

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 495/04

(45) 공고일자 2005년11월01일
(11) 등록번호 10-0525214
(24) 등록일자 2005년10월24일

(21) 출원번호	10-2003-7000783	(65) 공개번호	10-2003-0015397
(22) 출원일자	2003년01월17일	(43) 공개일자	2003년02월20일
번역문 제출일자	2003년01월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/008186	(87) 국제공개번호	WO 2002/06288
국제출원일자	2001년07월16일	국제공개일자	2002년01월24일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 00115450.9 2000년07월18일 유럽특허청(EPO)(EP)

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

(72) 발명자 빈젤리알프레드
스위스체하-4102빈닌겐임쿠젤팡50

마에르키한스-페터
스위스체하-4059바젤셀티스베르거슈트라세75

무텔빈센트

프랑스에프-68100물하우제플라스테마레슈15

보스틀볼프강

독일79639그렌짜흐-비흘렌임스트리크2

월헬름마우리스

프랑스에프-68790모슈월레라바슈멩뒤뤼네11

(74) 대리인

김창세

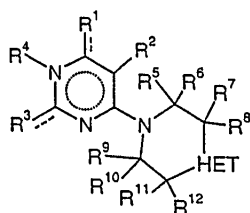
심사관 : 오현식

(54) 테트라하이드로-헤테로사이클로아제피닐 피리미딘 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서, HET 및 R¹ 내지 R¹²는 명세서에 정의된 바와 같다.

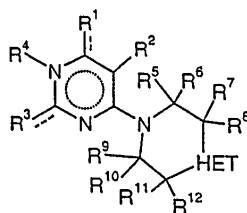
본 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 약제 및 이들 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 제 I 군 mGluR 길항제이고, 따라서 급성 및/또는 만성 신경 질환을 억제 또는 예방하는데 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 니트로- 및 시아노-1,2,4,5-테트라하이드로-헤테로사이클로아제피닐 피리미딘 유도체 및 그의 약학적으로 허용가능한 염(라세미 및 광학 활성 형태)에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

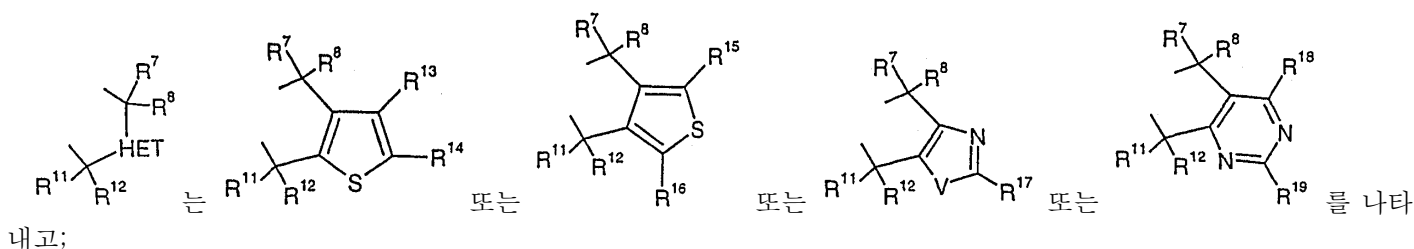
R¹은 산소, 하이드록시, 저급 알콕시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이고;

R²는 니트로 또는 시아노이며;

R³는 수소, 저급 알킬, 산소, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬-아미노 또는 하이드록시-저급 알킬-아미노이고;

R⁴는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐이거나, 또는 인접한 질소 원자가 이미 -N= 또는 =N-으로서 3개의 결합을 갖는 경우에는 존재하지 않으며;

R⁵, R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;



R⁷, R⁸, R¹¹ 및 R¹²는 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 하이드록시이며;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

R¹⁷은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시 또는 아미노이고;

R¹⁸은 수소 또는 하이드록시이며;

R¹⁹은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시 또는 아미노이고;

V는 NH, S 또는 O를 나타내고,

점선은 단일결합일 수 있다.

놀랍게도, 화학식 I의 화합물은 대사성(metabotropic) 글루타메이트 수용체에서의 길항제인 것으로 밝혀졌다.

배경기술

중추신경계(CNS)에서, 자극의 전달은 뉴론에서 보내지는 신경전달물질과 다른 신경수용체의 상호작용에 의해 일어난다.

CNS에서 가장 통상적으로 발생하는 신경전달물질인 L-글루탐산은 다수의 생리학적 과정에서 결정적인 역할을 한다. 글루타메이트-의존성 자극 수용체는 2가지 주요 군으로 나뉜다. 제 1 주요 군은 리간드-조절된 이온 채널을 형성한다. 대사성 글루타메이트 수용체(mGluR)는 두번째 주요 군에 속하며, 또한 G-단백질-커플링된 수용체 부류에 속한다.

현재, 이들 mGluR의 여덟가지 상이한 종류가 알려져 있고, 이들중 몇몇은 심지어 아-유형도 갖는다. 구조적 변수, 상이한 제 2 메신저 신호화 경로 및 저분자량의 화학적 화합물에 대한 상이한 친화력에 기초하여, 이들 8개의 수용체는 3개의 아-군으로 세분될 수 있다: mGluR1과 mGluR5는 제 I 군에 속하고, mGluR2와 mGluR3은 제 II 군에 속하며, mGluR4, mGluR6, mGluR7 및 mGluR8은 제 III 군에 속한다.

제 1 군에 속하는 대사성 글루타메이트 수용체의 리간드는 간질, 발작, 만성 및 급성 통증, 정신병, 정신분열증, 알츠하이머병, 인지장애 및 기억력 감퇴 같은 급성 및/또는 만성 신경 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

이와 관련하여 치료될 수 있는 다른 증상은 바이패스(bypass) 수술 또는 이식, 뇌로의 불량한 혈류 공급, 척수 손상, 두부 손상, 임신에 의한 저산소증, 심장마비 및 저혈당증에 의해 야기되는 제한된 뇌 기능이다. 다른 치료가능한 증상은 헌팅톤 무도병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), AIDS에 의해 야기되는 치매, 안구 손상, 망막증, 특발성 파킨슨증 또는 약물로 인해 야기되는 파킨슨증, 및 글루타메이트-결핍 기능성 질환에 이르는 증상, 예를 들어 근육 연축, 경련, 편두통, 노실금, 니코틴 중독, 아편 습관성 중독, 정신병, 불안증, 구토, 이상운동증 및 우울증이다.

본 발명의 목적은 그 자체로서의 또한 약학적으로 활성인 성분으로서의 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이들의 제조방법, 본 발명에 따른 화합물을 기재로 하는 약제 및 이들의 제조방법, 및 전술한 종류의 질병을 억제(control) 또는 예방함에 있어서의, 또한 상응하는 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도이다. 뿐만 아니라, 방사성 라벨링된 화학식 I의 mGluR1 수용체 길항제의 결합 분석에서의 용도 또한 본 발명의 목적이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 영역에서 바람직한 화학식 I의 화합물은 R^2 가 NO_2 인 화합물이다.

본 발명의 영역에서 더욱 바람직한 것은 R^1 이 $=\text{O}$ 또는 저급 알콕시이고, HET가 티오펜기를 나타내는 화학식 I의 화합물이다.

이러한 화합물의 예가 아래에 기재되어 있다:

[라세미]-6-(4-하이드록시-4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온,

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀, 또는

3-에틸-2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온.

또한, 본 발명의 영역에서 R^1 이 $=\text{O}$ 또는 저급 알콕시이고 HET가 티아졸기를 나타내는 화학식 I의 화합물도 바람직하다.

이들 화합물의 예는 다음과 같다:

2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀,

3-에틸-2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3-에틸-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온, 또는

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온.

본 발명의 영역에서 더욱 바람직한 화학식 I의 화합물은 R^1 이 하이드록시이고, HET가 피리미딘기를 나타내는 화합물이다.

이들 화합물의 예는 아래에 기재되어 있다:

7-(6-하이드록시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-d]아제핀-4-올, 또는

2-메틸-5-니트로-6-(5,6,8,9-테트라하이드로-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일)-피리미딘-4-올.

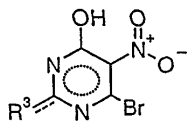
본 명세서에 사용되는 용어 "저급 알킬"은 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 포화 탄화수소 잔기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 등을 나타낸다.

본 명세서에 사용되는 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 7개, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 불포화 탄화수소 잔기를 나타낸다.

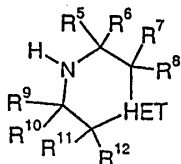
용어 "저급 알콕시"는 산소원자를 통해 결합된 전술한 정의의 저급 알킬 잔기를 일컫는다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 a) 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 생성시키거나, b) 하기 화학식 I-2의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물 또는 하기 화학식 I-4의 화합물을 생성시키거나, 또는 c) 하기 화학식 V의 화합물(Z 및/또는 E)을 하기 화학식 VIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 생성시킨 다음, 필요한 경우 화학식 I의 화합물의 작용기를 다른 작용기로 전환시키고, 필요한 경우 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킴으로써 제조될 수 있다:

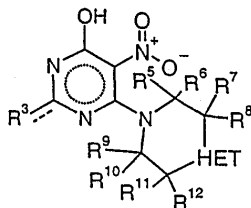
화학식 III



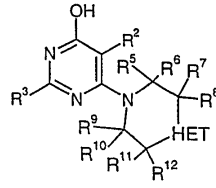
화학식 IV



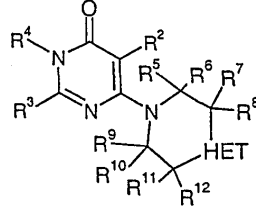
화학식 I-1



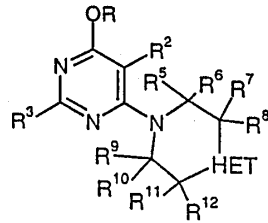
화학식 I-2



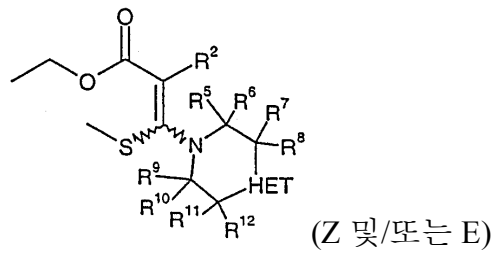
화학식 I-3



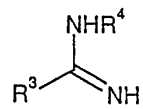
화학식 I-4



화학식 V



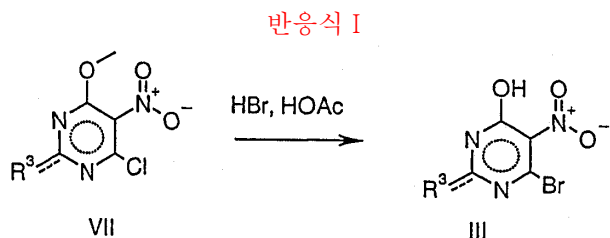
화학식 VIa



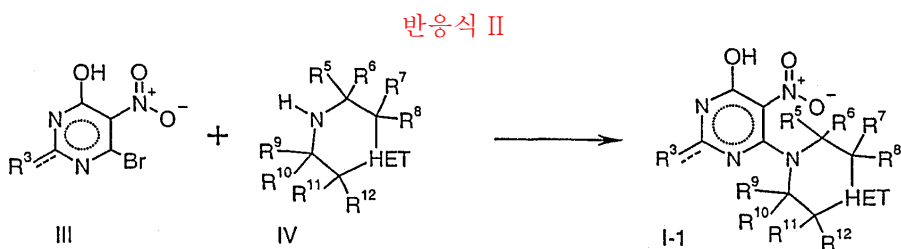
상기 식에서, 각 치환기는 상기 정의된 바와 같고, R은 수소 또는 저급 알킬이다.

하기 반응식 I 내지 VII 및 실시예 1 내지 10에는, 반응 단계 및 변형 방법 a) 내지 c)가 더욱 자세하게 기재되어 있다.

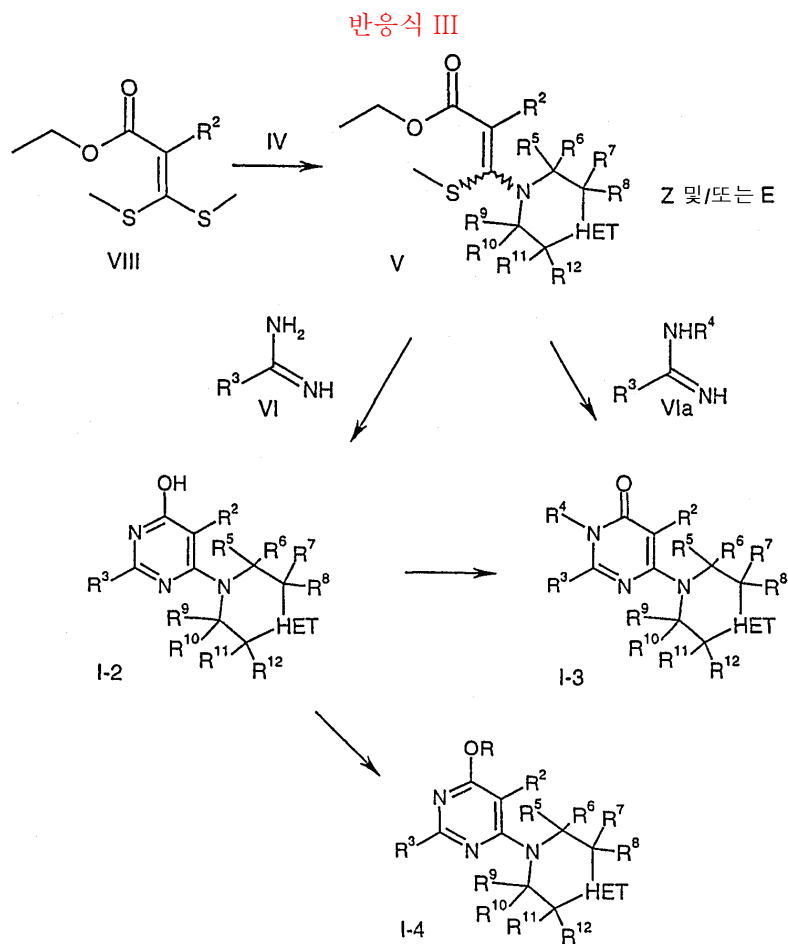
클로로-메톡시-니트로 피리미딘 VII(반응식 I)은 공지되어 있다[예컨대, 6-클로로-4-메톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘; Helv. (1958), 41, 1806]. 바람직하게는 0℃ 내지 60℃에서 아세트산중에서 2-알킬-6-클로로-4-메톡시-5-니트로-피리미딘 VII을 브롬화수소산으로 처리하면 2-알킬-6-브로모-5-니트로-3H-피리미딘-4-온 III이 생성된다(반응식 I).



0℃ 내지 100℃에서 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세톤, 메틸-에틸케톤 또는 테트라하이드로푸란 같은 용매 중에서 트리에틸아민 같은 염기의 존재하에 임의적으로 치환된 2급 아민 IV와 2-알킬-6-브로모-5-니트로-3H-피리미딘-4-온 III을 반응시켜 3급 아민 I-1을 수득한다(반응식 II).

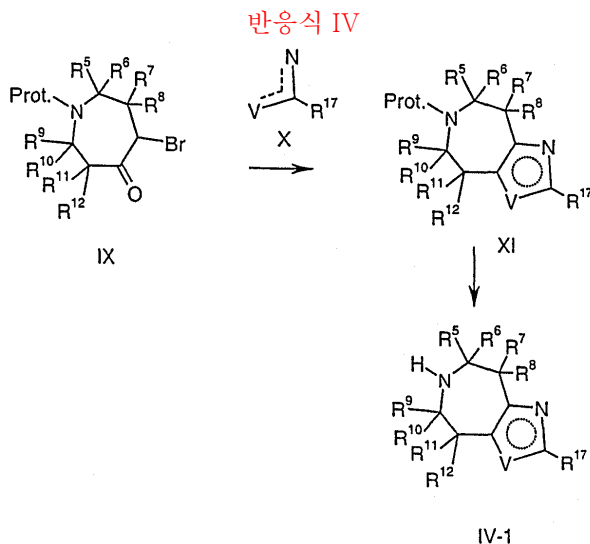


실온 내지 100℃의 온도에서 에탄올, 메탄올, 아세톤 또는 메틸-에틸케톤 같은 용매 중에서 탄산칼륨 및/또는 트리에틸아민 같은 염기의 존재하에 임의적으로 치환된 2급 아민 IV와 비스(메틸티오)-아크릴레이트 VIII을 반응시켜, Z-이성질체로서, E 이성질체와 Z 이성질체의 혼합물로서 또는 E 이성질체로서 형성될 수 있는 부가물 V를 수득한다(반응식 III). 70℃ 내지 140℃에서 N,N-디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭사이드 중에서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔의 존재하에, 또는 바람직하게는 환류온도에서 에탄올중에서 소듐 에틸레이트의 존재하에 부가물 V를 아미딘, 우레아 또는 티오우레아와 반응시켜, 피리미딘올 I-2 또는 피리미딘올 I-3을 생성시킬 수 있다.

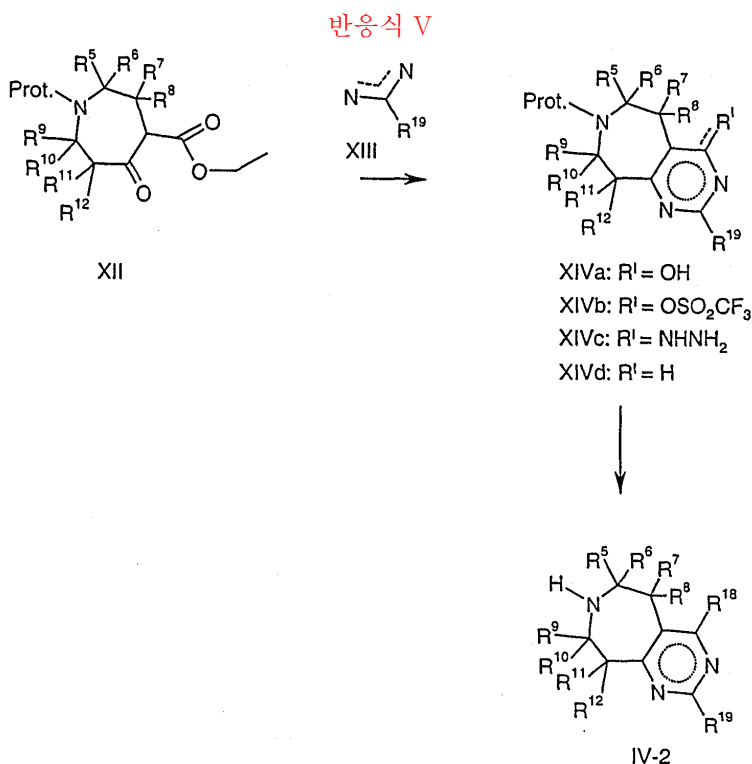


예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘 같은 알칼리 카보네이트, 트리에틸아민 또는 에틸-디이소프로필아민 같은 3급 아민, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨 같은 알칼리 메탈 하이드라이드 등의 염기의 존재하에 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세톤, 메틸-에틸케톤 또는 테트라하이드로푸란 같은 용매 중에서 임의적으로 치환된 알킬 할라이드, 토실레이트, 메실레이트 또는 트리플루오로-메탄설포네이트를 사용하여, 또는 진한 수산화나트륨 수용액 또는 고형 수산화나트륨의 존재하에 벤질-트리메틸암모늄 클로라이드 같은 상전이촉매를 사용하여 시아노 또는 니트로기인 R²를 갖는 부가물 I-2를 알킬화시키면(반응식 III), N- 및/또는 O-알킬화된 생성물 I-3 및 I-4의 다양한 혼합물이 생성된다.

실온 내지 120℃에서 소듐 에틸레이트 또는 트리에틸아민 같은 염기의 존재하에 에탄올, 디옥산 또는 아세토니트릴 같은 용매 중에서 아미드, 티오아미드, 우레아 또는 티오우레아 화합물과 반응시킨 후, 실온 내지 80℃에서 메탄올중에서 산, 예컨대 염화수소(수용액, 37%)로 3급-부톡시 카보닐 작용기를 제거함으로써, 브로모아제핀은 IX로부터, 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로방향족 5-원 고리로 축합된 아제핀 IV-1을, 예컨대 4-브로모-5-옥소-아제핀-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실온에서 디옥산/탄산수소나트륨 수용액 중에서 5-브로모-아제핀-4-온 하이드로브로마이드(1:1)[Ger. Offen. (1989), DE 3820775 호]와 디-3급-부틸디카보네이트로부터 제조됨)로서 제조할 수 있다(반응식 IV).

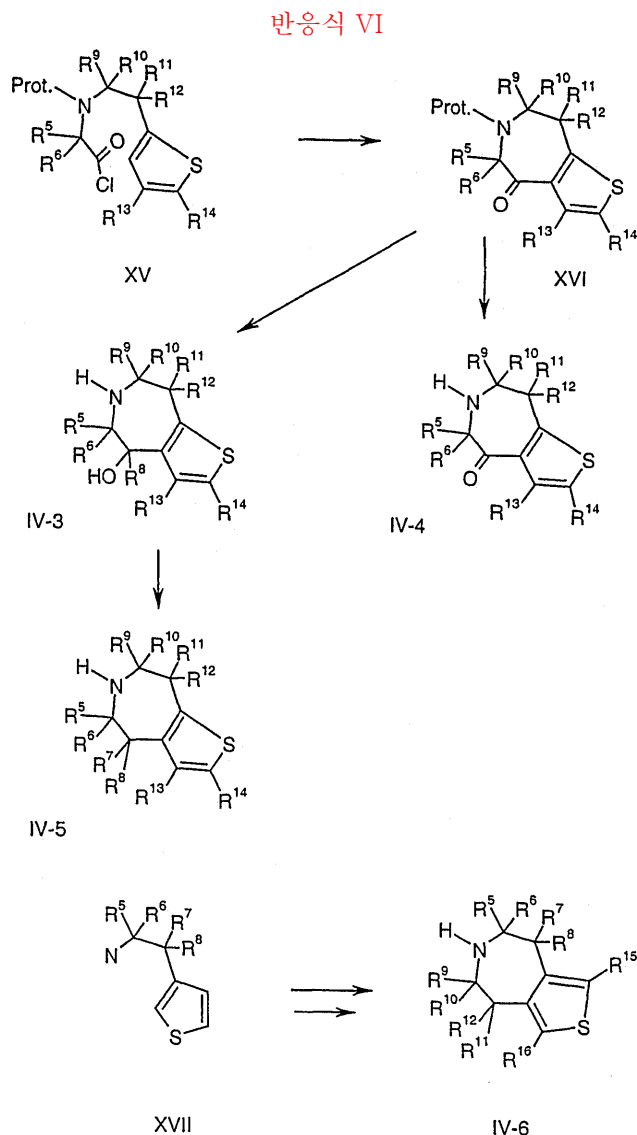


40℃ 내지 110℃에서 에톡시화나트륨 또는 3급부틸화칼륨 같은 염기의 존재하에 에탄올, 디옥산 또는 N,N-디메틸포름아미드 같은 용매 중에서 아미딘 XIII과 축합시킴으로써, 알콕시카보닐-아제피논 XII으로부터, 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로방향족 6-원 고리로 축합된 아제핀 IV-2를, 예컨대 4-에톡시-카보닐-5-옥소-아제판-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로서 [Synthetic Communications 22 (1992), 1249-1258] 제조할 수 있다(반응식 V). -40℃ 내지 60℃에서 디클로로메탄 같은 불활성 용매 중에서 트리에틸아민 같은 염기 및 트리플루오로설포산 무수물로 하이드록시 작용기를 이탈기, 예컨대 트리플루오로설포닐옥시 작용기로 변환시킴으로써, 일차적으로 형성된 화합물 XIV를 더욱 개질시켜, 화합물 XIVb를 생성시킨다. 화합물 XIVb를 바람직하게는 환류온도에서 에탄올 같은 용매 중에서 하이드라진과 반응시킴으로써 이 화합물의 트리플루오로설포닐옥시 작용기를 하이드라진 잔기로 대체시켜 화합물 XIVc를 생성시킬 수 있다. 환류온도에서 에탄올중에서 산화인에 의해 하이드라지노-화합물 XIVc를 화합물 XIVd로 변환시킬 수 있으며, 이러한 일련의 반응은 문헌 [Bull. Chem. Soc. Jap. (1971), 44(1), 153-8]에 기재되어 있다. 실온 내지 80℃에서 메탄올중에서 화합물 XIVa 또는 XIVd의 3급-부톡시 카보닐 작용기를 산, 예컨대 염화수소(수용액, 37%)로 제거하여 아제핀 IV-2를 제조한다.



티에노 잔기에 부착된 탄소에 하이드록시 작용기를 갖거나 갖지 않는 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀 IV-3 및 IV-5는 공지되어 있다[J. Heterocyclic Chem. 22, 1011 (1985)]. 아제핀 2급 질소 작용기에 토실옥시 보호기를 갖는 전구체 산 클로라이드 XV를 -40℃ 내지 80℃에서 삼염화알루미늄, 사염화주석 또는 오염화인 같은 루이스산 촉매의 존재하에 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄 또는 니트로벤젠 같은 불활성 용매 중에서 환화시켜 보호된 케톤 XVI을 생성시킨다. 이어, 실온에서 에틸 아세테이트 같은 용매 중에서 페놀 같은 소거용 시약의 존재하에 브롬화수소산으로 N-토실 작용기를 절단함으로써 케토 티에노[2,3-d]아제핀 IV-4를 제조하는 한편, 환류온도에서 톨루엔중에서 소듐 비스(메톡시에톡시)알루미늄-하이드라이드로 처리함으로써 케토 작용기를 환원시키는 동시에 N-토실 보호기를 제거함으로써 하이드록시 티에노[2,3-d]아제핀 IV-3을 수득할 수 있다. 실온 내지 100℃에서 염산의 존재하에 아세트산 중에서 염화주석으로 하이드록시 티에노[2,3-d]아제핀 IV-3을 추가로 환원시켜 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀 IV-5를 생성시킬 수 있다.

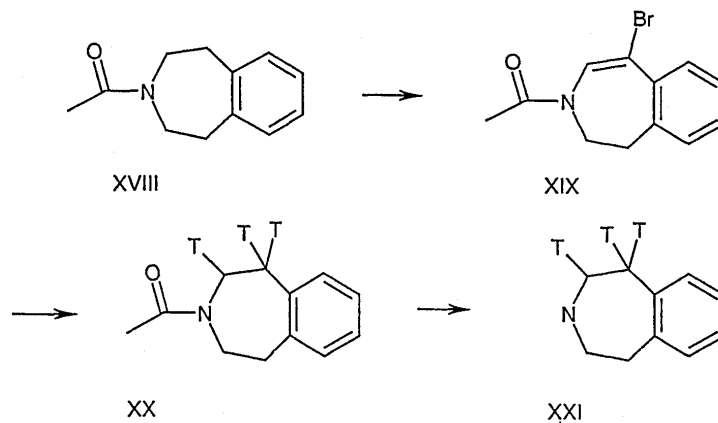
반응식 VI에 상세하게 도시된 티에노[2,3-d]아제핀에 대해 기재되어 있는 것과 유사한 일련의 반응으로 2-티오펜-3-일-에틸아민 유도체 XVII[Eur. Pat. Appl. (1988), EP 274324 A1 호]로부터 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀 IV-5에 대해 이성질체인 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[3,4-d]아제핀 VI-6을 제조할 수 있다.



mGluR 1 길항제 특성을 특징화하기 위한 결합 분석에 라벨링된 화합물, 예를 들어 1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴이 필요하며, 반응식 VII에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 1,1,2-트리트리티오-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀 XXI

같은 아벨링된 아민으로부터 출발하여 반응식 I 내지 III에 따라 제조될 수 있다. 바람직하게는 환류온도에서 디벤조일퍼옥사이드 또는 1,1'-아조비스-(사이클로헥산카보니트릴) 같은 라디칼 개시제의 존재하에 사염화탄소 중에서 1-(1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온 XVIII[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]과 N-브로모숙신이미드를 반응시킴으로써 1-(5-브로모-1,2-디하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온 XIX를 수득할 수 있다. 바람직하게는 트리에틸아민 같은 염기의 존재하에 테트라하이드로푸란 같은 에테르, 에탄올 또는 메탄올 같은 용매 중에서 팔라듐 또는 백금 촉매를 이용하여 삼중수소 기체로 1-(5-브로모-1,2-디하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온 XIX를 수소화시켜, 1-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온 XX를 수득하고, 이를 메탄올중에서 진한 염산 수용액으로 처리하여 1-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온 XXI로 전환시킬 수 있다.

반응식 VII



염으로 전환될 화합물의 성질을 고려하여 공지되어 있는 방법에 따라 약학적으로 허용가능한 염을 용이하게 제조할 수 있다. 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 또는 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 무기산 또는 유기산이 화학식 I의 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 제조에 적합하다. 알칼리금속 또는 알칼리토금속(예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘), 염기성 아민 또는 염기성 아미노산을 함유하는 화합물이 화학식 I의 산성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 적합하다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같이 대사성 글루타메이트 수용체 길항제이고, 간질, 발작, 만성 및 급성 통증, 정신병, 정신분열증, 알츠하이머병, 인지장애, 기억력 감퇴 및 정신병 같은 급성 및/또는 만성 신경 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 다른 치료가능한 증상은 바이패스 수술 또는 이식, 뇌로의 불량한 혈류 공급, 척수 손상, 두부 손상, 임신에 의한 저산소증, 심장마비 및 저혈당증에 의해 야기되는 제한된 뇌 기능이다. 다른 치료가능한 증상은 헌팅턴 무도병, ALS, AIDS에 의해 발병되는 치매, 안구 손상, 망막증, 특발성 파킨슨증 또는 약물로 인해 유발되는 파킨슨증, 및 예컨대 근육 연축, 경련, 편두통, 뇨실금, 니코틴 중독, 정신병, 아편 습관성 중독, 불안증, 구토, 이상운동증 및 우울증 같은 글루타메이트-결핍 기능성 질환에 이르는 증상이다.

본 발명의 화합물은 제 I 군 mGluR 길항제이고, 하기 방법을 이용하여 시험하였다:

mGluR 1 길항제 특성을 특징화하기 위한 결합 분석

삼중수소화된 1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴을 사용한 결합 분석: HEK 293 세포를 일시적으로 래트의 mGluR1a 수용체에 감염시켰다. 세포를 수확하고 PBS로 3회 세척하였다. 세포 펠렛을 -80°C에서 냉동시켰다. 래트의 mGluR1a 수용체에 감염시킨 HEK 293 세포로부터 막을 준비하고, HEPES NaOH 20mM, pH=7.4 결합 완충액중에 재현탁시킨 후 1회 분석시 10μg 단백질의 농도로 결합 실험에 사용하였다. 1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴(S.A 33.4Ci/밀리몰)을 최종 농도 3nM로 사용하였다. 실온에서 1시간동안 잠재적인 저해제의 다양한 농도에서 배양시킨 다음, 배양액을 PEI 0.1%중에서 1시간동안 미리 담귀

둔 GF/B 유리 필터 상에 여과하고 차가운 결합 완충액 1ml로 3회 세척하였다. 탑카운트β 계수기를 이용하여 유니필터(unifilter) 96상에 보유되는 방사능을 계수하였다. 비특이적 결합에 대해 보정한 후, 데이터를 정규화시키고, 저해 곡선에 피팅시킨 4가지 매개변수의 기호논리학적 방정식을 이용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

바람직한 화합물은 0.001 내지 50.00μM의 IC₅₀을 갖는다(B-IC₅₀).

하기 표에는 바람직한 화합물의 몇몇 특정 활성 데이터가 기재되어 있다:

	실시에 번 호	B- IC ₅₀ (μ M)
2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온	1	30
6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀	2	4.2
3-에틸-2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온	2	2.1
6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온	3	49
6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3-에틸-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온	4	6
2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온	6	43
2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온	9	1.9
6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀	10	0.44
3-에틸-2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온	10	0.069

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대 약학 제제 형태의 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 예컨대 정제, 피복 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 예컨대 좌약의 형태로 직장 투여되거나 또는 예컨대 주사용 용액의 형태로 비경구 투여될 수도 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약학 제제를 제조하기 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등을 정제, 피복된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이지만; 활성성분의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 담체가 통상 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는 예를 들어 물, 폴리올, 슈크로즈, 환원당, 글루코즈 등이다. 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등과 같은 보조제를 화학식 I의 화합물의 수용성 염의 주사용 수용액에 사용할 수 있으나, 통상적으로는 필요하지 않다. 좌약에 적합한 담체는 예를 들어 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

또한, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 약학적으로 중요한 성분을 함유할 수 있다.

이미 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 불활성인 부형제를 함유하는 약제 또한 본 발명의 목적이며, 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 필요한 경우 하나 이상의 다른 치료용으로 중요한 성분을 하나 이상의 치료면에서 불활성인 담체와 함께 생약 투여형에 포함시킴을 포함하는, 상기 약제의 제조방법도 본 발명의 목적이다.

투여량은 광범위하게 변할 수 있으며, 물론 각각의 개별적인 경우에 개별적인 필요에 따라 적절히 조절된다. 일반적으로, 경구 또는 비경구 투여에 효과적인 투여량은 0.01 내지 20mg/kg/일이고, 기재된 모든 증상에 대해 0.1 내지 10mg/kg/일의 투여량이 바람직하다. 따라서, 체중이 70kg인 성인의 1일 투여량은 1일 0.7 내지 1400mg, 바람직하게는 1일 7 내지 700mg이다.

마지막으로, 앞서 언급한 바와 같이, 전술한 종류의 급성 및/또는 만성 신경 질환을 억제 또는 예방하는 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도 또한 본 발명의 목적이다.

실시예

실시예 1

2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

a) 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

아세트산 450ml중 2-메틸-4-메톡시-5-니트로-6-클로로-피리미딘[Helv. (1958), 41, 1806] 20.5g(101밀리몰)의 용액에 브롬화수소산 용액(물중 48%) 56.6ml(503밀리몰)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 44시간동안 교반하였다. 이를 감압하에 증발시키고 형성된 잔류물을 얼음/물 혼합물 500ml에 부어넣은 다음, 디클로로메탄 500ml로 3회 추출하였다. 모아진 디클로로메탄 상을 물 100ml로 세척하고 감압하에 증발시켰다. 이렇게 하여, 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온 16.3g(69.6밀리몰, 수율 69%)을 담황색 고체로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

b) 2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀

다음 일련의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다: i) 디옥산/탄산수소나트륨 수용액 중에서 디-t-부틸디카보네이트로 5-브로모-아제핀-4-온 하이드로브로마이드(1:1)[Ger. Offen. (1989), DE 3820775 호]를 처리하여 4-브로모-5-옥소-아제핀-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 수득함; ii) 환류온도에서 트리에틸아민의 존재하에 에탄올중에서 4-브로모-5-옥소-아제핀-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 티오아세트아미드로 처리하여 2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-카복실산 3급-부틸 에스테르를 생성시킴; iii) 실온에서 메탄올중에서 염화수소(수용액, 37%)로 3급-부틸옥시카보닐 작용기를 제거함으로써 2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-카복실산 3급-부틸 에스테르를 2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5d]아제핀으로 전환시킴.

c) 2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

N,N-디메틸포름아미드 2.0ml중 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온 0.234g(1.00밀리몰), 2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀 하이드로클로라이드 0.205g(1.00밀리몰) 및 탄산칼륨 0.304g(2.20밀리몰)의 현탁액을 실온에서 60시간동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 얼음/물 혼합물 50ml에 부어넣고 형성된 결정을 여과에 의해 수거하였다. 이렇게 하여, 2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온의 첫번째 생성물을 수득하였다. 이어, 모액을 증발시키고, 용리제로서 디클로로메탄과 메탄올의 9:1 v/v 혼합물을 사용하여 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜, 2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온의 두번째 생성물 총 0.252g(0.785밀리몰, 수율 78.5%)을 담황색 고체로서 수득하였다. 융점 >200°C; MS: [M+H]⁺=322.

실시예 2

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀 및 3-에틸-2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

N,N-디메틸포름아미드 1.0ml중 2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1) 0.120g(0.373밀리몰), 에틸 요오다이드 0.070g(0.45밀리몰) 및 탄산칼륨 0.077g(0.56밀리몰)의 현탁액을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 이어, 반응혼합물을 얼음/물 혼합물 50ml에 부어넣고,

에틸아세테이트 50ml로 3회 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트 상을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 감압하에 증발시켰다. 용리제로서 디클로로메탄과 메탄올의 95:5 v/v 혼합물을 사용하여, 형성된 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피시킴으로써, 6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀의 제 1 분획 0.025g(0.072밀리몰, 수율 19%)을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. MS: $[M+H]^+=350$.

에테르로부터 재결정화시킨 후, 제 2 분획은 3-에틸-2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온 0.081g(0.23밀리몰, 수율 62%)을 황색 고체로서 제공하였다. 융점 164.2-166.8°C; MS: $[M+H]^+=350$.

실시예 3

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실시예 1a에서 제조된 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온을 110°C에서 탄산칼륨의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 2-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀[Ger. Offen. (1989), DE 3820775 호]으로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 융점 >200°C; MS: $[M+H]^+=323$.

실시예 4

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3-에틸-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

실시예 2에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 탄산칼륨의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 3)을 에틸요오다이드로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 융점 >200°C; MS: $[M+H]^+=351$.

실시예 5

7-(6-하이드록시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-d]아제핀-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 트리에틸아민의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1a)을 2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-d]아제핀-4-온(Pd/C를 사용하여 접촉 수소화시킴으로써 상응하는 N-벤질 유도체[Bull. Chem. Soc. Jap. (1971), 44(1), 153-8]로부터 제조됨)로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 융점 >200°C; MS: $[M+H]^+=333$.

실시예 6

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온

a) 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀

하기 일련의 반응에 의해 표제 화합물을 제조하였다: i) 환류온도에서 디옥산중에서 오황화인, 포름아미드 및 트리에틸아민으로 4-브로모-5-옥소-아제핀-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 1b)를 처리하여, 4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-카복실산 3급-부틸 에스테르를 수득함; ii) 실온에서 메탄올중에서 염화수소(수용액, 37%)로 3급-부틸옥시카보닐 작용기를 제거함으로써 4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-카복실산 3급-부틸 에스테르를 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀으로 전환시킴.

b) 2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 탄산칼륨의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1a)을 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀으로 처리하여, 2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온을 황색 비정질 고체로서 수득하였다. MS: $[M-H]^- = 306$.

실시예 7

2-메틸-5-니트로-6-(5,6,8,9-테트라하이드로-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일)-피리미딘-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 N-에틸-디-이소프로필아민의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1a)을 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-d]아제핀 트리하이드로클로라이드[Bull. Chem. Soc. Jap. (1971), 44(1), 153-8]로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 융점 $>200^{\circ}\text{C}$; MS: $[M-H]^- = 301$.

실시예 8

[라세미]-6-(4-하이드록시-4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 N-에틸-디-이소프로필아민의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1a)을 [라세미]-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀-4-올[J. Heterocycl. Chem. (1985), 22(4), 1011-16]로 처리하여, 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다. MS: $[M-H]^- = 321$.

실시예 9

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온

실시예 1c에 기재되어 있는 방법에 따라, 실온에서 N-에틸-디-이소프로필아민의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 6-브로모-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온(실시예 1a)을 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀[J. Heterocycl. Chem. (1985), 22(4), 1011-16]으로 처리하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 융점 $>200^{\circ}\text{C}$; MS: $[M-H]^- = 305$.

실시예 10

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀 및 3-에틸-2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온

실시예 2에 기재되어 있는 절차와 유사하게, 실온에서 탄산칼륨의 존재하에 N,N-디메틸포름아미드 중에서 2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온(실시예 9)을 에틸 브로마이드로 처리하여, 6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀을 담황색 비정질 고체로서 수득하고(MS: $[M+H]^+ = 335$), 3-에틸-2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온을 황색 포움으로서 수득하였다(MS: $[M+H]^+ = 335$).

결합 분석에 필요한 라벨링된 화합물의 제조

1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴

a) 1,1,2-트리트리티오-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀

하기 일련의 반응에 의해 1,1,2-트리트리티오-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀을 수득하였다:

i) 환류온도에서 사염화탄소중에서 디벤조일퍼옥사이드 및 N-브로모숙신이미드와 1-(1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온[J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83]을 반응시켜 1-(5-브로모-1,2-디하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온을 수득함;

ii) 트리에틸아민의 존재하에 메탄올중에서 Pd/C를 이용하여 삼중수소로 1-(5-브로모-1,2-디하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온을 수소화시켜 1-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온을 수득함;

iii) 메탄올중에서 진한 염산 수용액으로 1-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-에탄온을 처리하여 1,1,2-트리트리티오-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀을 수득함.

b) E- 및/또는 Z-2-시아노-3-메틸설파닐-3-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-아크릴산 에틸 에스테르

에탄올 0.37ml중 에틸 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴레이트 35mg(0.16밀리몰), 1,1,2-트리트리티오-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[d]아제핀 하이드로클로라이드 4.4mg(0.024밀리몰) 및 트리에틸아민 10mg(0.1밀리몰)의 용액을 환류하에 6.5시간동안 가열하였다. 이어, 반응혼합물을 증발시키고, 용리제로서 톨루엔과 에틸 아세테이트의 5:1 v/v 혼합물을 사용하여 6g 리히로프레프(Lichroprep) 실리카겔 Si-60(25-40 μ m)상에서 잔류물을 크로마토그래피시켰다. 이렇게 하여, E- 및/또는 Z-2-시아노-3-메틸설파닐-3-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-아크릴산 에틸 에스테르 4.5mg(0.014밀리몰, 수율 60%)을 수득하였다.

c) 2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 1.0ml중 Z- 및/또는 E-2-시아노-3-메틸설파닐-3-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-아크릴산 에틸 에스테르 4.4mg(0.014밀리몰), 아세트아미딘 하이드로클로라이드 3mg(0.032밀리몰) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 6.6mg(0.044밀리몰)의 용액을 100℃에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 메탄올 및 0.2N 염화수소 약 2ml로 산성화시킨 빙수의 50:1 v/v 혼합물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용리제로서 톨루엔과 메탄올의 6:1 v/v 혼합물을 사용하여 5g 리히로프레프 실리카겔 Si-60(25-40 μ m) 상에서 조절 생성물을 크로마토그래피시켰다. 이렇게 하여, 2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴 2.2mg(0.008밀리몰, 수율 57%)을 수득하였다.

d) 1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴

N,N-디메틸포름아미드 0.21ml중 2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴 2.2mg(0.008밀리몰), 에틸 요오다이드 16mg(0.10밀리몰) 및 탄산칼륨 4.3mg(0.031밀리몰)의 현탁액을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 0.2N 염산 약 1ml로 산성화시킨 빙수와 에틸 아세테이트 사이에 반응 혼합물을 분배시켰다. 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이렇게 수득된 조절 생성물을, 용리제로서 디클로로메탄과 메탄올의 50:1 v/v 혼합물을 사용하여 5g 리히로프레프 실리카겔 Si-60(15-25 μ m) 상에서 크로마토그래피시킴으로써 정제하여, 1-에틸-2-메틸-6-옥소-4-(1,1,2-트리트리티오-1,2,4,5-테트라하이드로-벤조[d]아제핀-3-일)-1,6-디하이드로-피리미딘-5-카보니트릴 1.8mg(0.0058밀리몰, 수율 73%)을 무색 고체로서 수득하였다. MS: $[M(^3H_0)+H]^+=309$ (27%), MS: $[M(^3H_1)+H]^+=311$ (38%), MS: $[M(^3H_2)+H]^+=313$ (27%), MS: $[M(^3H_3)+H]^+=315$ (8%),

실시예 A

하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조한다:

	mg/정제
활성성분	100
분말화된 락토즈	95
백색 옥수수 전분	35
폴리비닐피롤리돈	8
Na 카복시메틸전분	10
스테아르산마그네슘	2
	정제 총량 250

실시예 B

하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조한다:

	mg/정제
활성성분	200
분말화된 락토즈	100
백색 옥수수 전분	64
폴리비닐피롤리돈	12
Na 카복시메틸전분	20
스테아르산마그네슘	4
	정제 총량 400

실시예 C

하기 조성의 캡슐을 제조한다:

	mg/캡슐
활성성분	50
결정질 락토즈	60
미세결정질 셀룰로즈	34
활석	5
스테아르산마그네슘	1
	캡슐 충전물 총량 150

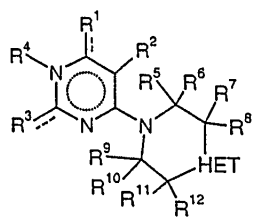
적합한 입자 크기를 갖는 활성성분, 결정질 락토즈 및 미세결정질 셀룰로즈를 서로 균질하게 혼합하고 체질한 다음 활석 및 스테아르산마그네슘을 혼합해넣는다. 최종 혼합물을 적합한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 채워넣는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

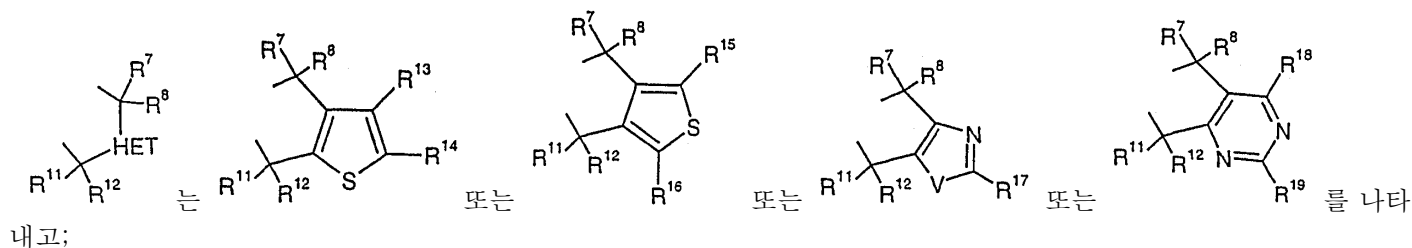
R^1 은 산소, 하이드록시, C_1 - C_7 알콕시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이고;

R^2 는 니트로 또는 시아노이고;

R^3 는 수소, C_1 - C_7 알킬, 산소, C_1 - C_7 알콕시, 아미노, C_1 - C_7 알킬-아미노 또는 하이드록시- C_1 - C_7 알킬-아미노이고;

R^4 는 수소, C_1 - C_7 알킬 또는 C_2 - C_7 알케닐이거나, 또는 인접한 질소 원자가 이미 $-N=$ 또는 $=N-$ 으로서 3개의 결합을 갖는 경우에는 존재하지 않고;

R^5 , R^6 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_7 알킬이고;



R^7 , R^8 , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_7 알킬 또는 하이드록시이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_7 알킬이고;

R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_7 알킬이고;

R^{17} 은 수소, C_1 - C_7 알킬, C_1 - C_7 알콕시, 하이드록시 또는 아미노이고;

R^{18} 은 수소 또는 하이드록시이고;

R^{19} 는 수소, C_1 - C_7 알킬, C_1 - C_7 알콕시, 하이드록시 또는 아미노이고;

V는 NH, S 또는 O를 나타내고;

점선은 결합일 수 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 NO_2 인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $=\text{O}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 알콕시이고, HET가 티오펜기를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

[라세미]-6-(4-하이드록시-4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온,

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티에노[2,3-d]아제핀, 또는

3-에틸-2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티에노[2,3-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온인 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $=\text{O}$ 또는 $\text{C}_1\text{-C}_7$ 알콕시이고, HET가 티아졸기를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(6-에톡시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀,

3-에틸-2-메틸-6-(2-메틸-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온,

6-(2-아미노-4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3-에틸-2-메틸-5-니트로-3H-피리미딘-4-온, 또는

2-메틸-5-니트로-6-(4,5,7,8-테트라하이드로-티아졸로[4,5-d]아제핀-6-일)-3H-피리미딘-4-온인 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시이고, HET가 피리미딘기를 나타내는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

7-(6-하이드록시-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4-일)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-d]아제핀-4-올, 또는

2-메틸-5-니트로-6-(5,6,8,9-테트라하이드로-피리미도[4,5-d]아제핀-7-일)-피리미딘-4-올인 화학식 I의 화합물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

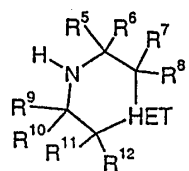
청구항 13.

a) 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 생성시키거나, b) 하기 화학식 I-2의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물 또는 하기 화학식 I-4의 화합물을 생성시키거나, 또는 c) Z-이성질체, E-이성질체 또는 이들의 혼합물 형태의 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I-3의 화합물을 생성시킴을 포함하는, 제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

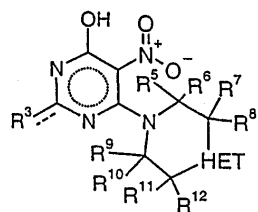
화학식 III



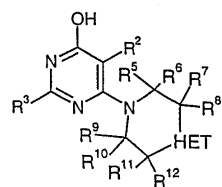
화학식 IV



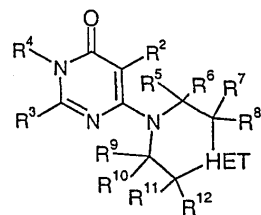
화학식 I-1



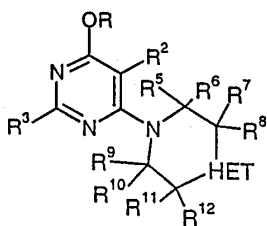
화학식 I-2



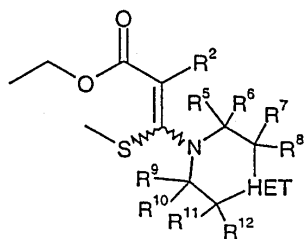
화학식 I-3



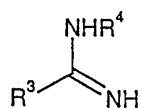
화학식 I-4



화학식 V



화학식 VIa



상기 식에서,

R^2 내지 R^{12} , HET 및 점선은 제 1 항에서 정의된 바와 같고;

R은 하이드록시 또는 C_1 - C_7 알킬이다.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제