 1980].

바람직하게는 약제학적 조성물을 연속적 처리를 위한 단일 투여형으로 또는 증상의 경감을 특이적으로 필요로 할 때 단일 투여형으로 임의로 투여한다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 약제 제형은 실시예 4 내지 10에 기술되어 있다.

실시예

하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 설명하나 이의 범주를 제한하는 것은 아니다.

제조예 1

화합물(3)의 제조

A. R¹이 3급-부틸이고 R²가 수소인 화합물(3)의 제조

메틸 4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트(15.82g)와 구아니딘 카보네이트(20.0g)를 에탄올 80ml중에서 혼합하여 상기 용액을 16시간 동안 환류시킨다. 상기 반응 혼합물을 감압하에서 용매를 제거하여 50ml로 농축시키고, 물 20ml를 가한다. 나머지 혼합물은 아세트산으로 pH 5로 산성화하여 백색 침전물을 수득한다. 상기 침전물을 여과 수거하여 물로 세척하고, 진공 오븐중에서 건조시켜 2-아미노-4-하이드록시-6-3급-부틸피리미딘(12.6g)을 수득한다. 융점: 285-288℃(분해).

B. R²가 수소이고 R¹이 변화되는 화합물(3)의 제조

유사하게, 메틸 4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트를

에틸 3-옥소펜타노에이트;

에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트;

에틸 3-사이클로부틸-3-옥소프로피오네이트;

에틸 3-사이클로펜틸-3-옥소프로피오네이트;

에틸 4-메틸-3-옥소헥사노에이트;

에틸 2-메틸-3-옥소부타노에이트;

에틸 3-옥소-4-페닐펜타노에이트;

에틸 3-사이클로프로필-3-옥소프로피오네이트;

에틸 2-플루오로-3-옥소부타노에이트;

에틸 2-아미노카보닐아세테이트;

에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트; 및

에틸 3-페닐-3-옥소프로피오네이트로 대체시키고(일부 합성에서는 메틸 에스테르를 에틸 에스테스 대신 사용하며, 둘다 동등하게 작용함); 상기 제조에 1A의 공정에 따라서, 다음 화합물(3)을 제조한다:

2-아미노-6-에틸-4-하이드록시피리미딘;

2-아미노-4-하이드록시-6-이소프로필피리미딘, 융점: 238-241℃;

2-아미노-6-사이클로부틸-4-하이드록시피리미딘, 융점: 253-254℃;

2-아미노-6-사이클로펜틸-4-하이드록시피리미딘, 융점: 237-241℃(분해);

2-아미노-6-(부트-2-일)-4-하이드록시피리미딘, 융점: 195-198℃;

2-아미노-5,6-디메틸-4-하이드록시피리미딘;

2-아미노-6-벤질-4-하이드록시피리미딘;

2-아미노-6-사이클로프로필-4-하이드록시피리미딘;

2-아미노-5-플루오로-4-하이드록시-6-메틸피리미딘;

2,6-디아미노-4-하이드록시피리미딘;

2-아미노-4-하이드록시-6-트리플루오로메틸피리미딘; 및

2-아미노-4-하이드록시-6-페닐피리미딘.

C. 유사하게, 임의로 메틸 4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트를 다른 화합물(1)로 대체시키고, 임의로 구아니딘 카보네이트를 다른 화합물(2)로 대체시킨 다음, 상기 제조예 1A의 공정에 따라서, 다른 화합물(3)을 제조한다.

제조예 2

화합물(4)의 제조

A. R¹이 3급-부틸이고 R²가 수소인 화합물(4)의 제조

2-아미노-4-하이드록시-6-3급-부틸피리미딘(8.35g)을 옥시염화인 50ml에 용해시키고 용액을 2시간 동안 환류시킨다. 과량의 옥시염화인을 진공하에서 제거하고 잔사를 에탄올 100ml에 용해시킨다. 용액의 pH를 빙냉 농축 수산화암모늄으로 8로 조정하고, 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 여과하여 백색 고체를 수득하고, 이를 에탄올-물로부터 재결정화시켜 2-아미노-4-클로로-6-3급-부틸피리미딘(3.66g)을 수득한다. 용점: 87.7-88.9°C.

B. 유사하게, 2-아미노-4-하이드록시-6-3급-부틸피리미딘을 다른 화합물(3)로 대체시키고 상기 제조예 2A의 공정에 따라서, 다음 화합물(4)을 제조한다:

2-아미노-4-클로로-6-에틸피리미딘;

2-아미노-4-클로로-6-이소프로필피리미딘, 용점: 94-97°C;

2-아미노-4-클로로-6-사이클로프로필메틸피리미딘, 용점: 116.5-120.0°C;

2-아미노-4-클로로-6-사이클로부틸피리미딘, 용점: 98-99°C;

2-아미노-6-(부트-2-일)-4-클로로피리미딘, 용점: 63-65°C;

2-아미노-4-클로로-6-사이클로펜틸피리미딘, 용점: 101.5-103°C;

2-아미노-4-클로로-5,6-디메틸피리미딘;

2-아미노-6-벤질-4-클로로피리미딘;

2-아미노-4-클로로-6-사이클로프로필피리미딘;

2-아미노-4-클로로-5-플루오로-6-메틸피리미딘;

2,6-디아미노-4-클로로피리미딘;

2-아미노-4-클로로-6-트리플루오로메틸피리미딘; 및

2-아미노-4-클로로-6-페닐피리미딘.

C. 유사하게, 2-아미노-4-하이드록시-6-3급-부틸피리미딘을 다른 화합물(3)로 대체시키고, 상기 제조예 2A의 공정에 따라서, 다른 화합물(4)을 제조한다.

제조예 3

화합물(9)의 제조

A. R³이 4,7-디플루오로나프트-1-일이고 R²가 수소인 화합물(9)의 제조

1,6-디플루오로나프탈렌(0.164g, 1.0mmol)을 1,2-디클로로에탄(5ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 알루미늄 트리클로라이드(0.264g, 2.0mmol)를 고체로서 상기 용액에 가한다. 아세트산 무수물(0.1ml, 1.0mmol)을 20분에 걸쳐 상기 용액에 천천히 가하면서 온도를 0℃로 유지시킨다. 반응물을 빙냉 10% 염산 수용액상에 붓고 메틸렌 클로라이드(2X10 ml)로 추출한다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 농축시켜, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 1-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-에탄온(0.165g, 80%)을 수득한다.

B. 유사하게, 1,6-디플루오로나프탈렌을 R³의 다른 화합물로 대체시키고, 상기 제조예 3의 공정에 따라서, 다른 화합물(9)을 제조한다.

제조예 4

화합물(15)의 제조

A. R¹이 메틸이고 R²가 수소인 화합물(15)의 제조

S-메틸이소티오우레아(22.26g, 160mmol)를 물(50ml)중 탄산나트륨(16.9g, 160mmol)의 용액에 가하고 S-메틸이소티오우레아가 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반시킨다. 에틸 아세토아세테이트(10.41g, 80mmol)를 상기 혼합물에 한번에 가한다. 실온에서 60시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 아세트산으로 중화시키면 백색 고체가 침전된다. 상기 고체를 수거하여 물로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 4-하이드록시-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘(9.38g, 75%)을 수득한다. 융점: 218-221℃.

B. R²가 수소이고 R¹이 변화되는 화합물(15)의 제조

유사하게, 에틸 아세토아세테이트를 에틸-4-메틸-3-옥소펜타노에이트 또는 메틸-4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트로 대체시키고, 상기 제조예 4A의 공정에 따라서, 다음 화합물(15)를 제조한다:

4-하이드록시-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘; 및

6-3급-부틸-4-하이드록시-2-(메틸티오)피리미딘.

C. R²가 수소이고 R¹이 변화되는 화합물(15)의 제조

유사하게, 에틸 아세토아세테이트를 다른 화합물(1)로 대체시키고 상기 제조예 4A의 공정에 따라서, 다른 화합물(15)를 제조한다.

제조예 5

화합물(16)의 제조

A. R¹이 메틸이고 R²가 수소인 화합물(16)의 제조

4-하이드록시-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘(9.20g, 59mmol)과 옥시염화인(60ml)를 합하여 3시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 분쇄한 얼음상에 붓는다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고; 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척한 다음, 수세하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 진공하에서 건조시켜 4-클로로-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘(8.27g, 80%)을 수득한다. 용점: 37-38°C.

B. 유사하게, 4-하이드록시-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘을 다른 화합물(15)로 대체시키고, 상기 제조예 5A의 공정에 따라서, 다음 화합물(16)을 제조한다:

4-클로로-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘, 비점: 0.5토르에서 127-128°C; 및

6-3급-부틸-4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘, 용점: 46-48°C.

C. 유사하게, 4-하이드록시-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘을 다른 화합물(15)로 대체시키고 상기 제조예 5A의 공정에 따라서, 다른 화합물(16)을 제조한다.

제조예 6

화합물(17)의 제조

A. R¹이 이소프로필이고, R²가 수소이며, R³이 4-플루오로-1-나프틸인 화합물(17)의 제조

테트라하이드로푸란 100ml중 1-브로모-4-플루오로나프탈렌(4.95g)의 교반 용액을 -80°C로 냉각시키고, 교반한 다음, 2.5M n-부틸리튬(10ml)을 적가한다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 다음, 트리메톡시보란(3ml)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반시킨 다음, 실온으로 가온하고, 감압하에서 용매를 제거한다. 상기 잔사에 벤젠(100ml), 4-클로로-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘(4.04g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(500mg) 및 탄산나트륨(2M, 20ml)을 가하고, 환류 온도(약 80 내지 90°C)로 14시간 동안 가열한다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에서 제거한다. 잔사를 2% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여, 불순한 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘(4.87g)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용한다.

B. 유사하게, 4-클로로-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘을 다른 화합물(16)로 대체시키고, 상기 제조예 5A의 공정에 따라서, 다음 화합물(17)을 제조한다:

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메틸-2-(메틸티올)-피리미딘, 용점: 140-142°C; 및

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메톡시-2-(메틸티오)-피리미딘,

¹HNMR 8.19(2H, m), 7.65(3H, m), 7.25(1H, dd, J=8, 10 Hz), 6.45(1H, s), 3.98(3H, s), 2.55(3H, s).

C. 유사하게, 4-클로로-6-이소프로필-2-(메틸티오)피리미딘을 다른 화합물(16)로 대체시키고 상기 제조예 6A의 공정에 따라서, 다른 화합물(17)을 제조한다.

D. R¹이 알킬인 화합물(17)로부터 R¹이 아르알킬인 화합물(17)의 별도 제조

테트라하이드로푸란(2ml)중 4-(4-플루오로나프트-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)-피리미딘(0.500g, 1.76mmol)의 용액을 -70°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란(10ml)중 리튬 디이소프로필아미드(1.2당량)의 용액에 적가한다. 30분 동안 교반시킨 후, 벤질 브로마이드(0.251ml, 2.11mmol)를 상기 용액에 한번에 가한다. 상기 용액을 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트(50ml)로 희석하고, 물(50ml)에 붓는다. 유기층을 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조시켜 진공하에서 농축시키고, 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸티오-6-펜에틸피리미딘(0.342g, 52%)을 수득한다.

E. 유사하게, 4-(4-플루오로나프트-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘을 R¹이 알킬인 다른 화합물(16)로 대체시키고 상기 제조예 6D의 공정에 따라서, 다음 화합물(17)을 제조한다:

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-하이드록시펜에틸)-2-(메틸티오)피리미딘; 및

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(3-하이드록시프로필)-2-(메틸티오)피리미딘.

F. 유사하게, 4-(4-플루오로나프트-2-일)-6-메틸-2-(메틸티오)피리미딘을 다른 화합물(16)로 대체시키고, 상기 제조예 6C의 공정에 따라서 R¹이 저급 알킬인 경우, 다른 화합물(17)을 제조한다.

제조예 7

화합물(18)의 제조

A. R¹이 이소프로필이고, R²가 수소이며, R³이 4-플루오로-1-나프틸인 화합물(18)의 제조

4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸티오-6-펜에틸-피리미딘(0.342g, 0.914mmol)을 메틸렌 클로라이드에 실온에서 용해시킨다. 메타-클로로퍼옥시벤조산(55-60%, 0.554g, 1.83mmol)을 조금씩 가한다. 16시간 후, 반응 혼합물을 중아황산나트륨 포화 수용액으로 세척한다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 물로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 진공하에서 농축시켜 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸설포닐-6-펜에틸피리미딘(0.402g, 97%)을 오일로서 수득한다.

¹HNMR 8.07(1H, m), 7.85(1H, m), 7.47(2H, m), 7.32(1H, s), 7.13(7H, m), 3.29(2H, m), 3.07(2H, m).

B. 유사하게, 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸티오-6-펜에틸피리미딘을 다른 화합물(17)로 대체시키고, 상기 제조예 7A의 공정에 따라서, 다음 화합물(18)을 제조한다.

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-하이드록시펜에틸)-2-메틸설포닐-피리미딘, 융점: 88.1-90.0°C;

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(3-하이드록시프로필)-2-메틸설포닐-피리미딘

¹HNMR 8.21(2H, m), 7.69(1H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 7.68(1H, s), 7.61(2H, m), 7.24(1H, dd, J=8, 10 Hz), 3.76(2H, t, J=7.5 Hz), 3.40(3H, s), 3.09(2H, t, J=7.5 Hz), 2.11(2H, m);

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메톡시-2-메틸설포닐-피리미딘

¹HNMR 8.20(2H, m), 7.64(3H, m), 7.25(1H, dd, J=8, 10 Hz), 7.15(1H, s), 4.20(3H, s), 3.39(3H, s); 및

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-메틸설포닐-피리미딘, 융점: 96.1-97.1°C.

C. 유사하게, 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸티오-6-펜에틸피리미딘을 다른 화합물(17)로 대체시키고, 상기 제조예 7A의 공정에 따라서, 다른 화합물(18)을 제조한다.

실시예 1

화학식 I의 화합물의 제조

A. R¹ 및 R²가 메틸이고, R³이 나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

1-나프틸 붕소산(0.382g), 2-아미노-4-클로로-5,6-디메틸피리미딘(0.350g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.153g), 에틸 알콜(8ml), 물(4ml), 1,2-디메톡시에탄(8ml) 및 탄산나트륨(0.85g)의 교반된 비균질 용액을 환류 온도

(약 80 내지 90℃)로 14시간 동안 가열한다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 용매를 감압하에서 제거하고 생성된 황색 고체를 재결정화시켜 2-아미노-5,6-디메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘 (0.213g)을 수득한다. 융점: 213.5-215.1℃.

B. 유사하게, 임의로 2-아미노-4-클로로-5,6-디메틸피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시키고, 임의로 1-나프틸 붕소산을 다른 화합물(5)로 대체시키고, 상기 실시예 1A의 공정에 따라서 화학식 I의 하기 화합물을 제조한다:

2-아미노-6-사이클로펜틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 146.8-147.4℃;

2-아미노-6-(부트-2-일)-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 109.6-110.8℃;

2-아미노-6-(2-메틸프로필)-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로브로마이드, 융점: 147.0-151.5℃;

2-아미노-6-(3급-부틸)-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 161.0-161.3℃;

2-아미노-6-벤질-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 147.9-148.2℃;

2-아미노-6-사이클로부틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 147-148℃;

2-아미노-6-사이클로프로필-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 182.8-184.0℃;

2-아미노-4-(나프트-1-일)-6-n-프로필피리미딘, 융점: 119.5-120.5℃;

2-아미노-6-이소프로필-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 124-126℃;

2-아미노-5-플루오로-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 155-157℃;

2-아미노-6-에틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 157-160℃;

2,6-디아미노-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: >290℃;

2-아미노-6-트리플루오로메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘, 융점: 152-154℃;

2-아미노-4-(나프트-1-일)-6-페닐피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 232-236℃;

2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-6-메틸피리미딘, 융점: 140.6-141.4℃;

2-아미노-4-(3-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘, 융점: 125.8-129.6℃;

2-아미노-6-메틸-4-(3-니트로페닐)-피리미딘, 융점: 198.5-199.6℃;

2-아미노-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-6-메틸피리미딘, 163.8-165.5℃;

2-아미노-4-(3,5-디클로로페닐)-6-메틸피리미딘, 융점: 187.0-187.9℃;

2-아미노-6-메틸-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-피리미딘, 융점: 122.0-122.8℃;

2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 226℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 152-155℃;

2-아미노-4-(5-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 융점: 86-88℃;

- 2-아미노-4-(2-플루오로나프-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 205-206℃;
- 2-아미노-4-(2-플루오로나프-1-일)-6-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 189-190℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프-1-일)-6-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: >280℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프-1-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 206.1-208℃;
- 2-아미노-6-3급-부틸-4-(2-플루오로나프-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 230-233℃;
- 2-아미노-4-(2-플루오로나프-1-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 149-150℃;
- 2-아미노-4-(2-메틸나프-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 193-194℃;
- 2-아미노-4-(6-메틸아세나프텐-5-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 198-199℃;
- 2-아미노-6-사이클로프로필-4-(1H-인돌-4-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: >280℃;
- 2-아미노-6-3급-부틸-4-(1H-인돌-4-일)-피리미딘, 용점: 171-173℃;
- 2-아미노-4-(8-하이드록시메틸나프-1-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 206-208℃;
- 2-아미노-4-(1H-인돌-7-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 143-145℃;
- 2-아미노-4-(4-아미노-5-클로로-2-메톡시페닐)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 187.1-190.6℃;
- 2-아미노-6-사이클로부틸-4-(1H-인돌-4-일)-피리미딘, 용점: 225-226℃;
- 2-아미노-6-(3-메틸부틸)-4-(나프-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 151.5-153℃; 및
- 2-아미노-4-(4-아미노-5-클로로-2-메톡시페닐)-6-메틸피리미딘, 용점: 183-184℃.
- C. 유사하게, 임의로 2-아미노-4-클로로-5,6-디메틸피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시키고 임의로 1-나프틸 붕소산을 다른 화합물(5)로 대체시켜, 상기 실시예 1A의 공정에 따라, 화학식 I의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 2

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 n-프로필이고, R²가 수소이며, R³이 4-플루오로나프-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

-78℃의 질소하에서 테트라하이드로푸란 10ml중 1-브로모-4-플루오로나프탈렌(0.5g)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (1.6M, 1.53ml)을 적가한다. 상기 용액을 5분 동안 교반시키고, 트리메톡시보란(0.33ml)을 적가한다. 상기 용액을 실온으로 가온시키고, 용매를 감압하에서 제거하여, 고체인 디메톡시-(4-플루오로나프-1-일)-보란, 화합물(7)을 수득한다.

상기 고체를 벤젠 5ml에 용해시키고, 2-아미노-4-클로로-6-n-프로필피리미딘(0.381g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.100g) 및 2M 수성 탄산나트륨을 가한다. 비균질 용액을 환류 온도(약 80 내지 90℃)로 1시간 동안 가열한 다음, 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하여 여과한다. 여액을 진공하에서 농축시키고, 잔사를 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물로 용출시키는 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 2-아미노-4-(4-플루오로나프-1-일)-6-n-프로필피리미딘(0.110g)을 수득한다. 용점: 136.9-137.4℃.

B. 유사하게, 임의로 1-브로모-4-플루오로나프탈렌을 다른 화합물(6)로 대체시키고, 임의로 2-아미노-4-클로로-6-n-프로필피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시켜, 상기 실시예 2A의 공정에 따라서, 화학식 I의 다음 화합물을 제조한다:

2-아미노-4-(4-클로로나프트-1-일)-6-(2-메틸프로필)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 198.2-199.8℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메틸프로필)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 191.3-193.0℃;

2-아미노-4-(4-클로로나프트-1-일)-6-에틸피리미딘, 용점: 142.7-143.2℃;

2-아미노-4-(4-메틸나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 143.9-145.0℃;

2-아미노-6-(3급-부틸)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 193-194℃;

2-아미노-4-(4,5-디메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 194-195℃;

2-아미노-4-(4,5-디플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 123-124℃;

2-아미노-4-(4-클로로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 183.2-185.6℃;

2-아미노-6-사이클로프로필-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘, 용점: 150.7-151.5℃;

2-아미노-6-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 128.4-129.4℃;

2-아미노-6-사이클로부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 168-171℃;

2-아미노-4-(4,5-디플루오로나프트-1-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 200℃;

2-아미노-4-(1H,3H-벤조[de]이소크로멘-6-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 216-218℃;

2-아미노-4-(아세나프트-5-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 167-168℃;

2-아미노-6-메틸-4-(페난트렌-9-일)-피리미딘, 용점: 191.3-191.8℃;

2-아미노-4-(4-메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 175.2-176.6℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 156-158℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 말레에이트, 용점: 155-157℃;

2-아미노-6-에틸-4-(2-메틸-4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘, 용점: 121-122℃;

2-아미노-4-(아세나프트-5-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 211-213℃;

2-아미노-4-(이소퀴놀린-4-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 212.0-213.5℃;

2-아미노-4-(퀴놀린-8-일)-6-메틸피리미딘, 용점: 194.8-195.5℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘, 용점: 203.4-204.1℃;

2-아미노-6-에틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 198-199℃;

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 238.3-238.6℃; 및

2-아미노-4-(2-메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 216.6-219.4℃.

C. 유사하게, 임의로 1-브로모-4-플루오로나프탈렌을 다른 화합물(6)로 대체시키고, 임의로 2-아미노-4-클로로-6-n-프로필피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시켜, 상기 실시예 2A의 공정에 따라서, 화학식 I의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 3

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 메틸이고, R²가 수소이며, R³이 6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(1.33g), 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘(1.00g), 황산(0.6g), 및 물 100 ml를 함유하는 플라스크를 증기욕상에서 2시간 동안 가열한다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 용액이 염기성(pH 8-9)이 될 때까지 수산화암모늄으로 처리한다. 용액으로부터 침전시켜, 생성된 고체를 여과 수거하여 에틸 알콜로부터 재결정화시켜 2-아미노-4-(6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-메틸피리미딘(0.93g)을 수득한다. 융점: 175.2-175.9℃.

B. 유사하게, 임의로 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 다른 화합물(8)로 대체시키고, 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시켜, 상기 실시예 3A의 공정에 따라서, 화학식 I의 다음 화합물을 제조한다:

2-아미노-4-(6-플루오로-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 156-157℃;

2-아미노-6-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: >180℃(분해);

2,6-디아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘 디하이드로클로라이드, 융점: 196-197℃;

6-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-9H-푸린-2-일아민, 융점: 203.5-204.0℃;

2-아미노-4-(2-메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 141-144℃;

2-아미노-4-(6-메톡시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-트리플루오로메틸피리미딘, 융점: 175.6-177.5℃;

2-아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-에틸피리미딘, 융점: 141.4-142.1℃;

2-아미노-6-메틸-4-(6-메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘, 융점: 170.6-171.4℃;

2-아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-트리플루오로메틸피리미딘, 융점: 162-164℃;

2-아미노-4-(6-플루오로-2-메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 154.9-155.6℃;

4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-2-(메틸아미노)-피리미딘;

[2-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-4-일]메틸아민;

2-아미노-6-메틸-4-(2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]아제핀-1-일)-피리미딘, 융점: 182.6-184.2℃;

2-아미노-4-(7,8-디하이드로-6H-5-옥사-9-벤조사이클로헵텐-9-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 189.9-192.0℃;

2-아미노-4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]옥사진-4-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 177.7-178.5℃;

2-아미노-4-(2-메틸-2,3-디하이드로-인돌-1-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 182.9-183.4℃;

2-아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 261.5-262.3℃; 및
 2-아미노-4-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-6-메틸피리미딘, 융점: 142.2-143.3℃.

C. R¹이 클로로이고, R²가 수소이며, R³이 3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(2.66g, 20mmol) 및 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘(3.30g, 20mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 10ml에 용해시키고, 전체 용액을 70 내지 90℃로 24시간 동안 가열한다. DMF를 진공하에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 함께 환류시켜 고체 4.0g을 수득하고; 상기 고체를 메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 2-아미노-6-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘(400mg), 융점: 167.1-167.5℃; 2-아미노-6-클로로-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 179℃(분해)를 수득한다.

D. 유사하게, 임의로 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 다른 화합물(8)로 대체시키고, 임의로 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘을 다른 화합물(4)로 대체시켜, 상기 실시예 3A 또는 3C의 공정에 따라서, 화학식 I의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 4

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 N,N-디에틸아미노이고, R²가 수소이며, R³이 3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

에틸렌 글리콜 5ml중 2-아미노-6-클로로-4-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일)-피리미딘(250mg)의 용액에 과량의 디에틸아민을 가한다. 상기 혼합물을 2일 동안 100℃로 가열한다. 조 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 고체 300mg을 수득한다. 상기 고체를 염산-에탄올 알콜로 처리하여 2-아미노-6-디에틸아미노-4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드를 수득한다. 융점: 167-170℃.

B. 유사하게, 임의로 디에틸아민을 화학식 HNR⁶R⁷의 다른 아민으로 대체시키고, 임의로 2-아미노-6-클로로-4-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일)-피리미딘을 R¹이 클로로인 화학식 I의 다른 화합물로 대체시켜, 상기 실시예 4A의 공정에 따라서, R¹이 -NR⁶R⁷인 화학식 I의 화합물을 제조한다.

실시예 5

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 메틸이고, R²가 수소이며, R³이 1H-인돌-4-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

4-아세틸인돌(0.101g)을 에틸 아세테이트 5ml중에서 환류시킨다. 박층 크로마토그래피 분석이 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낼 때까지 환류하는 상기 용액에 수소화나트륨(0.20g, 60% 오일 분산액)을 나누어 가한다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 pH 3으로 산성화한다. 에틸 아세테이트 층을 건조시키고(황산마그네슘) 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 조 물질을 헥산/에틸 아세테이트의 4:1 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 화합물(11)의 1-(1H-인돌-4-일)-1,3-부탄디온(0.104g)을 수득한다. 융점 104-105℃.

B. 1-(1H-인돌-4-일)-1,3-부탄디온(0.096g)을 구아니딘 카보네이트(0.070g)와 혼합하고, 상기 혼합물을 150℃로 3시간 동안 가열한다. 추가량의 구아니딘 카보네이트(0.070g)을 가하고, 혼합물을 다시 2시간 동안 계속 가열한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 가온하고, 여과하고, 에틸 아세테이트 층을 농축시켜 고체(0.090g)를 수득한다. 헥산/에틸 아세테이트 1:1 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서의 선폰 크로마토그래피로 2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-메틸피리미딘(0.029g)을 수득한다. 융점: 242-243.5℃.

C. 유사하게, 상기 단계 5A에서 4-아세틸인돌을 1-아세틸나프탈렌으로 대체시키고, 단계 B에서 구아니딘 카보네이트를 1-아르기닌으로 대체시켜, 실시예 5A 및 5B의 공정에 따라서, 화합물 2-아미노-5-(6-메틸-4-나프트-1-일)-피리미딘-2-일아미노)-펜탄산을 제조한다. 용점: 264-266°C.

D. 유사하게, 단계 5A에서 4-아세틸인돌을 1-아세틸나프탈렌으로 대체시키고, 실시예 5A 및 5B의 공정에 따라서, 화합물 2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드를 제조한다. 용점: 270-272°C.

E. 유사하게, 1-(1H-인돌-4-일)-1,3-부탄디온을 1-(3-클로로페닐)-1,3-부탄디온으로 대체시키고, 상기 실시예 5B의 공정에 따라서, 화합물 2-아미노-4-(3-클로로페닐)-6-메틸피리미딘을 제조한다. 용점: 131.6-132.3°C.

F. R¹이 메틸이고, R²가 수소이며, R³이 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일이며, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

1-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-에탄온(1.2g)을 에틸 아세테이트 20ml에 용해시키고, 수소화나트륨(0.33g, 60% 오일 분산액)을 가한다. 반응 혼합물을 80°C로 밤새 가열하고, 물로 급냉시키고, 이산화탄소로 중화시켜 1-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일)부탄-1,3-디온의 오일성 생성물(0.37g)을 수득한다.

1-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-부탄-1,3-디온(0.37g)을 구아니딘 카보네이트(0.22g)와 혼합하고, 상기 혼합물을 135°C로 1시간 동안 가열한다. 암색 생성물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 여과하여 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 3:2 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 고체(0.16g)를 수득하고, 이를 염산-에탄올로 처리하여 2-아미노-4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드(0.125g)를 수득한다. 용점: 240-242°C.

G. R¹ 및 R²가 수소이고, R³가 1-메틸인돌-3-일이며, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

3-아세틸-1-메틸인돌(0.870g)을 무수 에탄올 3ml에 용해시킨다. 에탄올 3ml중 3급-부톡시비스(디메틸아미노)메탄(브레데릭 시약)(0.960g)을 상기 용액에 환류 온도에서 가한다. 상기 용액을 2일 동안 환류시키고 용매를 실온에서 진공하여 제거한다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 7:3 혼합물로 연마하여 고체(0.094g)를 수득한다.

상기 고체를 구아니딘 카보네이트(0.037g)와 혼합하고, 혼합물을 120°C로 14시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 뜨거운 무수 에틸 알콜에 용해시키고, 여과한 다음, 재결정화시켜 백색의 결정성 고체인 2-아미노-4-(1-메틸인돌-3-일)-피리미딘(0.039g)을 수득한다. 상기 결정성 고체를 염산-에틸 알콜로 처리하고, 염을 에탄올로부터 재결정화시켜, 2-아미노-4-(1-메틸인돌-3-일)-피리미딘 하이드로클로라이드(0.0098g)를 수득한다. 용점; 274-276°C.

H. R¹이 이소프로필이고, R²가 수소이며, R³이 4,7-디플루오로나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

1-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-에탄온(0.150g, 0.72mmol)을 무수 디옥산(1ml)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 수소화나트륨(0.145g, 3.6mmol, 60 중량% 분산액)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 에틸 이소부티레이트(1.0ml, 7.2mmol)를 한번에 가하고, 용액을 환류 온도로 15분 동안 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 10% 수성 염산상에 붓고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-4-메틸펜탄-1,3-디온(0.120g, 72%)을 수득한다.

I. 1-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-4-메틸펜탄-1,3-디온(0.114g, 0.5mmol)을 구아니딘 카보네이트(0.180g, 0.5mmol)와 함하여 150°C로 6시간 동안 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 컬럼 크로마토그래피로 직접 정제하여 2-아미노-4-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘(0.052g, 34%)을 수득한다. 용점: 103-105°C.

J. 유사하게, 단계 5H에서 1-(4,7-디플루오로나프트-1-일)-에탄온을 1-(4,6-디플루오로나프트-1-일)-에탄온, 1-(4,8-디플루오로나프트-1-일)-에탄온, 1-(4-메톡시나프트-1-일)-에탄온 또는 1-(1-메틸-1H-인돌-4-일)-에탄온으로 대체시키고, 임의로 에틸 이소부티레이트를 4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트 또는 4,4-디메틸-3-옥소펜타노에이트 또는 에틸-2-플루오로이소부티레이트로 대체시키고, 단계 5I에서 구아니딘을 치환된 구아니딘 염으로 대체시켜, 실시예 5H 및 5I의 공정에 따라서, 다음 화합물을 제조한다:

- 2-아미노-4-(4,6-디플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 136-138℃;
- 2-아미노-4-(4,8-디플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 216-219℃;
- 2-아미노-4-(4-메톡시나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 196-197℃;
- 2-아미노-6-3급-부틸-4-(4-메톡시나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 219-220.5℃;
- 2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 211-212℃;
- 2-아미노-4-(1-메틸-1H-인돌-4-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 128-130℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘, 용점: 135.5-137.0℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 186.6-187.8℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-2-메틸아미노피리미딘, 용점: 149-151℃;
- 2-아미노-4-(4-메톡시나프트-1-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 247.0-249.5℃;
- 2-아미노-6-에틸-4-(4-메톡시나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 218.5-218.9℃; 및
- 2-아미노-4-(4,6-디플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 129.6-131.3℃.

실시예 6

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 클로로이고, R²가 수소이며, R³이 나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

2-아미노-6-하이드록시-4-(나프트-1-일)-피리미딘(900mg)을 옥시염화인 2.5ml중 클로로설포산(0.05ml)의 용액에 가하고, 상기 혼합물을 95℃에서 6시간 동안 교반시킨다. 상기 혼합물을 빙상에 붓고, 탄산칼륨으로 중화시켜 에틸 아세테이트로 추출한다. 조 생성물(70mg)을 메틸렌 클로라이드로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 염산-에탄올로 처리하여 2-아미노-6-클로로-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드(25mg)를 수득한다. 용점: 248-250℃.

B. R¹ 및 R²가 수소이고, R³이 나프트-1-일이며 R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

2-아미노-6-클로로-4-(나프트-1-일)-피리미딘(170mg)을 메틸 알콜 10ml에 0℃에서 용해시킨다. 활성 탄소상 10% 팔라듐(70mg)과 20% 수산화나트륨 대략 1ml를 상기 용액에 가하고, 혼합물을 1시간 동안(1대기압) 수소화 반응시켜, 고체인 2-아미노-4-(나프트-1-일)-피리미딘(80mg)을 수득한다. 상기 고체를 염산-에틸 알콜로 처리하여 2-아미노-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드(25mg)를 수득한다. 용점: 181-184℃.

실시예 7

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 메톡시이고, R²가 수소이며 R³이 나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

이황화탄소(15g)중 1-아세토나프탈렌(33g)을 15분 동안에 걸쳐 에테르 400ml중 1M 칼륨 3급-부톡사이드 195ml를 함유하는 12℃ 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 10 내지 12℃로 재냉각시킨 다음, 메틸 요오다이드

(55.0g)를 45분에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에 두고, 여과하여 농축시킨다. 잔사를 메틸 알콜 125ml로부터 재결정화시켜 3,3-(비스-메틸설폰닐)-(1-나프트-1-일)-프로프-2-엔-1-온(20.1g)을 수득한다. 융점: 73-79°C.

B. 3,3-(비스-메틸설폰닐)-(1-나프탈렌-1-일)프로프-2-엔-1-온(1.28g)을 수소화나트륨(640mg, 60% 오일 분산액) 및 구아니딘 카보네이트(630g)의 메탄올성 용액 10ml에 가한다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시키고, 에틸 아세테이트에 붓고, 중탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염수로 세척한다. 유기층을 탄산칼슘상에서 건조시키고, 약 5ml로 농축시켜 2-아미노-6-메톡시-4-(나프트-1-일)-피리미딘의 결정성 고체를 수득한다. 융점: 159.6-159.8°C. 결정성 고체를 염산-에틸 알콜로 처리하여 2-아미노-4-메톡시-6-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드(300mg)를 수득한다. 융점: 184-185°C.

C. 유사하게, 메탄올성 용액을 상응하는 알콜(에틸렌 글리콜, 이소프로필 알콜, 에틸 알콜)로 대체시키고 실시예 7B의 공정에 따라서, 화학식 I의 다음 화합물을 제조한다:

2-아미노-6-(2-하이드록시에톡시)-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 199-201°C;

2-아미노-6-이소프로필옥시-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 165-167°C; 및

2-아미노-6-에톡시-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 194-195°C.

D. R¹이 메틸티오이고, R²가 수소이며, R³이 나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

3,3-(비스-메틸설폰닐)-(1-나프트-1-일)-프로프-2-엔-1-온(1.13g)을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 10ml 중 수소화나트륨(0.38g, 60% 오일 분산액) 및 구아니딘 카보네이트(0.40g)의 혼합물에 가한다. 1시간 후, 상기 혼합물을 150°C로 5시간 동안 가열한다. 추출하여 후처리함으로써 조 생성물을 수득하고, 이를 헥산/에틸 아세테이트의 6:1 혼합물로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 2-아미노-4-메틸티오-6-(1-나프틸)-피리미딘(140mg)을 수득한다. 상기 유리 염기를 염산-에틸 알콜로 처리하여 2-아미노-6-메틸티오-4-(나프트-1-일)-피리미딘 하이드로클로라이드(80mg)을 수득한다. 융점: 255-259°C(분해).

실시예 8

화학식 I의 화합물의 다른 제조 방법

A. R¹이 이소프로필이고, R²가 수소이며, R³이 나프트-1-일이고, R⁴가 에틸이며, R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-메틸설폰닐피리미딘(0.100g, 0.29mmol)을 에탄올(1ml)중 에틸아민(0.33ml, 5.8mmol)의 용액에 가한다. 반응 용기를 욕 온도 45°C의 초음파분해욕중에 6시간 동안 정치시킨다. 에탄올을 진공하에서 제거하여 점성 오일을 남긴다. 상기 오일을 에탄올 및 물로부터 결정화시켜 2-에틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘(49%)을 수득한다. 융점: 77-78°C.

B. 유사하게, 에틸아민을 화학식 NHR⁴R⁵의 다른 아민으로 대체시키고, 임의로 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-메틸설폰닐피리미딘을 다른 화합물(18)로 대체시켜, 상기 실시예 8A의 공정에 따라서, 화학식 I의 다음 화합물을 제조한다:

4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-하이드라지노-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 융점: 141-145°C;

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(피페라진-1-일)-피리미딘 푸마레이트, 융점: 196.1-196.6°C;

2-(2-메톡시에틸아미노)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 융점: 87.1-87.7°C;

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-n-프로필아미노피리미딘, 융점: 99.6-99.9°C;

2-알릴아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 융점: 92.8-93.4°C;

- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(피페리딘-1-일)-피리미딘, 용점: 70-72℃;
- 2-벤질아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 73-74℃;
- 2-사이클로프로필아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 100.1-100.8℃;
- 2-(2-하이드록시에틸아미노)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 70-71℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-모르폴리노피리미딘, 용점: 81-83℃;
- 2-부틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 87-88℃;
- 2-부틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메틸피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 137-139℃;
- 2-디메틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 용점: 41-42℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘, 용점: 115-116℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-하이드록시-2-펜에틸)-2-메틸아미노피리미딘, 용점: 138.1-139.2℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-펜에틸-2-메틸아미노피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 130.7-131.2℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-이소프로필아미노-6-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 191.3-191.6℃;
- 2-(디메틸아미노)에틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 176.5℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(메틸아미노)-에틸아미노피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 152-153℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-하이드록시프로필)-2-(메틸아미노)-에틸아미노피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 125-130℃;
- 2-(2-하이드록시에틸)아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 191.3-191.6℃;
- 6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-메틸아미노피리미딘, 용점: 129.4-130.0℃;
- 2-벤질아미노-6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘, 용점: 106.2-106.9℃;
- 6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-이소프로필아미노피리미딘 하이드로브로마이드, 용점: 196.5-197.2℃;
- 6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(2-메톡시에틸)아미노피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 114.5-117.8℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(피리딘-4-일)메틸아미노피리미딘, 용점: 149.1-149.5℃;
- 2-(2-아미노)에틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-피리미딘 푸마레이트, 용점: 172.4-172.6℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(4-메톡시페닐)메틸아미노피리미딘 하이드로클로라이드, 용점: 65-67℃;

- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(테트라하이드로-2-푸틸)메틸아미노-6-이소프로필피리미딘, 융점: 72.7-73.8℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(2-하이드록시)에틸아미노-6-이소프로필피리미딘 말레에이트, 융점: 101.9-104.1℃;
- 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(2-하이드록시에톡시)에틸아미노-6-이소프로필피리미딘 하이드로브로마이드, 융점: 115.3-116.7℃;
- 2-(1,3-디하이드록시프로프-2-일)아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘 말레에이트, 융점: 125.3-126.6℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메톡시)에틸피리미딘 말레에이트, 융점: 94-100℃; 및
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-벤에틸피리미딘 말레에이트, 융점: 145-146℃.

C. 유사하게, 임의로 에틸아민을 화학식 NHR^4R^5 의 다른 아민으로 대체시키고 임의로 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-메틸설포닐피리미딘을 다른 화합물(18)로 대체시켜, 상기 실시예 8A의 공정에 따라서, 화학식 I의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 9

화학식 I의 화합물의 N-옥사이드의 제조

A. R^1 이 메틸이고, R^2 가 수소이며, R^3 이 나프트-1-일이고, R^4 및 R^5 가 수소인 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드의 제조

2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘(0.28g)을 0℃에서 클로로포름 15ml에 용해시킨다. m-클로로퍼벤조산(0.54g)을 상기 용액에 5분에 걸쳐 나누어 가한다. 첨가 완료 후, 상기 용액을 40℃로 30분 동안 가온한다. 상기 용액을 10% 수성 티오황산나트륨, 1M 수산화나트륨 및 물로 세척한다. 클로로포름층을 건조(황산나트륨)시키고 농축시키고; 고체 잔사를 에틸 알콜-디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘-1-N-옥사이드(0.07g)를 수득한다. 융점: 228.7-229.5℃.

B. 유사하게, 2-아미노-6-메틸-6-(나프트-1-일)-피리미딘을 화학식 I의 다른 화합물로 대체시키고, 상기 실시예 9A의 공정에 따라서, 다음 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드를 제조한다:

- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-3-N-옥사이드, 융점: 188-189℃;
- 2-아미노-6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘-3-N-옥사이드, 융점: 188.6-190.9℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-1-N-옥사이드 하이드로클로라이드, 융점: 207-208℃;
- 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-1-N-옥사이드, 융점: 153-155℃;
- 2-아세틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-1-N-옥사이드,

^1H NMR(200 MHz), J 1.39(d, 6H), 2.51(s, 3H), 3.81(m, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.62-7.68(m, 3H), 8.10-8.23(m, 1H), 8.38-8.41(m, 1H); 및

4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-2-메틸아미노-1-N-옥사이드, 융점: 181-182.5℃.

C. 유사하게, 2-아미노-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘을 화학식 I의 다른 화합물로 대체시키고, 상기 실시예 9A의 공정에 따라서, 화학식 I의 화합물의 다른 N-옥사이드를 제조한다.

실시예 10

R¹이 하이드록시알킬 또는 알케닐인 화학식 I의 화합물의 제조

A. R¹이 1-하이드록시-1-메틸에틸 또는 이소프로페닐이고, R²가 수소이며, R³이 나프트-1-일이고, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

트리플루오로아세트산 무수물(0.211ml, 1.50mmol)을 메틸렌 클로라이드(5ml)중 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-3-N-옥사이드(0.148g, 0.498mmol)의 용액에 실온에서 가한다. 상기 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반시킨 다음, 1N 수성 수산화나트륨에 붓는다. 유기층을 제거하여 진공하에서 농축시키고, 박층 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-피리미딘(0.043g, 29%), 융점: 181-184°C; 및 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로페닐피리미딘(0.051g, 36%), 융점: 138-140°C의 혼합물을 수득한다.

B. 유사하게, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-3-N-옥사이드를 화학식 I의 화합물의 다른 N-옥사이드로 대체시키고, 상기 실시예 10A의 공정에 따라서, R¹이 하이드록시알킬 또는 알케닐인 화학식 I의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 11

화학식 I의 화합물로부터 화학식 I의 다른 화합물의 제조

A. R⁴가 아세틸이고 R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘(0.5g)을 아세트산 무수물(10ml)에 용해시키고 4-디메틸아미노피리딘(0.125g)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 75 내지 80°C로 총 4시간 동안 가열하고, 진공하에서 증발건조시킨다. 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨 다음, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 디아세틸 화합물을 증발에 의해 오일로서 분리시킨 다음, 메탄올(20ml)에 용해시킨다. 상기 용액을 중탄산나트륨 포화 용액(2ml)으로 처리하고 밤새 교반시킨다. 생성된 모노아세틸 유도체를 증발 건조 및 진공하에서의 건조에 의해 분리시킨다. 잔사를 비등하는 헥산에 용해시키고, 소량의 불용성 잔사를 경사시켜 제거하고, 결정화시켜 2-아세틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 수득한다. 융점: 115.4-116.7°C.

B. R⁴가 페닐아미노카보닐이고, R⁵가 수소인 화학식 I의 화합물의 제조

2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘(288.3mg)을 벤젠(50ml)중에 용해시키고 페닐이소시아네이트(119.1mg)를 가한다. 반응 혼합물을 환류 온도로 48시간 동안 가열하고, 용매를 진공하에서 제거한다. 잔사를 80:20 헥산:에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-페닐우레아이드-피리미딘(49.1mg, 융점; 117-178°C)을 수득한다.

실시예 12

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 경구 투여를 위한 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

성분 정제당 중량, mg

활성 화합물 200

락토오즈, 분무-건조 148

마그네슘 스테아레이트 2

상기 성분을 혼합하여 경질 젤라틴 캡슐중으로 충전시킨다.

실시예 1 내지 10에 따라서 제조된 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 13

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 경구 투여를 위한 다른 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

성분 정제당 중량, mg

활성 화합물 400

옥수수 전분 50

락토오즈 145

마그네슘 스테아레이트 5

상기 성분을 친밀하게 혼합하여 단독 번호 정제로 타정한다.

실시예 1 내지 10에 따라서 제조된 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 14

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

다음 조성을 갖는 경구용 현탁제를 제조한다.

성분

활성 화합물 1.0g

푸마르산 0.5g

염화나트륨 2.0g

메틸 파라벤 0.1g

과립 슈가 25.5g

솔비톨(70% 용액) 12.85g

비검 K(Vanderbilt Co.) 1.0g

향료 0.035ml

색소 0.5mg

증류수 100ml가 되도록 가함.

실시에 1 내지 10에 따라서 제조된 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 15

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 경구 투여를 위한 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

하기 조성을 갖는 pH 4로 완충시킨 주사용 제제를 제조한다.

성분

활성 화합물 0.2g

나트륨 아세테이트 완충 용액(0.4M) 2.0ml

HCl(1N) pH 4가 되도록 적량

물(증류수, 멸균) 20ml가 되도록 적량

실시에 1 내지 10에 따라서 제조된 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 주사용 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 16

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 국소 투여를 위한 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

성분 그램(g)

활성 화합물 0.2-10

스팬 60 2

트윈 60 2

광유 5

바셀린 10

메틸 파라벤 0.15

프로필 파라벤 0.05

BHA(부틸화 하이드록시 아니솔) 0.01

물 100이 되도록 적량

물을 제외한 상기 성분 모두를 합하여 교반시키면서 60°C로 가열한다. 60°C의 충분한 양의 물을 강력하게 교반시키면서 가하여 상기 성분들을 유화시키고, 100g이 되도록 적량의 물을 가한다.

실시에 1 내지 10에 따라서 제조된 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 국소 투여용 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 17

본 실시예는 화학식 I의 활성 화합물, 예를 들면, 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘을 함유하는 대표적인 제약 제형의 제조를 설명한다.

하기 조성을 갖는 총 2.5g의 좌제를 제조한다.

성분

활성 화합물 500mg

Witepsol H-15* 나머지

(*포화 식물성유의 트리글리세라이드; 제조원: Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y.)

실시예 1 내지 10에 따라서 제조된 바와 같은 화학식 I의 다른 화합물을 본 실시예의 좌제 제형의 제조에 활성 화합물로서 사용할 수 있다.

실시예 18

클로닝된 래트 5-HT_{2B} 수용체 결합 검정법

이후 [³H]-5HT로 방사성표지된 클로닝된 5-HT_{2B} 수용체를 사용한 시험관내 결합 검정법을 기술한다.

클로닝된 5-HT_{2B} 수용체를 발현시키는 마우스 NIH3T3 섬유아세포를 95/5% O₂/CO₂중의 10% 태아 소 혈청과 250 µg/ml G418이 보강된 돌베코의 변형된 이글 배지에 유지시켰다. 상기 세포를 인산염 완충된 염수(칼슘/마그네슘 부재)중에서 2mM EDTA를 사용하여 수거하여 원심분리시켰다(500g). 세포 펠릿을 균질화 완충액(Tris, 50mM; Na₂EDTA, 50mM)중에서 Polytron P10 파쇄기(5로 고정, 5초)를 사용하여 균질화시키고, 균질물을 SS34 로터가 장착된 Sorvall/Dupont RC5C 원심분리기(30,000-48,000g, 15분)를 사용하여 19,500rpm에서 원심분리시켰다. 상기 펠릿을 균질화 완충액중에서 균질화시키고(5로 고정, 5초), 균질물을 원심분리시켰다(30,000-48,000g, 15분). 상기 펠릿을 재현탁 완충액(Tris, 50mM; EDTA 0.5mM)중에서 균질화시키고, 균질물을 원심분리시켰다(30,000-48,000g, 15분). 펠릿을 소용적의 재현탁 완충액중에서 균질화시켜(5로 고정, 5초) 대략 1.5x10⁸개 세포/ml를 수득했다. 1ml 분취량으로 막을 분리시켜 -70°C에 보관했다.

상기 막을 실온에서 해동시켜 검정용 완충액(염화칼슘.2H₂O, 4.5mM; Tris, 50mM; 0.1% 아스코르브산)으로 희석시킨다. 특이적 결합은 검정용 시험관당 전체 1.5x10⁶개의 세포와 결합하는 것이 90% 이상이다. 상기 막을 균질화시키고(5로 고정, 5초), 이어서 균질물을 [³H]-5HT(2x10⁻¹⁰M) 시험 화합물(1x10⁻¹⁰ - 1x10⁻⁴M) 및 검정용 완충액(500µl가 되도록 적량)을 함유하는 검정용 시험관에 가했다. 상기 검정용 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 배양한 다음, 0.1% 폴리에틸렌이민 전처리된 유리 섬유 필터매트상에서 Brandel 세포 수확기를 사용하여 여과했다. 검정용 시험관을 냉각된 검정용 완충액으로 세정하고, 필터상에 공기를 취입시키면서 10초간 건조시켰다. 필터상에 남아있는 방사능을 액체 섬광 계수법으로 측정했다. 시험된 각 화합물에 대해 결합을 50% 억제시키는 농도(IC₅₀)를 반복되는 곡선 적의화 기술을 이용하여 측정했다.

실시예 18에서와 같이 진행한 결과, 본 발명의 화합물들이 5-HT_{2B} 수용체에 대한 친화성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

실시예 19

5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} 수용체 결합법

이후 5-HT_{2B} 수용체에 대한 친화성이 높은 리간드가 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에서 상호 스크리닝되는 수용체 결합법을 사용하여 선택성을 입증하는 방법을 기술한다.

5-HT_{2A} 수용체를 사람의 피질, 클로닝된 사람의 5-HT_{2A} 수용체를 발현시키는 Cos-7 세포 및 래트의 5-HT_{2A} 수용체를 발현시키는 NIH-3T3 세포중에서 [³H]케탄세린으로 표지화시켰다. 경쟁 결합 연구를 위한 리간드 농도는 대략 0.1nM이었다. 포화 결합 연구를 위한 방사성리간드의 농도 범위는 0.01nM 내지 2.0nM이었다. 50mM Tris-HCl, 4mM 염화칼슘, 및 0.1% 아스코르브산을 함유하는 검정용 완충액(4℃에서 pH 7.4) 0.5ml중에서 검정을 수행했다. 비-특이적 결합은 10mM 비표지된 케탄세린으로 정했다. 32℃에서 60분 동안 배양시킨 후, 0.1% 폴리에틸렌이민으로 처리한 필터상으로 막을 수거하여 결합된 방사능을 측정했다.

사람의 5-HT_{2B} 수용체는 상기한 바와 같이 Cos-7 세포에서 표지되었는데, 단 방사성리간드는 [³H]5-HT이고, 검정용 완충액은 10mM 파르길린과 0.1% 아스코르브산을 함유했다. 경쟁 결합 연구용 방사성리간드의 농도는 대략 0.4nM인 반면, 포화 결합 연구용 [³H]5-HT의 농도 범위는 0.05 내지 8nM이었다. 비-특이적 결합은 10mM 5-HT으로 정했다. 배양은 4℃에서 120분 동안 수행했다.

5-HT_{2C} 수용체를 용모막 집락, 사람의 5-HT_{2C} 수용체를 발현시키는 Cos-7 세포 및 래트의 5-HT_{2C} 수용체를 발현시키는 NIH-3T3에서 표지화시켰다. 방사성리간드가 [³H]메슬러진인 점을 제외하고는, 5-HT_{2A} 수용체에 대해 기술된 바와 같이 검정을 수행했다. 경쟁 연구용 방사성리간드 농도는 대략 0.2nM인 반면, 포화 결합 연구용 농도 범위는 0.1 내지 18nM이었다. 비-특이적 결합은 10μM 비표지된 메슬러진으로 정했다.

경쟁 방사성리간드 결합 데이터를 4개 변수 연산식과 반복적인 곡선 적의화 기술을 이용하여 분석하여 IC₅₀의 추정치와 힐(Hill) 경사를 수득했다. 이어서, 포화 결합 연구로부터 측정된 Kd 수치를 사용하여 억제 해리 상수(Ki)를 계산했다.

실시에 19에서와 같이 수행하여, 본 발명의 화합물들이 5-HT_{2B} 수용체에 대한 친화성을 갖고 있음이 밝혀졌다.

실시에 20

5-HT_{2B} 수용체 조직계 기능 검정

이후 래트의 위저(stomach fundus) 중근육에서 5-HT 수용체(추정적인 5-HT_{2B})를 특징화하는 시험관내 기능 검정을 기술한다.

래트 위저를 문헌에 기술된 바와 같이 확보했다[참조: Baxter et al., (1994), Brit. J. Pharmacol., 112, 323-331]. 중근육의 스트립을 수컷 스프라그돌리 래트의 위저로부터 수득했다. 점막을 제거하고, 스트립을 휴지기 장력 1g으로 산소화된 Tyrode 용액중에 현탁시켰다. 온도는 37℃로 유지시키고, 파르길린의 존재하에서(100μM) 실험을 수행했다.

길항제 작용에 대해 시험하기 위하여 추정되는 길항제의 존재 또는 부재하에서 5-HT에 대한 농도-반응 곡선을 작성했다. 쉘드 플롯을 작성하여 길항제의 친화성을 측정했다. 효능제에 대해 시험하기 위하여 시험 화합물 단독의 작용을 분리된 스트립상에서 정량화했다.

본 발명의 화합물들은 상기 방법으로 시험시 5-HT_{2B} 수용체에 대한 길항제인 것으로 밝혀졌다.

실시에 21

불안해소 행위 검정

이후 새로운, 밝게 빛을 비추는 환경에 노출시 마우스의 본능적인 불안에 대한 약물의 영향 정도를 측정함으로써 불안해소 활성을 측정하기 위한 생체내 방법을 기술한다.

체중이 18 내지 20g인 나이브 수컷 C5BI/6J 마우스를 음량, 온도 및 습도가 조절되는 사각형 우리에 10마리를 그룹으로 하여 넣는다. 음식과 물을 마음껏 먹도록 한다. 마우스는 12시간 명 및 12시간 암의 사이클로 유지시키며, 빛은 오전 6:00에서 오후 6:00까지 비춘다. 모든 실험은 장소에 도착한지 적어도 7일이 경과된 후 개시한다.

탐험에서의 변화를 측정하기 위한 자동 장치는 옴니-테크 일렉트로닉스 콜럼부스 오하이오(Omni-Tech Electronics Columbus Ohio)로부터 입수하며, 상기 인용된 킬포일(Kilfoil) 등에 기술된 바와 같은 Crawley와 Goodwin의 장치와 유사하다. 간략하면, 챔버는 흑색 플렉시글래스 가리개로 챔버를 2개로 나눈 플렉시글래스 박스(44 x 21 x 21cm)로 이루어져 있다. 2개의 챔버를 나누는 가리개는 마우스가 용이하게 통과할 수 있는 13 x 5cm 개구부가 있다. 암색 챔버에는 투명한 면과 백색 플로어가 있다. 챔버의 상부에 배치되어 있는 형광등(40watt)이 유일한 조명을 제공한다. Digiscan Animal Activity Monitor System RXYZCM16(Omni-Tech Electronics)으로 시험 챔버내에서의 마우스의 탐험 활동을 기록한다.

연구를 시작하기 전에 마우스에게 실험실 환경에 익숙해지도록 60분을 준다. 마우스에게 시험 화합물 또는 비히클을 복강내(i.p.) 주사한 후, 처리 후 15분간 우리로 되돌려 보낸다. 이후 마우스를 광 챔버의 중앙에 놓고 10분 동안 모니터한다.

빛을 비추는 영역에서의 탐험 활동이 일반적으로 증가함에 따라 불안증이 해소된다. 탐험 활동이 증가한다는 것은 증가된 잠복기(빛을 비추는 영역의 중앙에 처음 배치되었을 때 마우스가 암 챔버로 이동하기까지의 시간), 왕복 활동의 증가, 증가된 또는 변형되지 않는 전위 활성화(교차된 그리드 라인 수) 및 암 구역에서 소비하는 시간의 감소로 반영된다.

본 발명의 화합물들은 상기 방법으로 시험시 불안해소 행동을 개선시킨다.

실시예 22

급단 불안증 검정

이후 중독성 물질로 만성적으로 처리한 다음, 갑자기 상기 처리를 중단한 후 마우스에서 일어나는 불안증에 대한 약물의 영향 정도를 측정함으로써 중독성 물질의 급단에 의해 야기된 증상의 개선을 측정하기 위한 생체내 방법을 기술한다.

나이브 수컷 BKW 마우스(25-30g)를 음향, 온도 및 습도가 조절되는 사각형 우리에 10마리를 그룹으로 하여 가둔다. 음식과 물을 마음껏 먹도록 한다. 마우스는 12시간 명 및 12시간 암의 사이클로 유지시키며, 빛은 오전 6:00에서 오후 6:00까지 비춘다. 모든 실험은 장소에 도착한지 적어도 7일이 경과된 후 개시한다.

불안증의 정도는 Crawley와 Goodwin의 2개-구획 탐험 모델(실시예 14 참조)로 측정한다. 빛을 비추는 영역에서의 탐험 활동이 일반적으로 증가함에 따라 불안증이 해소된다. 탐험 활동이 증가한다는 것은 증가된 잠복기(빛을 비추는 영역의 중앙에 처음 배치되었을 때 마우스가 암 챔버로 이동하기까지의 시간), 증가된 또는 변형되지 않는 전위 활성화(교차된 그리드 라인 수) 및 암구역에서 소비하는 시간의 감소로 반영된다.

마우스를 14일 동안 에탄올(8.0% w/v 음료수), 니코틴(0.1mg/kg, 복강내, 1일 2회) 또는 코카인(1.0mg/kg, 복강내, 1일 2회)으로 처리함으로써 빛을 비추는 영역에서의 탐험 활동이 증가된다. 약물 섭생을 개시한지 1, 3, 7 및 14일 후에 불안해소를 평가한다. 상기 처리를 갑작스럽게 중단하고, 빛을 비추는 영역에서의 탐험 활동을 이후 8, 24 및 48시간째에 측정한다. 약물 급단중에 비히클 또는 시험 화합물을 복강내 주사한다. 반응은 에탄올, 코카인 또는 니코틴 처리를 중지한 후 불안해소 행태에서의 감소의 억제로 나타낸다.

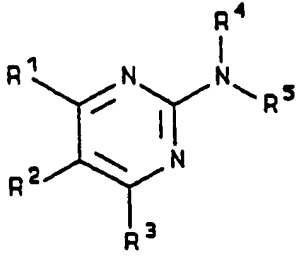
본 발명의 화합물들은 상기 방법으로 시험시 중독성 물질을 급단함으로써 발생하는 증상을 개선시키는 것으로 밝혀졌다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

화학식 I



상기식에서,

R¹은 수소, C₁-C₁₂-알킬, 하이드록시-C₁-C₁₂-알킬, C₃-C₈-사이클로알킬, C₂-C₁₂-알케닐, C₁-C₆-티오알킬, 할로, 플루오로-C₁-C₁₂-알킬, 비치환되거나 하이드록시에 의해 치환된 페닐-C₁-C₆-알킬; -NR⁶R⁷ 또는 -O(CH₂)_nR⁹(여기서, n은 1, 2 또는 3이고, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆-알킬이며, R⁹는 수소 또는 하이드록시이다)이고;

R²는 수소 또는 C₁-C₆-알킬이고;

R³은 비치환되거나 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시 또는 할로에 의해 치환된 나프틸, 페난트렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진, 1H,3H-벤조[de]이소크로멘 또는 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥산이고;

R⁴는 수소, C₁-C₆-알킬, 비치환되거나 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시 및 하이드록시에 의해 치환된 페닐-C₁-C₆-알킬; 하이드록시-C₁-C₆-알킬, C(O)-C₁-C₆-알킬 또는 -(CH₂)_mNR⁶R⁷(여기서, m은 1 내지 6의 정수이고, R⁶ 및 R⁷은 수소 또는 C₁-C₆-알킬이고)이고;

R⁵는 수소이고;

단, (i) R³이 나프틸, 인돌-1-일 또는 2,3-디하이드로인돌-1-일이고, R², R⁴ 및 R⁵가 모두 수소인 경우, R¹은 메틸이 아니고;

(ii) R³이 나프틸인 경우, R¹은 -NR⁶R⁷이 아니고;

(iii) R³이 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐인 경우, R⁴ 및 R⁵는 수소이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R⁴ 및 R⁵가 수소 또는 C₁-C₆-알킬인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R¹이 C₁-C₆-알킬, 플루오로-C₁-C₁₂-알킬 또는 하이드록시-C₁-C₁₂-알킬이고, R³이 비치환되거나 C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시 또는 할로에 의해 치환된 1-나프틸인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 4.

제3항에 있어서, R¹이 메틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 2-메틸나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(2-메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 5.

제3항에 있어서, R¹이 이소프로필이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 6.

제5항에 있어서, N-옥사이드가 1-위치에 존재하는 화합물인 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘-1-N-옥사이드.

청구항 7.

제3항에 있어서, R¹이 1-플루오로-1-메틸에틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 8.

제3항에 있어서, R¹이 1-하이드록시-1-메틸에틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(1-하이드록시-1-메틸에틸)-피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 9.

제3항에 있어서, R¹이 1-플루오로-1-메틸에틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4,6-디플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(4,6-디플루오로나프트-1-일)-6-(1-플루오로-1-메틸에틸)-피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 10.

제3항에 있어서, R¹이 이소프로필이고, R² 및 R⁵가 수소이며, R⁴가 메틸이고, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-메틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 11.

제3항에 있어서, R¹이 2-메틸프로필이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메틸프로필)-피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 12.

제3항에 있어서, R¹이 3급-부틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 4-플루오로나프트-1-일인 화합물인 2-아미노-6-(3급-부틸)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 13.

제2항에 있어서, R¹이 C₁-C₆-알킬이고 R³이 비치환되거나 치환된 인돌인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

청구항 14.

제13항에 있어서, R¹이 메틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 수소이며, R³이 인돌-4-일인 화합물인 2-아미노-4-(1H-인돌-4-일)-6-메틸피리미딘, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드.

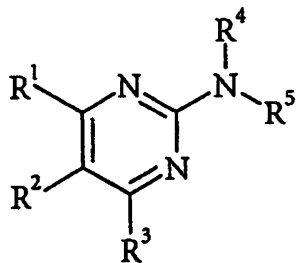
청구항 15.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 약제학적으로 허용되는 무독성 담체 1종 이상과의 혼합물로 포함하는, 5HT_{2B} 길항제로서 유용한 약제학적 조성물.

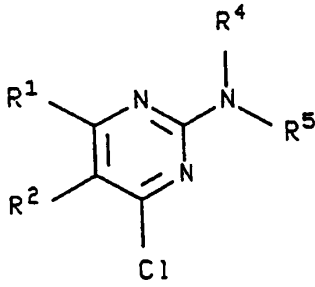
청구항 16.

화학식 4의 화합물을 화학식 5의 붕소산 유도체와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 N-옥사이드의 제조 방법.

화학식 I



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 I에서,

R^1 은 수소, C_1 - C_{12} -알킬, 하이드록시- C_1 - C_{12} -알킬, C_3 - C_8 -사이클로알킬, C_2 - C_{12} -알케닐, C_1 - C_6 -티오알킬, 할로, 플루오로- C_1 - C_{12} -알킬, 비치환되거나 하이드록시에 의해 치환된 페닐- C_1 - C_6 -알킬; $-NR^6R^7$ 또는 $-O(CH_2)_nR^9$ (여기서, n 은 1, 2 또는 3이고, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 -알킬이며, R^9 는 수소 또는 하이드록시이다)이고;

R^2 는 수소 또는 C_1 - C_6 -알킬이고;

R^3 은 비치환되거나 C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시 또는 할로에 의해 치환된 나프틸, 안트라센, 페난트렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진, 1H,3H-벤조[de]이소크로멘 또는 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥산이고;

R^4 는 수소, C_1 - C_6 -알킬, 비치환되거나 C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -알콕시 및 하이드록시에 의해 치환된 페닐- C_1 - C_6 -알킬; 하이드록시- C_1 - C_6 -알킬, $C(O)$ - C_1 - C_6 -알킬 또는 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ (여기서, m 은 1 내지 6의 정수이고, R^6 및 R^7 은 수소 또는 C_1 - C_6 -알킬이다)이고,

R^5 는 수소이고;

단, (i) R^3 이 나프틸, 인돌-1-일 또는 2,3-디하이드로인돌-1-일이고, R^2 , R^4 및 R^5 가 모두 수소인 경우, R^1 은 메틸이 아니고;

(ii) R^3 이 나프틸인 경우, R^1 은 $-NR^6R^7$ 이 아니고;

(iii) R^3 이 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐인 경우, R^4 및 R^5 는 수소이고;

상기 화학식 4 및 5에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 화학식 I에 대해서 정의된 바와 같고,

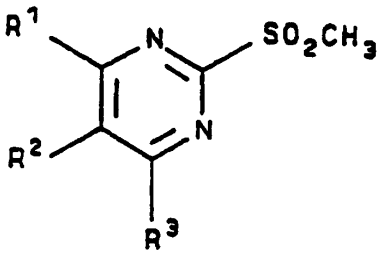
R^4 및 R^5 는 수소 또는 C_1 - C_6 -알킬이고;

R^{11} 은 H 또는 메틸이다.

청구항 17.

화학식 6의 화합물을 화학식 HNR^4R^5 의 2급 아민(여기서, R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의되는 바와 같다)과 반응시켜, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 가 제1항에서 정의되는 바와 같은 화학식 I의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

[화학식 6]



상기식에서,

R^1 내지 R^3 는 제1항에서 정의되는 바와 같다.

청구항 18.

제16항 또는 제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 산화제와 반응시켜 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드를 수득함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19.

제16항 또는 제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 강산과 반응시켜 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 수득함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, R^1 이 알킬인 화학식 I의 화합물의 N-옥사이드를 카복실산 무수물과 반응시켜 R^1 이 하이드록시알킬 또는 알케닐인 화학식 I의 화합물을 수득하고, 임의로 화학식 I의 화합물을 강산과 반응시켜 화학식 I의 약제학적으로 허용되는 염을 수득함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 21.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 범불안장애를 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.

청구항 22.

2-아미노-5-플루오로-6-메틸-4-(나프트-1-일)-피리미딘,

- 2-아미노-4-(나프트-1-일)-6-페닐피리미딘 하이드로클로라이드,
 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-피리미딘 하이드로클로라이드,
 2-아미노-4-(6-메틸아세나프텐-5-일)-6-메틸-피리미딘,
 2-아미노-4-(8-하이드록시메틸나프트-1-일)-6-메틸피리미딘,
 2-아미노-4-(1H-인돌-7-일)-6-이소프로필피리미딘,
 2-아미노-4-(아세나프트-5-일)-6-이소프로필피리미딘,
 2-아미노-4-(아세나프트-5-일)-6-메틸피리미딘,
 2-아미노-5-(6-메틸-4-나프트-1-일)-피리미딘-2-일아미노)-펜탄산,
 2-(2-메톡시에틸아미노)-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘,
 2-알릴아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-피리미딘,
 2-사이클로프로필아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘,
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-모르폴리노-피리미딘,
 2-디메틸아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-피리미딘,
 6-3급-부틸-4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(2-메톡시에틸)아미노-피리미딘 하이드로클로라이드,
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(피리딘-4-일)메틸아미노피리미딘,
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-(4-메톡시-페닐)메틸아미노-피리미딘 하이드로클로라이드,
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(테트라하이드로-2-푸릴)메틸-아미노-6-이소프로필-피리미딘 나트륨,
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-2-(2-하이드록시에톡시)에틸아미노-6-이소프로필-피리미딘 하이드로브로마이드,
 2-아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-(2-메톡시)에틸-피리미딘 말레에이트,
 (4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-페닐아미노피리미딘,
 2-(비스-메탄설폰일)아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘,
 2-(메탄설폰일)아미노-4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필피리미딘, 및
 4-(4-플루오로나프트-1-일)-6-이소프로필-2-페닐우레이도-피리미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 23.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 강박장애를 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.

청구항 24.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 우울증을 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.

청구항 25.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 편두통을 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.

청구항 26.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 고혈압을 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.

청구항 27.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 무독성 담체와 함께 포함하는, 수면장애를 치료하기 위한 약제의 제조용 약제학적 조성물.