

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. (45) 공고일자 2006년08월22일
C07D 471/04 (2006.01) (11) 등록번호 10-0614486
(24) 등록일자 2006년08월14일

(21) 출원번호	10-2004-7005091	(65) 공개번호	10-2004-0048940
(22) 출원일자	2004년04월07일	(43) 공개일자	2004년06월10일
번역문 제출일자	2004년04월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/011152	(87) 국제공개번호	WO 2003/030904
국제출원일자	2002년10월04일	국제공개일자	2003년04월17일

(30) 우선권주장 01123948.0 2001년10월08일 유럽특허청(EPO)(EP)

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

(72) 발명자 네 테코벤매티어스하인리히
독일79639그렌짜흐-비렌반트베그10

쉬미트세바스천
프랑스에프-68300세인트루이스루에 데라샤리테3비

(74) 대리인 김창세

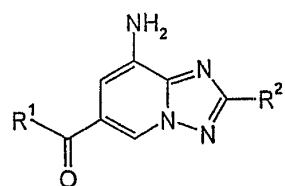
심사관 : 김경미

(54) 8-아미노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산아미드

요약

본 발명은 화학식 Ia의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 Ia



상기 식에서,

R¹은 -NR'R''이고;

R' 및 R"은 서로 독립적으로 저급 알킬, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^aR^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다), $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬 또는 $-(CH_2)_n$ -사이클로알킬이거나, 또는 R' 및 R"은 N 원자와 함께 5원 또는 6원 비방향족 고리(이는 하나의 추가적인 O 또는 S 헤테로원자를 함유할 수 있고, 이들의 고리는 저급 알킬, $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^aR^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다) 및 $-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬로 구성된 군에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다)를 형성하고;

R^2 는 저급 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

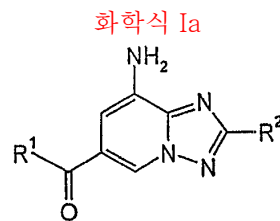
n은 0, 1, 2 또는 3이다.

상기 화합물은 아데노신 A₂ 수용체와 관련된 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



삭제

상기 식에서,

R^1 은 $-NR'R''$ 이고;

R' 및 R"은 서로 독립적으로 저급 알킬, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^aR^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다), $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴, $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬 또는 $-(CH_2)_n$ -사이클로알킬이거나, 또는 R' 및 R"은 N 원자와 함께 5원 또는 6원 비방향족 고리(이는 하나의 추가적인 O 또는 S 헤테로원자를 함유할 수 있고, 이들의 고리는 저급 알킬, $-C(O)NR^aR^b$ (여기서, R^aR^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다) 및 $-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬로 구성된 군에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다)를 형성하고;

R^2 는 저급 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

놀랍게도, 상기 화학식 I의 화합물은 아데노신 수용체 리간드임이 밝혀졌다.

배경기술

아데노신은 특이적인 세포 표면 수용체와 상호작용하여 광범위한 생리적 기능을 조절한다. 아데노신 수용체의 약물 표적으로서의 능력은 1982년에 처음 검토되었다. 아데노신은, 구조적으로 및 대사적으로는 생활성 뉴클레오타이드 아데노신 트리포스페이트(adenosine triphosphate, ATP), 아데노신 디포스페이트(adenosine diphosphate, ADP), 아데노신 모노포스페이트(adenosine monophosphate, AMP) 및 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cyclic adenosine

monophosphate, cAMP)와 관련되고; 생화학적 메틸화제인 S-아데노실-L-메티온(S-adenosyl-L-methione, SAM)과 관련되고; 구조적으로는 조효소 NAD, FAD 및 조효소 A와 관련되고; RNA와 관련되어 있다. 아데노신 및 이들의 관련 화합물은 여러 양상의 세포 대사의 조절 및 다른 중추신경계 활성화의 조절에 있어서 중요하다.

아데노신의 수용체는 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 및 A_3 수용체로 분류되고, 이들은 G 단백질-결합된 수용체의 부류에 속한다. 아데노신에 의한 아데노신 수용체의 활성화에 의해 신호 변환 메커니즘이 개시된다. 이들 메커니즘은 수용체-관련 G 단백질에 따라 좌우된다. 각각의 아데노신 수용체 아형은 지금까지 cAMP를 2차 전달자로 활용하는 아데닐레이트 사이클라제 효과기 시스템으로 특징지어졌다. A_1 및 A_3 수용체는 G_i 단백질과 결합하고 아데닐레이트 사이클라제를 억제하여, 세포 cAMP 수준을 감소시키고, 반면 A_{2A} 및 A_{2B} 수용체는 G_s 단백질과 결합하고 아데닐레이트 사이클라제를 활성화시켜 세포 cAMP 수준을 증가시킨다. A_1 수용체 시스템은 포스포리파제 C의 활성화 및 칼슘 및 칼슘 이온 채널 모두의 조절을 포함한다고 알려져 있다. A_3 아형은 아데닐레이트 사이클라제와의 관련성 이외에도, 포스포리파제 C를 자극하여 칼슘 이온 채널을 활성화시킨다.

A_1 수용체(326 내지 328개 아미노산)는 다양한 종(개과 동물, 인간, 래트, 개, 병아리, 소과 동물, 기니-피그)으로부터 포유류 종간 90 내지 95%의 서열 일치성으로 클로닝되었다. A_{2A} 수용체(409 내지 412개 아미노산)는 개과 동물, 래트, 인간, 기니-피그 및 마우스로부터 클로닝되었다. A_{2B} 수용체(332개 아미노산)는 인간 및 마우스로부터 클로닝되었으며, 이때 인간 A_{2B} 수용체와 인간 A_1 및 A_{2A} 수용체는 45% 상동성을 갖는다. A_3 수용체(317 내지 320개 아미노산)는 인간, 래트, 개, 토끼 및 양으로부터 클로닝되었다.

A_1 및 A_{2A} 수용체 아형은 아데노신의 에너지 공급 조절에 있어서 상보적인 역할을 담당하는 것으로 제시되었다. ATP의 대사 산물인 아데노신은 세포로부터 확산되고, 산소 수요를 감소시키거나(A_1) 또는 산소 공급을 증가시키도록(A_{2A}) 국소적으로 작용하여 아데노신 수용체를 활성화시킴으로써, 조직내에서의 에너지 공급과 수요의 균형을 회복시킨다. 상기 두 아형 모두의 작용은 조직에 대한 이용가능한 산소의 양을 증가시키고, 단기간의 산소 불균형에 의해 초래된 손상으로부터 세포를 보호하는 것이다. 내인성 아데노신의 중요한 기능중 하나는 저산소증, 국소빈혈, 저혈압 및 발작 활성화와 같은 외상 동안의 손상을 예방하는 것이다.

또한, 아데노신 수용체 작용물질은 래트 A_3 수용체를 발현시키는 비만세포(mast cell)에 결합함으로써 이노시톨 트리포스페이트 및 세포내 칼슘 농도를 증가시키고, 이는 항원-유도성 염증 매개체의 분비를 강화한다. 따라서, A_3 수용체는 천식 발병 및 기타 알러지 반응을 매개하는 역할을 한다.

아데노신은 또한 중추신경의 억제 효과를 매개함으로써 다양한 생리적인 뇌 기능을 뒷받침하는 분자적 기전의 조절에 있어서 중요한 역할을 하는 신경조절물질이다. 저산소증, 국소빈혈 및 발작과 같은 외상 후에는 신경전달물질 방출의 증가가 뒤따른다. 이들 신경전달물질은 궁극적으로 신경 퇴화 및 신경 사멸을 초래하며, 개인의 뇌 손상 또는 사망의 원인이 된다. 따라서, 아데노신의 중추신경 억제 효과를 모방하는 아데노신 A_1 작용물질은 신경보호제로서 유용할 수 있다. 아데노신은 흥분성 뉴론으로부터의 글루타메이트 방출을 억제하고 신경세포 화이어링(neuronal firing)을 억제하는 내인성 항경련제로서 제시되어 왔다. 따라서, 아데노신 작용물질은 항간질제로서 사용될 수 있다. 아데노신 길항물질은 CNS의 활성을 자극하며, 인지력 증강제로서 효과적임이 증명되었다. 선택적 A_{2a} -길항물질은 다양한 형태의 치매, 예컨대 알츠하이머병의 치료에 치료 가능성을 가지며, 신경보호제로서 유용하다. 아데노신 A_2 수용체 길항물질은 중심 시냅스 말단으로부터의 도파민의 방출을 억제하고, 로코모터(locomotor) 활성을 감소시키고, 결과적으로 파킨슨병을 개선시킨다. 아데노신의 중심 활성화는 또한 진정, 최면, 정신분열, 불안, 통증, 호흡, 우울 및 약물 남용의 기초적인 분자적 메커니즘과 관련된다. 따라서, 아데노신 수용체에 작용하는 약물은 또한 진정제, 근육 이완제, 항정신병약, 불안완화제(anxiolytics), 진통제, 호흡 흥분제 및 항우울제로서의 치료 능력을 갖는다.

심혈관계에서 아데노신의 중요한 역할은 심장보호제(cardioprotective agent)로서의 역할이다. 내인성 아데노신의 수준은 국소빈혈 및 저산소증에 대해 증가하고, 외상 동안 및 외상 후 심장 조직을 보호한다(예비콘디셔닝화). 따라서, 아데노신 작용물질은 심장보호제로서의 가능성을 갖는다.

아데노신은 레닌(renin) 방출, 사구체 여과율 및 신장 혈류를 비롯한 여러 측면의 신장 기능을 조절한다. 아데노신의 신장에 대한 작용을 길항시키는 화합물은 신장보호제로서 능력을 갖는다. 또한, 아데노신 A₃ 및/또는 A_{2B} 길항물질은 천식 및 기타 알러지 반응의 치료에 유용할 수 있다.

하기 공개문헌과 같은 여러 문헌에서 아데노신 수용체에 대한 통용 지식들을 기술하고 있다:

"Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641",

"Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719",

"J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845",

"J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201",

"J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133",

"J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721",

"J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171",

"Arch. Pharm. Med. Chem., (1999), 332, 39-41".

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 그 자체 및 약제학적 활성 물질로서의 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 제조방법, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 그의 제조방법, 및 아데노신 시스템의 조절에 기초한 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신분열, 불안, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 약물 남용의 억제 또는 예방에서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육이완제, 항정신병약, 항간질제, 항경련제 및 심장보호제로서 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 가장 바람직한 적응증은 A_{2A} 수용체 길항 활성에 기초한 것 및 중추신경계 장애를 포함하는 것이며, 예컨대 특정 우울증 질환, 신경보호 및 파킨슨병의 치료 또는 예방이다.

본원에 사용된 바와 같이, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 포화 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹을 지칭하며, 그 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, 2-부틸, t-부틸 등이 있다. 바람직한 저급 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 4의 그룹이다.

"사이클로알킬"이라는 용어는 탄소수 3 내지 8의 포화 카복실기를 지칭한다. 바람직한 사이클로알킬기는 사이클로헥실이다.

"할로젠"이라는 용어는 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 지칭한다.

"저급 알콕시"라는 용어는 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같고 산소원자를 통해 부착된 그룹을 지칭한다.

"아릴"이라는 용어는 페닐 또는 나프틸을 지칭한다. 바람직한 아릴기는 페닐이다.

"헤테로아릴"이라는 용어는 O, N 또는 S와 같은 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 고리를 지칭하고, 예컨대 피리디닐, 티오페닐, 푸라닐 또는 티아졸릴이 있다.

"5 또는 6 원 비방향족 고리"라는 용어는 N 원자에 추가하여 O 또는 S와 같은 하나의 추가적 헤테로원자를 함유할 수 있는 고리를 지칭하고, 예컨대 티오몰폴리닐, 티오몰폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 3,6-디하이드로-2H-피리딘-1일이 있다.

"약제학적으로 허용가능한 산 부가염"이라는 용어는 무기산 및 유기산, 예컨대 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄-설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물에서, R^2 가 브로모로 치환된, 푸란-2-일과 같은 헤테로아릴인 화합물이 바람직하다. 예컨대 다음과 같은 화합물들이 있다:

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

1-[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-((S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

1-[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 (S)-디메틸아미드,

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디메틸카바모일메틸-메틸-아미드,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드,

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 에틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아미드,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-티오몰폴린-4-일-메탄온 또는

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-펜에틸-아미드.

또 다른 바람직한 화합물은 R^2 가 푸란-2-일과 같은 비치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 이런 군의 예는 다음의 화합물이다:

(8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-일-메탄온,

(8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-(2-R-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

(8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-(2-S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온 또는

8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디벤질아미드.

본 발명의 화학식 I의 화합물에서 R^2 가 티오펜-2-일과 같은 헤테로아릴인 화합물이 또한 바람직하다. 이들의 예로서 다음의 화합물이 있다:

8-아미노-2-티오펜-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디벤질 아미드.

R^2 가 메틸로 치환된, 푸란-2-일과 같은 헤테로아릴인 화합물이 또한 바람직하다. 이들의 예로서 다음의 화합물이 있다:

[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

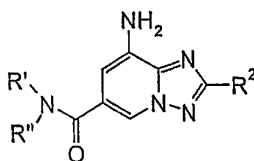
[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온 또는

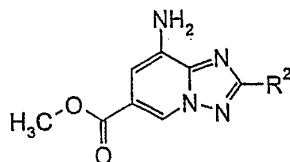
8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드.

본 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 공지의 방법, 예컨대, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 아민과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 수득하고, 경우에 따라, 수득된 화합물을 약제학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환시킴을 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

화학식 I



화학식 II



화학식 III

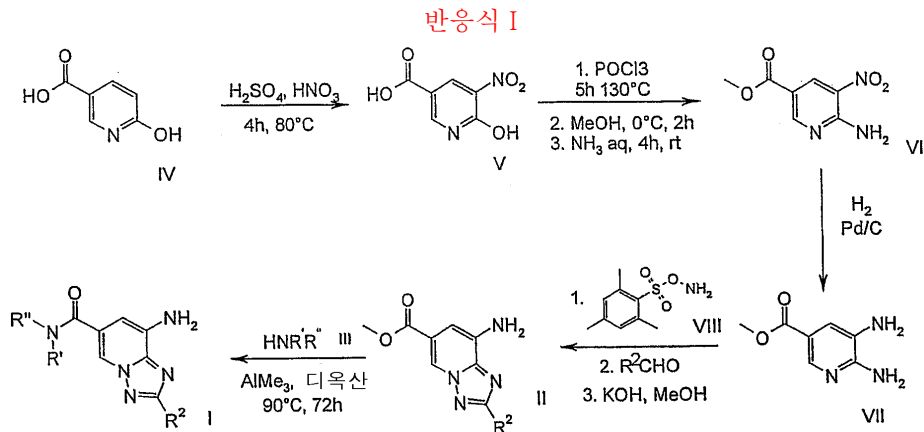


상기 식에서, R', R'' 및 R^2 는 전술한 바와 같다.

화학식 I의 화합물(8-아미노-2-(아릴 또는 헤테로아릴)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-피페리딘-1-일-메탄온)을 수득하는 상기 제조방법의 변형법에 따라, 디옥산 중의 화학식 III(HNR'R'')의 아민 용액을 톨루엔 중의 트리메틸 알루미늄으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 1ml의 디옥산 중의 8-아미노-2-(아릴 또는 헤테로아릴)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(II)를 첨가하고, 혼합물을 90℃로 72시간 동안 가열하였다. HCl 수용액을 첨가하고, 휘발성 성분을 제거한다. 잔류물을 1 포름산 및 메탄올 중에 녹여, 아세트니트릴 및 물의 구배로 용리하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제한다.

염은 실온에서 그 자체로 공지되고 당업자에게 익숙한 방법에 따라서 형성될 수 있다. 무기산을 이용한 염뿐만 아니라, 유기산을 이용한 염도 또한 고려된다. 이런 염의 예로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 시트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 숙시네이트, 메탄-설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등이 있다.

실시에 9 내지 108 및 하기 반응식 I에서, 화학식 I의 화합물의 제조를 보다 구체적으로 기술한다:



반응식 I에 따르면, 화학식 V의 화합물(6-하이드록시-5-니트로-니코틴산)이 다음과 같이 수득된다: 농축 황산 중의 화학식 IV(6-하이드록시-니코틴산) 용액에 농축 황산 및 농축 질산의 혼합물을 20°C 미만에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 그 용액을 80°C 로 4시간 동안 가열한다. 그 후, 혼합물을 얼음에 붓고, 침전물을 수집하고 건조시킨다. 그 후 화학식 V의 수득된 화합물을 POCl_3 와 혼합하고, 130°C 로 5시간 동안 가열한 후, 과량의 POCl_3 를 감압 하에서 증류시킨다. 잔류물을 0°C 로 냉각시키고, 천천히 150ml의 메탄올을 첨가한다. 그 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반한다. 25% NH_3 수용액을 첨가한 후, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 1회 세척하고, 진공 하에서 건조시켜, 6-아미노-5-니트로-니코틴산 메틸 에스테르(VI)를 수득한다. 그 후 메탄올 중 6-아미노-5-니트로-니코틴산 메틸 에스테르 및 Pd/C (10%) 촉매의 현탁액을 첨가하고, 실온에서 14시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고 그 용액을 농축시켜, 5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르(VII)를 수득한다. 디옥산 중 화학식 VII의 혼합물을 *O*-메시틸렌설폰아세트아이드록시아민(에틸-*o*-메시틸렌설폰아세트아이드록시사메이트 및 HClO_4 로부터 제조됨)으로 실온에서 1시간 동안 처리한다. 티오펜-2-카복살데히드 또는 다른 화학식 R^2CHO 의 알데히드(여기서, R^2 는 본 명세서에서 기술된 아릴 또는 헤테로아릴이다)에 분자체 4Å을 첨가하고, 100°C 로 4시간 동안 가열한 후, 메탄올 중의 KOH 를 첨가한다. 그 혼합물을 70°C 로 2시간 동안 가열하고, 실온에서 14시간 동안 교반한다. 휘발성 성분을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-아미노-2-(아릴 또는 헤테로아릴)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(II)를 수득한다. 화학식 I의 화합물(8-아미노-2-(아릴 또는 헤테로아릴)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-피페리딘-1-일-메탄올)을 수득하기 위해, 디옥산 중 화학식 III(HNR^1R^2)의 아민 용액을 톨루엔 중 트리메틸알루미늄으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 1ml의 디옥산 중 8-아미노-2-(아릴 또는 헤테로아릴)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(II)를 첨가하고, 그 혼합물을 90°C 로 72시간 동안 가열한다. HCl 수용액을 첨가하고, 휘발성 성분을 제거한다. 잔류물을 1 포름산 및 메탄올 중에 녹여, 아세토니트릴 및 물의 구배로 용리하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제한다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 사용가능한 부가염은 가치있는 약리학적 특성을 갖는다. 특히, 본 발명의 화합물은 아데노신 수용체 리간드인 것으로 밝혀졌다.

이후 본원에 제시된 시험에 따라 상기 화합물들을 조사하였다.

인간 아데노신 A_{2A} 수용체

셈리키 포레스트 바이러스 발현 시스템(semliki forest virus expression system)을 사용하여, 인간 아데노신 A_{2A} 수용체를 중국산 햄스터의 난소(CHO) 세포에서 재조합하여 발현시켰다. 세포를 수거하고, 원심분리에 의해 2회 세척하고, 균질화시키고, 다시 원심분리에 의해 세척하였다. 최종 세척된 멤브레인 펠릿을, 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl_2 및 10mM MgCl_2 (pH 7.4)를 함유하는 트리스(50mM) 완충액(완충액 A)중에 현탁시켰다. 최종 부피가 $200\mu\text{l}$ 인 완충액 A 중의 멤브레인 단백질 $2.5\mu\text{g}$, Ysi-폴리-1-라이신 SPA 비이드 0.5mg 및 0.1 U 아데노신 데아미나제(deaminase)의 존재하에 96-웰 판내에서 [^3H]-SCH-58261(디오니스티(Dionisotti) 등의 문헌 "1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353") 결합 분석을 실시하였다. 비특이적 결합은 크산틴 아민 동질물(congener)(XAC; $2\mu\text{M}$)을 사용하여 규정하였다. 화합물을 $10\mu\text{M}$ 내지 0.3nM 의 10개의 농도에서 시험하였다. 모든 분석을 2중 실시하고, 2회 이상 반복 실시하였다. 분석 판을 원심분리하기 전

실온에서 1시간 동안 실시한 후, 팩커드 톱카운트 신틸레이션 카운터(Packard Topcount scintillation counter)를 사용하여 결정된 리간드를 결합시켰다. 비선형 곡선 정합 프로그램(non-linear curve fitting program)을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하고, 쉹-프루소프 식(Cheng-Prussoff equation)을 사용하여 Ki 값을 계산하였다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물이 A_{2A} 수용체에 대해 높은 친화도를 갖는 것으로 나타났다. 하기 표에서, 제조된 화합물의 구체적인 값을 기술한다. 바람직한 화합물은 hA2a K_i가 100nM 미만인 것으로, 예를 들면 다음과 같다:

실시예 번호	hA2a K _i (nM)
11	35.2
12	26.8
13	40.5
14	37.2
15	62.4
16	16.4
17	61.2
18	67.0
19	23.2
20	15.5
21	44.6
22	76.2
25	50.0
34	56.8
37	34.9
41	77.6
42	69.4
64	83.0
83	75.6
84	56.8
85	75.2
88	56.2

화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제, 예컨대 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학 제제는 경구, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유제 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 직장내, 예컨대 좌제의 형태로, 비경구, 예컨대 주사 용액의 형태로 실시될 수도 있다.

화학식 I의 화합물은 약학 제제의 제조를 위해 약제학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등이 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는 예컨대 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다. 그러나, 활성 물질의 속성에 따라, 통상적으로 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 담체를 필요로 하지 않는다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는 예컨대 물, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이 있다. 좌제에 적합한 담체는 예컨대 천연 오일 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이 있다.

더욱이, 약학 제제는 보존화제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 차폐제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다.

화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 치료적 불활성 담체를 함유하는 약제 또한 본 발명의 목적이고, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염 및 경우에 따라 하나 이상의 다른 치료학적 유용한 물질을 하나 이상의 치료적 불활성 담체와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는 상기 약제의 제조 방법 또한 본 발명의 목적이다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은, 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신 분열, 불안, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 약물 남용의 조절 또는 예방에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 항정신병약, 항간질제, 항경련제 및 심장보호제로서 및 상응하는 약제의 제조에 유용할 수 있다.

본 발명에 따른 가장 바람직한 징후로는 중추신경계의 장애를 포함하는 것으로, 예컨대 특정 우울증 질환, 신경보호 및 파킨슨병의 치료 또는 예방이다.

투여량은 광범위한 한도내에서 변할 수 있으며, 물론 각각의 특정 경우에서 개별적인 요구에 따라 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우, 성인을 위한 투여량은 화학식 I의 화합물의 약 0.01 내지 약 1000mg/일, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 상응하는 양으로 변화될 수 있다. 일일 투여량은 단일 투여 또는 분할 투여로 투여될 수 있고, 또한 상기 상한치는 그 징조가 발견되는 경우 초과될 수 있다.

실시예

중간체

실시예 1

8-아미노-2-티오펜-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

a) 6-하이드록시-5-니트로-니코틴산

20℃ 미만에서 50ml의 농축 황산 중의 30g(0.217 mol)의 6-하이드록시-니코틴산 용액을 농축 황산 및 농축 질산의 1:1 혼합물 60ml에 첨가하고, 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 그 혼합물을 얼음에 붓고, 형성된 침전을 수집하고 건조하여 황색 무정형 고체의 표제 화합물 14.2g(36%)을 수득하였다.

MS m/e (%): 184 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.3 (s, br, 2H, COOH / OH), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-4), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-2).

b) 6-아미노-5-니트로-니코틴산 메틸 에스테르

50ml의 POCl₃ 중의 14.2g(78 mmol)의 6-하이드록시-니트로-니코틴산 용액의 혼합물을 130℃로 5시간 동안 가열한 후, 감압 하에서 과량의 POCl₃를 증류시켰다. 잔류물을 0℃로 냉각시키고, 150ml의 메탄올을 천천히 첨가하였다. 그 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 25% NH₃ 수용액 300ml을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 1회 세척하고, 진공 하에서 건조하여, 황색 고체의 표제 화합물 5.97g(39%)을 수득하였다.

MS m/e (%): 197 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-4), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 8.38 (s, br, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃).

c) 5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르

30ml 메탄올 중의 5.97g(30 mmol)의 6-아미노-5-니트로-니코틴산 메틸 에스테르 및 600mg의 Pd/C(10%) 촉매의 현탁액을 첨가하고 실온에서 14시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과로 제거하고 그 용액을 농축시켜, 백색 무정형 고체의 표제 화합물 4.74g(94%)을 수득하였다.

MS m/e (%): 167 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.25 (s, br, 2H, NH₂), 4.91 (s, br, 2H, NH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃).

d) 8-아미노-2-티오펜-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

40ml의 디옥산 중의 1.114g(6.66 mmol)의 5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르 용액의 혼합물을 1.578g(7.33 mmol)의 *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민(에틸-*o*-메시닐렌설포닐아세트하이드록사메이트 및 HClO₄(70%)로부터 제조)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 0.897g(8mmol)의 티오펜-2-카복스알데히드 및 분자체 4Å을 첨가하고 100℃로 4시간 동안 가열한 후, 메탄올 중의 5M KOH 1.6ml을 첨가하였다. 그 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하고 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 증발 후에 표제 화합물 0.88g(48%)을 수득하였다.

MS m/e (%): 275.3 (MH⁺, 100)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.81 (dd, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H, 티오펜 H-2), 7.76 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H, 티오펜 H-4), 7.24 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1H, 티오펜 H-3), 7.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.31 (s, br, 2H, NH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃).

실시예 2

8-아미노-2-페닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 벤즈알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 269(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 3

8-아미노-2-티아졸-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 티아졸-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 276.1(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 4

8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 5-메틸티오펜-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 289.2(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 5

8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 푸란-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 259.1(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.92 (dd, J₁ = 1.7 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H, 푸란 H-5), 7.16 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H, 푸란 H-3), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.73 (dd, J₁ = 3.4 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H, 푸란 H-4), 6.35 (s, br, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

실시예 6

8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 5-메틸푸란-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 273.2(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 7

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 5-브로모푸란-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 338.2(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

실시예 8

8-아미노-2-피리딘-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르

5,6-디아미노-니코틴산 메틸 에스테르, *O*-메시틸렌설포닐하이드록시아민 및 피리딘-2-카복스알데히드로부터 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물(MS m/e(%): 270.3(M⁺, 100))을 제조하였다. 에틸 아세테이트 및 *n*-헥산의 혼합물로 용리하는 실리카 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.75 (dd, J₁ = 2 Hz, J₂ = 0.6 Hz, 1H, 피리딘 H-6), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-5), 8.25 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 0.6 Hz, 1H, 피리딘 H-3), 8.00 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H, 피리딘 H-4), 7.54 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H, 피리딘 H-5), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.41 (s, br, 2H, NH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

약제학적 활성 화합물

실시예 9

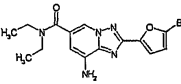
[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일 메탄올

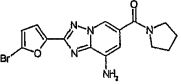
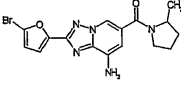
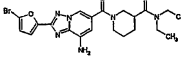
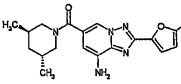
1ml의 디옥산 중 20mg(0.24mmol)의 피페리딘 용액을 톨루엔 중 트리메틸알루미늄 0.24ml(0.24mmol)로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1ml의 디옥산 중 20mg(0.06mmol) 8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르를 첨가하고, 그 혼합물을 90℃로 72시간 동안 가열하였다. 1N HCl 수용액 0.5ml를 첨가하고, 휘발성 성분을 제거하였다. 잔류물을 1.5ml의 포름산 및 0.5ml의 메탄올 중에 녹여, 아세토니트릴 및 물의 구배로 용리하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 용리 용매를 증발시켜 표제 화합물 7mg(29%)을 수득하였다.

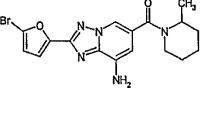
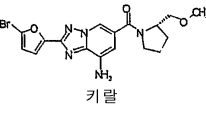
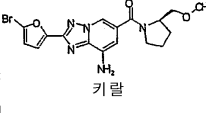
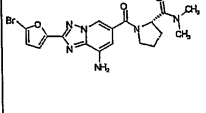
MS m/e (%): 391.3 (MH⁺, 100)

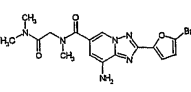
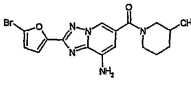
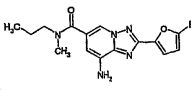
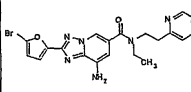
¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 8.21 (s, 1H, H-5), 7.14 (dd, J₁ = 3.5 Hz, 1H, 푸란 H-4), 6.82 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 푸란 H-3), 6.56 (s, 1H, H-7), 6.26 (s, br, 2H, NH₂), 1.62 (m, 4H, NCH₂), 1.52 (m, 6H, CH₂).

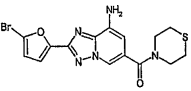
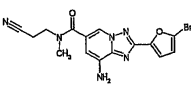
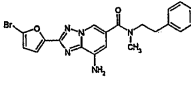
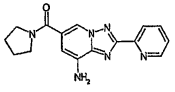
실시예 9에 따라, 실시예 1-8에 기술된 에스테르 및 각 아민으로부터 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드 유도체를 추가로 합성하였다. 그 결과는 실시예 10 내지 실시예 108을 포함하는, 하기 표와 같다:

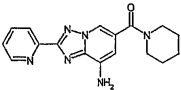
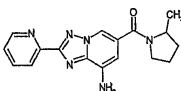
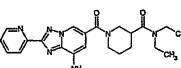
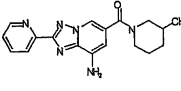
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
10	277.2	2256.2	8.1		8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산 디에틸아미드	378.2	MH ⁺ (100)

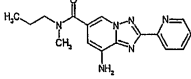
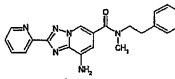
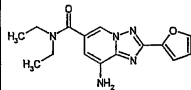
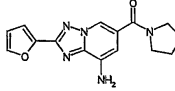
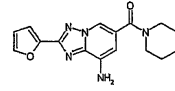
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
11	35.2	1273.3	36.2		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- 피롤리딘-1-일-메 탄온	376.2	MH ⁺ (100)
12	26.8	1120	41.8		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- (2-메틸-피롤리딘-1-일)- 메 탄온	390.2	MH ⁺ (100)
13	40.5	2686.7	66.3		1-[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카보닐]-피페리딘-3- 카복실산 디에틸아미드	489.4	MH ⁺ (100)
14	37.2	1191.7	32		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- (3,5-디메틸-피페리딘-1- 일)-메 탄온	418.3	MH ⁺ (100)

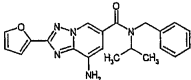
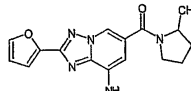
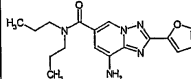
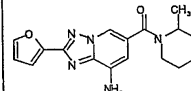
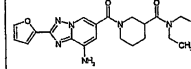
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
15	62.4	1943.3	31.1		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- (2-메틸-피페리딘-1-일)- 메탄온	404.3	MH ⁺ (100)
16	16.4	1053.3	64.2		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- (2-메톡시메틸-피롤리딘-1- 일)-메탄온	420.3	MH ⁺ (100)
17	61.2	1233.3	20.2		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- ((S)-2-메톡시메틸-피롤리 딘-1-일)-메탄온	420.3	MH ⁺ (100)
18	67	1106.7	16.5		1-[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-카보 닐]-피롤리딘-6-2-카복실산 (S)-디메틸아미드	447.3	MH ⁺ (100)

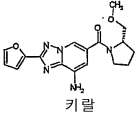
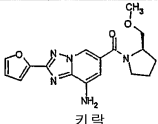
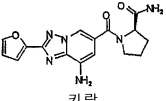
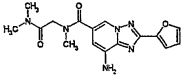
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
19	23.2	2996.7	129. 2		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산 디메틸카바모일 메틸.메틸.아미드	421.3	MH ⁺ (100)
20	15.5	803.3	51.8		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- (3-메틸.피페리딘-1-일)- 메탄온	404.3	MH ⁺ (100)
21	44.6	1153.3	25.9		8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산 메틸.프로필. 아미드	378.2	MH ⁺ (100)
22	76.2	1416.7	18.6		8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산 에틸-(2-피리딘- 2-일.에틸)-아미드	455.3	MH ⁺ (100)

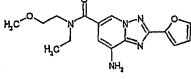
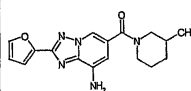
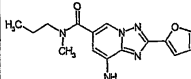
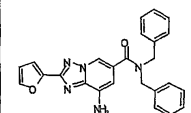
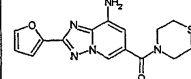
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
23	73	936.7	12.8		[8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6-일]- 티오몰폴렌-4-일-메탄온	408.3	MH ⁺ (100)
24	110.8	830	7.5		8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산(2-시아노-에틸)- 메틸-아미드	389.2	MH ⁺ (100)
25	50	589.7	11.8		8-아미노-2-(5-브로모- 푸란-2-일)-[1,2,4]트리아 졸로[1,5-a]피리딘-6- 카복실산 메틸-펜에틸- 아미드	440.3	MH ⁺ (100)
26	192.2	3570	18.6		(8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피콜리딘-1- 일-메탄온	308.3	MH ⁺ (100)

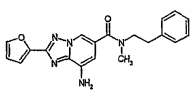
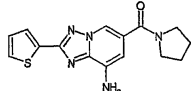
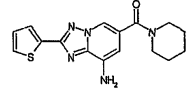
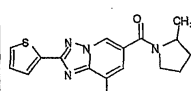
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
27	548				(8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피페리딘-1- 일-메탄온	322.4	MH ⁺ (100)
28	369.2				(8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸-피롤 리딘-1-일)-메탄온	322.4	MH ⁺ (100)
29	594				1-(8-아미노-2-피리딘-2- 일-[1,2,4]트리아졸로[1,5- a]피리딘-6-카보닐)-피페 리딘-3-카복실산 디에틸 아미드	421.5	MH ⁺ (100)
30	578				(8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3-메틸-피롤 리딘-1-일)-메탄온	336.4	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
31	796				8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸 -프로필-아미드	310.4	MH ⁺ (100)
32	386.8				8-아미노-2-피리딘-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸 -벤에틸-아미드	372.4	MH ⁺ (100)
33	422				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디에틸 아미드	299.3	MH ⁺ (100)
34	56.8	4196.7	73.9		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘-1- 일-메탄온	297.3	MH ⁺ (100)
35	190.4	3443.3	18.1		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피페리딘-1- 일-메탄온	311.3	MH ⁺ (100)

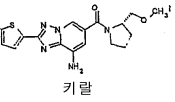
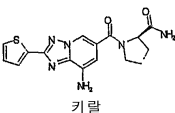
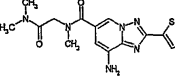
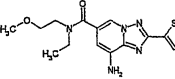
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
36	228.6				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 벤질 이소프로필-아미드	375.4	MH ⁺ (100)
37	34.9	2940	84.2		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피롤리딘-1-일)-메탄온	311.3	MH ⁺ (100)
38	369.8				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디프로필아미드	327.4	MH ⁺ (100)
39	136.2	2186.7	16.1		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피페리딘-1-일)-메탄온	325.4	MH ⁺ (100)
40	371.4				1-(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카보닐)-피페리딘 -3-카복실산 디에틸아미드	410.5	MH ⁺ (100)

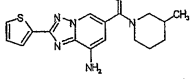
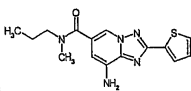
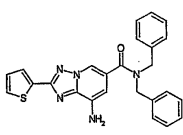
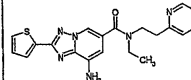
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
41	77.6	4360	56.2		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-R-메톡시 메틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	341.4	MH ⁺ (100)
42	69.4	5626.7	81.1		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-R-메톡시 메틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	341.4	MH ⁺ (100)
43	138.4	2333.3	16.9		1-(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카보닐)-피롤리딘 -2-R-카복실산 아마이드	340.3	MH ⁺ (100)
44	342.6				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디메틸 카바모일메틸-메틸-아מיד	342.4	MH ⁺ (100)

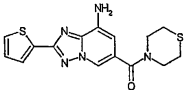
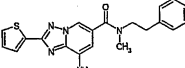
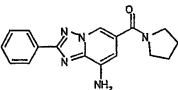
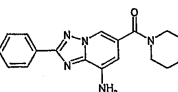
번호	hA2a K _m M	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
45	506				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 에틸- (2-메톡시-에틸)-아미드	329.4	MH ⁺ (100)
46	131.4	2686.7	20.4		(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3-메틸-피리 딘-1-일)-메탄온	325.4	MH ⁺ (100)
47	240.6				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸- 프로필-아미드	299.3	MH ⁺ (100)
48	32.7	246.7	7.5		8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디벤질 아미드	423.5	MH ⁺ (100)
49	638				(8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-티오몰롤린- 4-일-메탄온	329.4	MH ⁺ (100)

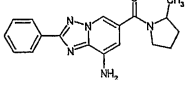
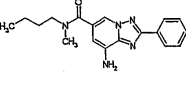
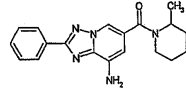
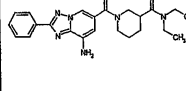
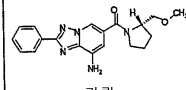
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
50	251.2				8-아미노-2-푸란-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸- 펜에틸-아미드	361.4	MH ⁺ (100)
51	196.8	724.7	3.7		(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘-1- 일-메 탄온	313.4	MH ⁺ (100)
52	353.2				(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피페리딘-1- 일-메 탄온	327.4	MH ⁺ (100)
53	232.8				(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피롤리딘-1-일)-메 탄온	327.4	MH ⁺ (100)

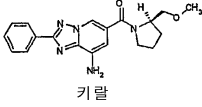
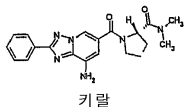
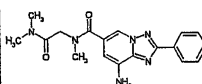
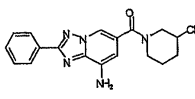
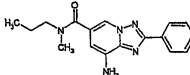
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
54	552				8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디프로필아미드	343.5	MH ⁺ (100)
55	260				(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피페리딘-1-일)-메탄온	341.4	MH ⁺ (100)
56	684				1-(8-아미노-2-티오펜-2- 일-[1,2,4]트리아졸로[1,5- a]피리딘-6-카보닐)-피페 리딘-3-카복실산 디에틸 아미드	426.5	MH ⁺ (100)
57	242.2				(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-R-메톡 시 메틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	357.4	MH ⁺ (100)

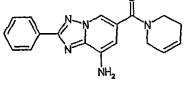
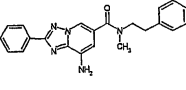
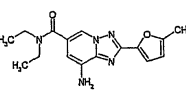
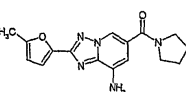
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
58	892			 키랄	(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-S-메톡시 에틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	357.4	MH ⁺ (100)
59	214.6			 키랄	1-(8-아미노-2-티오펜-2- 일-[1,2,4]트리아졸로[1,5- a]피리딘-6-카보닐)-피롤 리딘-2-R-카복실산 아마이드	356.4	MH ⁺ (100)
60	548				8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디메틸 카바모일메틸-메틸-아מיד	358.4	MH ⁺ (100)
61	920				8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 에틸 (2-메톡시-에틸)-아מיד	345.4	MH ⁺ (100)

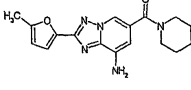
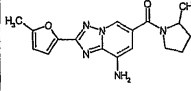
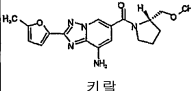
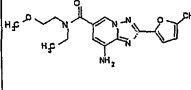
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
62	716				(8-아미노-2-티오벤-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3-메틸-피페 리딘-1-일)-메탄온	341.4	MH ⁺ (100)
63	440				8-아미노-2-티오벤-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일-카복실산 메틸 -프로필-아미드	315.4	MH ⁺ (100)
64	83	310.7	3.7		8-아미노-2-티오벤-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디벤질 아미드	439.5	MH ⁺ (100)
65	718				8-아미노-2-티오벤-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 에틸- (2-피리딘-2-일-에틸)-아미드	392.5	MH ⁺ (100)

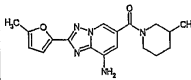
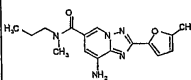
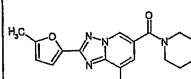
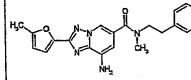
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
66	982				(8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-티오펜 4-일-메탄온	345.4	MH ⁺ (100)
67	395.2				8-아미노-2-티오펜-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸- 펜에틸-아미드	377.5	MH ⁺ (100)
68	246.2				(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘-1- 일-메탄온	307.4	MH ⁺ (100)
69	554				(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘-1- 일-메탄온	321.4	MH ⁺ (100)

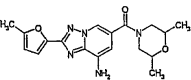
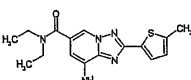
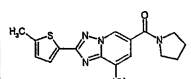
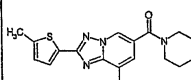
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
70	144.6				(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘- 1-일)-메탄온	321.4	MH ⁺ (100)
71	484				8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 메틸- 부틸-아미드	323.4	MH ⁺ (100)
72	361				(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피페리딘-1-일)-메탄온	335.4	MH ⁺ (100)
73	998				1-(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카보닐)-피페- 리딘-3-카복실산 디에틸 아미드	420.5	MH ⁺ (100)
74	196			 키랄	(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메톡시 메틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	351.4	MH ⁺ (100)

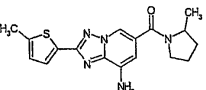
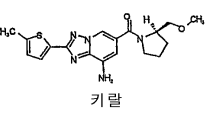
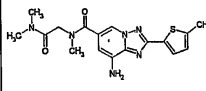
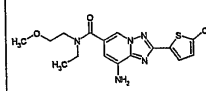
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
75	413			 키랄	(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(S)-2-메톡시 에틸-피롤리딘-1-일)- 메탄온	351.4	MH ⁺ (100)
76	420.2			 키랄	1-(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카보닐)-피롤 리딘-2-카복실산 디메틸 아미드	378.4	MH ⁺ (100)
77	674			 키랄	8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-카복실산 디메틸 카바모일메틸-메틸- 아미드	352.4	MH ⁺ (100)
78	384.6			 키랄	(8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3-메틸- 피페리딘-1-일)-메탄온	335.4	MH ⁺ (100)
79	886			 키랄	8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일-카복실산 메틸-프로필-아미드	309.4	MH ⁺ (100)

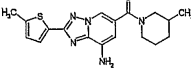
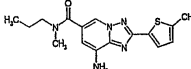
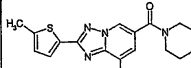
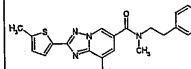
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
80	289				[8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3,6-디하이 드로-2H-피리딘-1-일) 메탄온	319.4	MH ⁺ (100)
81	524				8-아미노-2-페닐- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일-카복실산 메틸-펜에틸-아미드	371.4	MH ⁺ (100)
82	131.4				8-아미노-2-(5-메틸-푸란- 2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-카복실산 디에틸아미드	313.4	MH ⁺ (100)
83	75.6	1640	21.7		[8-아미노-2-(5-메틸-푸란- 2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일]-피롤 리딘-1-일-메탄온	311.3	MH ⁺ (100)

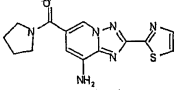
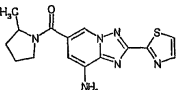
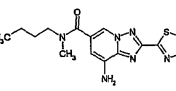
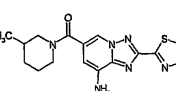
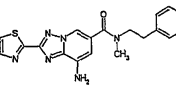
번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
84	56.8	1273.3	22.4		[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온	325.4	MH ⁺ (100)
85	75.2	1360	18.1		[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온	325.4	MH ⁺ (100)
86	230				[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온	355.4	MH ⁺ (100)
87	104.4				8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일-카복실산에틸-(2-메톡시-에틸)-아미드	343.4	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
88	56.2	1350	24		[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온	339.4	MH ⁺ (100)
89	177.6				8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드	313.4	MH ⁺ (100)
90	139.8				[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-일]-티오몰폴린-4-일-메탄온	343.4	MH ⁺ (100)
91	111.6				8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-카복실산 메틸-페닐-아미드	375.4	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
92	249.4				[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-일]-(2,6-디메틸-몰폴린-4-일)-메탄온	355.4	MH ⁺ (100)
93	321.6				8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-카복실산 디에틸아미드	329.4	MH ⁺ (100)
94	212.8				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온	327.4	MH ⁺ (100)
95	225.4				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]-피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온	341.4	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
96	154.4				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온	341.4	MH ⁺ (100)
97	427.6				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-((S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온 키랄	371.5	MH ⁺ (100)
98	219.6				8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디메틸카바모일메틸-메틸-아미드	372.5	MH ⁺ (100)
99	237.8				8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 에틸-(2-메톡시-에틸)-아미드	359.5	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
100	178.2				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온	355.5	MH ⁺ (100)
101	228.2				8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드	329.4	MH ⁺ (100)
102	478				[8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-티오몰폴렌-4-일-메탄온	359.5	MH ⁺ (100)
103	308.6				8-아미노-2-(5-메틸-티오펜-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-벤에틸-아미드	391.5	MH ⁺ (100)

번호	hA2a K _i (nM)	hA1 K _i (nM)	선택도 · A1/A 2a	구조	명칭	MW	MS m/e(%)
104	564				(8-아미노-2-티아졸-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-피롤리딘-1- 일-메탄온	314.4	MH ⁺ (100)
105	654				(8-아미노-2-티아졸-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(2-메틸- 피롤리딘-1-일)-메탄온	328.4	MH ⁺ (100)
106	844				8-아미노-2-티아졸-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일-카복실산 부틸 -메틸-아미드	330.4	MH ⁺ (100)
107	632				(8-아미노-2-티아졸-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-(3-메틸-피페 리딘-1-일)-메탄온	342.4	MH ⁺ (100)
108	988				8-아미노-2-티아졸-2-일- [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일-카복실산 메틸 -벤에틸-아미드	378.5	MH ⁺ (100)

정제 제형(습식 과립화)

항목	성분	mg/정			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	락토스 무수 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	미세결정 셀룰로스	30	30	30	150
5	마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
합계		167	167	167	831

제조 절차

1. 항목 1, 2, 3 및 4를 혼합하고, 정제수로 과립화한다.

- 2. 과립을 50℃에서 건조시킨다.
- 3. 과립을 적합한 밀링 장비를 통과시킨다.
- 4. 항목 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합하고, 적합한 프레스상에서 압축시킨다.

캡슐 제형

항목	성분	mg/캡슐			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	수화 락토스	159	123	148	---
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
합계		200	200	300	600

제조 절차

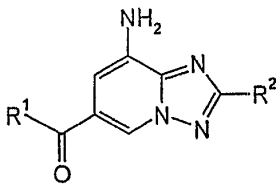
- 1. 항목 1, 2 및 3을 30분 동안 적합한 혼합기내에서 혼합한다.
- 2. 항목 4 및 5를 첨가하고, 3분 동안 혼합한다.
- 3. 적합한 캡슐내에 충전한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ia



상기 식에서,

R¹은 -NR'R"이고;

R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁-C₆-알킬, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^b(여기서, R^aR^b는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆-알킬이다), -(CH₂)_n-피리디닐, -(CH₂)_n-티오펜일, -(CH₂)_n-푸라닐, -(CH₂)_n-티아졸릴, -(CH₂)_n-페닐, -(CH₂)_n-나프틸, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-O-C₁-C₆-알킬 또는 -(CH₂)_n-사이클로알킬이거나, 또는 R' 및 R"은 N 원자와 함께 5원 또는 6원

비방향족 고리(이는 하나의 추가적인 O 또는 S 헤테로원자를 함유할 수 있고, 이들의 고리는 C₁-C₆-알킬, -C(O)NR^aR^b (여기서, R^aR^b는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆-알킬이다) 및 -(CH₂)_n-O-C₁-C₆-알킬로 구성된 군에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다)를 형성하고;

R²는 C₁-C₆-알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 비치환된 페닐, 나프틸, 피리디닐, 티오펜일, 푸라닐 또는 티아졸릴이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R²가 피리디닐, 티오펜일, 푸라닐 또는 티아졸릴인 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

R²가 브로모로 치환된 푸란-2-일인 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

1-[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 디에틸아미드,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-((S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,

1-[8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 (S)-디메틸아미드,

8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디메틸카바모일메틸-메틸-아미드,
 [8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메탄온,
 8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드,
 8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 에틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아미드,
 [8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-티오폴리딘-4-일-메탄온 및
 8-아미노-2-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-펜에틸-아미드로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 5.

제 2 항에 있어서,

R^2 가 비치환된 푸란-2-일인 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

(8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-일-메탄온,
 (8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-(2-R-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온,
 (8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-(2-S-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온 및
 8-아미노-2-푸란-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디벤질아미드로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 7.

제 2 항에 있어서,

R^2 가 티오펜-2-일인 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

8-아미노-2-티오펜-2-일-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 디벤질아미드인 화합물.

청구항 9.

제 2 항에 있어서,

R^2 가 메틸로 치환된 푸란-2-일인 화합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-피페리딘-1-일-메탄온,

[8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메탄온 및

8-아미노-2-(5-메틸-푸란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산 메틸-프로필-아미드로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 페닐 또는 나프틸인 화합물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서,

R^2 가 페닐인 화합물.

청구항 13.

알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신분열, 불안, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 약물 남용으로 구성된 군에서 선택된 아데노신 수용체와 관련된 질병을 치료하기 위한, 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제.

청구항 14.

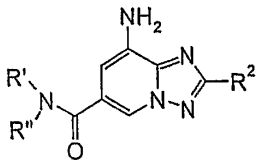
삭제

청구항 15.

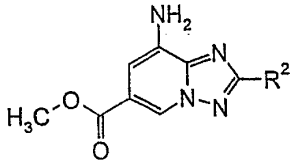
하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 아민과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 수득하고, 경우에 따라 수득된 화합물을 약제학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환시킴을 포함하는,

제 1 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 I



화학식 II



화학식 III

HNR'R"

상기 식에서, R', R" 및 R²는 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

제 13 항에 있어서,

파킨슨병, 신경보호 및 우울증으로 구성된 군에서 선택된 아데노신 A_{2A} 수용체와 관련된 질병을 치료하기 위한 약제.

청구항 19.

삭제