



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0014397
(43) 공개일자 2010년02월10일

(51) Int. Cl.
C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7019161
(22) 출원일자 2008년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년09월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/058544
(87) 국제공개번호 WO 2008/121748
국제공개일자 2008년10월09일
(30) 우선권주장
12/056,403 2008년03월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
킹 파머슈티칼스 리서치 앤드 디벨로프먼트 아이
엔씨
미합중국 노스캐롤라이나 27513 케리 센터그린웨이
4000 슈트 300 센터그린 투
(72) 발명자
알란 알. 무어만
미국 노스캐롤라이나 27707 두르햄 스킵워드코트
3
(74) 대리인
홍병의

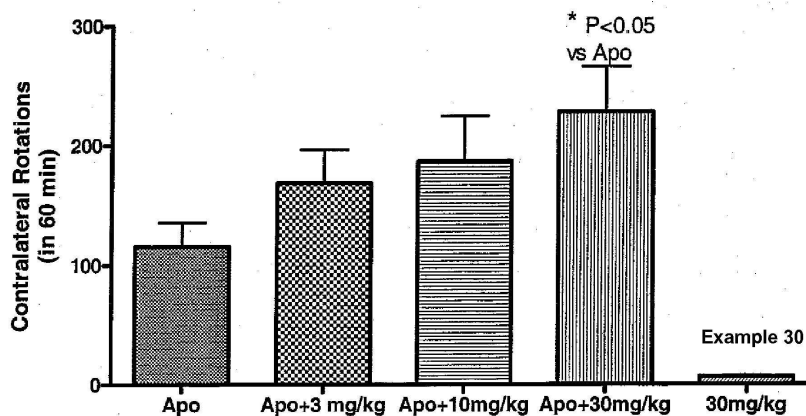
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 아데노신 에이투에이 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은 여기 명세서에서 한정된 대로의 의미를 갖는 R₁과 R₂인 화학식(I)의 화합물을 제공하고 있다. 화학식(I)의 화합물은 아데노신 A_{2A} 수용체 길항제이고, 아데노신 A_{2A} 수용체 활성화에 의하여 조절되는 질병 및 병적 치료를 위하여 사용될 수 있다. 그러한 병은 우울증과 같은 그러한 중추신경계의 질환, 사고기능질환과 파킨슨 질환과 같은 그러한 신경변성질환, 알츠하이머 질환과 같은 노인성 치매 또는 정신병과 뇌졸중을 포함하기는 하지만 반드시 한정되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 주의결여장애(ADD)와 같은 그러한 장애와 관련된 주의와 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD), 추체의로증후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상과 지연성 운동이상, 하지불안증후군(RLS)과 같은 그러한 비정상 운동장애와 수면상의 주기성사지운동증(PLMS); 경변증, 섬유증과 지방간; 경피증과 같은 그러한 질환의 피부섬유증; 중독행위의 완화 치료를 위하여 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨 질환과 같은 그러한 신경변성질환에 기인한 운동성 장애를 개선하는데에 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

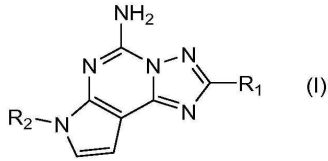
12/056,423 2008년03월27일 미국(US)

60/909,106 2007년03월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식



의 화합물은

R₁은 선택적으로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;

R₂는 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q에서

R₃, R₄, R₅ 및 R₆이 각각 서로로부터 독립적으로, 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬이며;

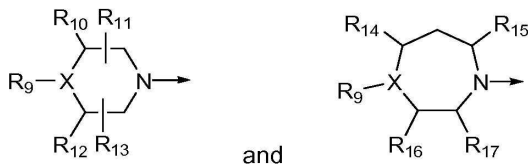
m과 n은 각각 서로로부터 독립적으로 1에서 6까지의 정수이고;

Y는 부재, CH=CH, C≡C, O, S, NR₇에서 R₇은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

Z는 부재, O, S 또는 NR₈에서 R₈은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

Q는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; 또한

Q는



을 구성하고 있는 기로부터 선택된 1가지이고 이 구성에서

R₉은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬, 헤테로시클릴 또는 아실이고;

R₁₀과 R₁₁은 각각 서로로부터 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며; 또한

R₁₀과 R₁₁은, 동일한 탄소 원자에 부착된다면, 부착된 탄소 원자와 함께인 알킬렌에 결합 되어 3에서 7개의 스피로시클릭 환을 형성하고 있고;

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각 서로로부터 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며;

X는 Z가 부재라는 조건 하에서 N 또는 CH이고; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화학식 (1)의 화합물.

청구항 2

청구항 1에서의 화합물에 있어서,

R₁이 5- 또는 6-개의 헤테로아릴이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물.

청구항 3

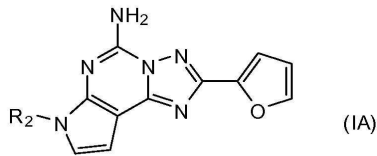
청구항 2에서의 화합물에 있어서,

R₁이 2-퓨틸이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물; 또한

그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물.

청구항 4

화학식



의 청구항 3에서의 화합물에 있어서

R₂가 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q에서

R₃, R₄, R₅, R₆이 각각 서로로부터 독립적으로, 수소, 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

m이 1 또는 2의 정수이며;

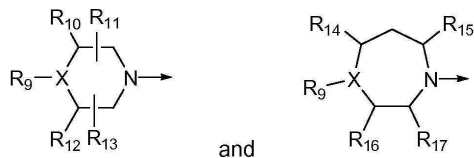
n이 1 또는 4의 정수이고;

Y가 부재 또는 NR₇에서 R₇이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

Z가 부재, O, S 또는 NR₈에서 R₈이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

Q가 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴이며; 또한

Q가



을 구성하고 있는 기로부터 선택된 1가기이고 이 구성에서

R₉은 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 아실이며;

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆과 R₁₇은 각각 서로로부터 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고;

X는 Z가 부재라는 조건 하에서 N 또는 CH이며; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물.

청구항 5

청구항 4에서의 화합물에 있어서,

R₂가 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q에서

R₃, R₄, R₅와 R₆가 각각 서로로부터 독립적으로, 수소, 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

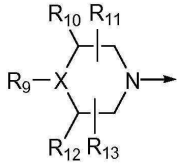
m이 1 또는 2의 정수이며;

n이 1에서 4까지로부터의 정수이고;

Y가 부재이며;

Z가 부재이고;

Q가 화학식



의 1가기에서;

R₉이 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 아실이고;

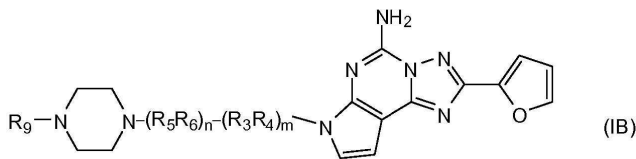
R₁₀, R₁₁, R₁₂와 R₁₃은 수소이며;

X는 N이고; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물.

청구항 6

화학식



의 청구항 5에서의 화합물에 있어서

R₃, R₄, R₅와 R₆가 수소이고;

m과 n이 1이며;

R₉가 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 아실이고; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물.

청구항 7

청구항 6에서의 화합물에 있어서,

R₉가 1에서 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴; 또한

그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 8

청구항 6에서의 화합물에 있어서,

R₉가 1에서 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 모노시클릭 아로일; 또한

그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 9

청구항 6에서의 화합물에 있어서,

R₉가 아실로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고; 또한

그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 10

청구항 9에서의 화합물에 있어서,

아실이 선택적으로 치환된 모노시클릭 아로일 또는 선택적으로 치환된 모노시클릭 헤테로아로일이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

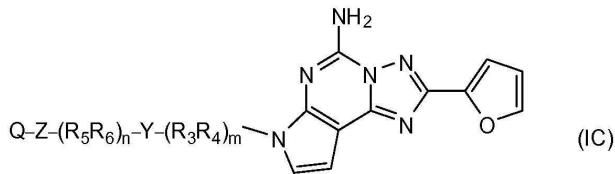
청구항 11

청구항 10에서의 화합물에 있어서,

아실이 1에서 3 할로젠에 의해 선택적으로 치환된 모노시클릭 아로일이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 12

화학식



의 청구항 4에서의 화합물에 있어서,

R₃, R₄, R₅와 R₆이 수소이고;

m이 2이며;

n이 2에서 4까지로부터의 정수이고;

Y가 NR₇이란 점에서 R₇이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

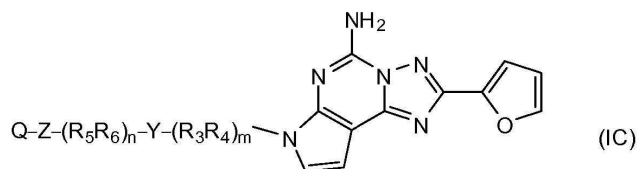
Z가 NR₈이란 점에서 R₈이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

Q가 선택적으로 치환된 모노시클릭 아릴이고; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 13

화학식



의 청구항 4에서의 화합물에 있어서,

R₃, R₄, R₅와 R₆이 수소이고;

m이 1이며;

n이 1에서 4까지로부터의 정수이고;

Y가 부재이고;

Z가 O, S 또는 NR₈이란 점에서 R₈은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이며;

Q가 선택적으로 치환된 모노시클릭 아틸이고; 또한

그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 14

청구항 12 또는 13에서의 화합물에 있어서,

Q가 1에서 3 할로젠에 의해 선택적으로 치환된 모노시클릭 아틸이고 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하고 있는 화합물

청구항 15

다음 아래를 구성하고 있는 기로부터 선택된 청구항 1에서의 화합물에 있어서,

7-(2-(4-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄온;

1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄온;

1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(2,4-디플루오로페닐티오)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(2,4-디플루오로페닐아미노)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-시클로옥틸피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2,4,6-트리플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-p-톨릴피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2-클로로-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2-브로모-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

- 7-(2-(4-(2,4-디메틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(3,5-2쌍(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-이소프로필페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-부틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(4-t-부틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(3,4-디메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-(메틸티오)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(3-(메틸티오)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 7-(2-(4-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 메틸5-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-7-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-b]피리딘-3-카복실레이트;
- 7-(2-(4-(1H-인돌-4-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- 5-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-4-니트로티오펜-2-설폰아미드;

7-(2-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-((3,5-디메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

5-((4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온;

2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^4 -(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^2 -(2,4-디플루오로페닐)- N^2 -에틸에탄-1,2-디아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^2 -(2,4-디플루오로페닐)- N^1 -에틸에탄-1,2-디아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^3 -(2,4-디플루오로페닐)- N^1 -메틸프로판-1,3-디아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^4 -(2,4-디플루오로페닐)- N^1 -메틸부탄-1,4-디아민;

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)- N^2 -(2,4-디플루오로페닐)- N^1, N^2 -디메틸에탄-1,2-디아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(5-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)펜틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-

c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

(E)7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-에닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

(Z)7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-에닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(테트라히드로퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

2-(벤조퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(피리딘-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

2-(5-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)페놀;

7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-3-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민; 또한 그것들에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점을 특징으로 하는 화합물

청구항 16

청구항 1에서 15의 어느 한 항에 따른 화합물의 치료학적으로 효과적인 양에 있어서 그것에 대한 필요상 포유류에게 투여하는 것을 포함하고 있는 A_{2A} 수용체 활성화에 의해 조절되는 포유류에서의 의학적 병 치료를 특징으로 하는 방법.

청구항 17

청구항 16에서의 방법에 있어서,

의학적 병이 우울증; 사고 질환; 신경변성 질환을 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

청구항 16에서의 방법에 있어서,

의학적 병이 파킨슨 질환; 노인성 치매; 장기질환의 정신병; 주의 결여 장애; 추체외로증후군; 근육긴장이상; 하지불안증후군; 수면상 주기성사지운동증; 경변증; 섬유증과 지방간; 피부 섬유증; 그리고 중독 행위를 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

청구항 16에서의 방법에 있어서,

의학적 병이 파킨슨 질환이라는 점을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

청구항 16에서의 방법에 있어서,

의학적 병이 경변증이라는 점을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용할만한 기제와 연계하여 청구항 1에서 15의 어느 한 항에 따른 최소한의 한 화합물의 치료학적으로 효과적인 량을 포함하고 있는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

A_{2A} 수용체 활성화에 의해서 조절되는 의학적 병 치료를 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

청구항 22에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

의학적 병이 우울증; 사고질환; 그리고 신경변성 질환을 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 24

청구항 22에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

의학적 병이 파킨슨 질환; 노인성 치매; 장기질환의 정신병; 주의 결여 장애; 추체외로증후군; 근육긴장이상; 하지불안증후군; 수면상 주기성사지운동증; 경변증; 섬유증과 지방간; 피부 섬유증; 그리고 중독 행위를 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 25

청구항 22에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

의학적 병이 파킨슨 질환이라는 점을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 26

청구항 22에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

의학적 병이 경변증이라는 점을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 27

청구항 21에 따른 약제학적 조성물에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 28

청구항 21에 있어서, 이에 따른 약제학적 조성물의 용도는,

A_{2A} 수용체 활성화에 의해서 조절되는 의학적 병 치료를 위하여 약제를 제조하기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물의 용도

청구항 29

청구항 1에서 15의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도는,

A_{2A} 수용체 활성화에 의해서 조절되는 의학적 병 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 것을 특징으로 하는 화합물의 용도

청구항 30

청구항 28 또는 29에 따른 용도는,

의학적 병이 우울증; 사고질환; 그리고 신경변성질환을 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 용도

청구항 31

청구항 28 또는 29에 따른 용도는,

의학적 병이 파킨슨 질환; 노인성 치매; 장기질환의 정신병; 주의 결여 장애; 추체외로증후군; 근육긴장이상; 하지불안증후군; 수면상 주기성사지운동증; 경변증; 섬유증과 지방간; 피부 섬유증; 그리고 중독 행위를 구성하고 있는 그룹으로부터 선택된 점이라는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 32

청구항 28 또는 29에 따른 용도는,

의학적 병이 파킨슨 질환이라는 점을 특징으로 하는 용도

청구항 33

청구항 28 또는 29에 따른 용도는,

의학적 병이 경변증이라는 점을 특징으로 하는 용도

청구항 34

청구항 1에서 15의 어느 한 항에 따른 화합물은,

약제로서 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 새로운 트리아졸로피리미딘 유도체, 그 유도체를 함유하고 있는 약제학적 조성물을 의미하고 있고, 그러한 화합물을 사용함으로써 아데노신 A_{2A} 수용체 활성화에 의해서 조절되는 병과 질환을 치료하는 방법을 나타내고 있다.

배경기술

[0002] 아데노신은 다수의 생리학적 기능의 체내 조절제인 것으로 알려져 있다. 심혈관 계 측정에서 아데노신은 강력한 혈관 확장 신경제이고 심장 감압제이다. 중추신경계 상에서, 아데노신은 진정제, 불안완화제, 항간질제 효능을 유도하고 있다. 호흡기계 상에서, 아데노신은 기관지수축을 유도하고 있다. 신장 측정에서, 아데노신은 과다복용시에 혈관확장과 저농도에서 혈관수축을 유도하면서 이상성(二相性) 작용을 나타내고 있다. 아데노신은 지방세포에서는 지방분해억제제로 작용하고 혈소판에서는 항응집제로 작용한다.

[0003] 아데노신 작용은 G 단백질과 결부된 수용체 군에 속한 다른 세포막의 특효 수용체와 상호작용함으로써 조절된다. 분자생물학이 진척된 것과 더불어 생물학적 및 약리학적 연구는 최소한 아데노신 수용체의 네 가지 아류형, 예로서, A₁과 A_{2A} 수용체가 높은 친화력을 갖고 A_{2B}와 A₃ 수용체가 낮은 친화력을 갖는 아데노신 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 수용체의 동일성을 허용하여 왔다. A₁과 A₃ 수용체가 효소 아데닐 시클라아제의 활성을 억제하는 반면 A_{2A}와 A_{2B} 수용체는 동일한 효소의 활성을 자극한다. 아데노신의 유사물은 길항제로서 A₁, A_{2A}, A_{2B}와 상호작용할 수 있고 A₃ 수용체는 동일시되어왔다.

[0004] A_{2A} 수용체에 대한 선택적 길항제는 부작용의 감소 정도로 인하여 약리학적 이익이다. 중추신경계에서, A_{2A} 길항제는 항울성 특징을 가질 수 있고 사고기능을 자극할 수 있다. 더욱이, 운동 조절에 중요하게 알려진 기저핵에서 A_{2A} 수용체는 고농도로 나타나게 되는 것을 자료는 보여주고 있다. 따라서 A_{2A} 길항제는 파킨슨 질환과 같은 그러한 신경변성 질환, 알츠하이머 질환과 같은 노인성 치매, 정신병과 뇌졸중에 기인한 운동성 장애를 개선할 수 있다. 게다가 더욱이, A_{2A} 길항제는 주의 결여 장애(ADD)와 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 추체외로증후군,

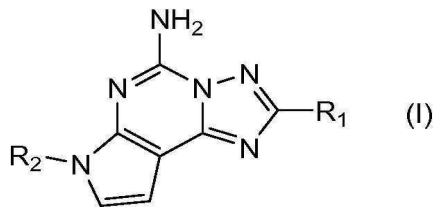
예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상, 지연성운동이상과 같은 그러한 장애, 그리고 WO 02/055083, WO 05/044245 및 WO 06/132275에서 드러난 대로 하지불안증후군(RLS)과 수면상 주기성사지운동증(PLMS)과 같은 그러한 비정상 운동 장애처럼 그러한 장애와 연관된 주의력 치료를 위하여 사용될 수 있다.

[0005] 미국 특허출원 공개 번호 2007037033은 루게릭병 치료를 위하여 유용한 작용제로서 아데노신 A_{2A} 길항제를 발표한다. WO 01/058241은 아데노신 A_{2A} 길항제를 사용함으로써 지방간과 섬유증과 경변증 치료를 밝힌바 있다. WO 06/009698은 중독 행위의 완화를 위하여 유용한 것으로서 아데노신 A_{2A} 길항제를 설명하고 있다. 최근에, Chan et al.은 아데노신 A_{2A} 길항제가 경피증과 같은 그러한 피부섬유증 질환의 방지와 치료를 위하여 사용될 수 있다고 증명해왔다.(Arthritis & Rheumatism, 54(8), 2632-2642, 2006)

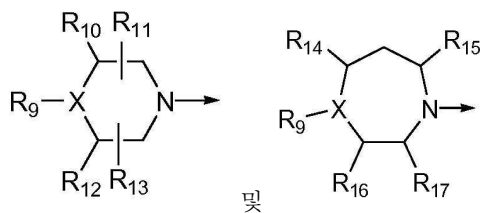
[0006] 특정 트리아졸로피리미딘 유도체는 아데노신 A_{2A} 수용체 길항제로서, 예로서, WO 95/01356, 미국특허번호 5,565,460, WO 97/05138, WO 98/52568, WO 01/92264, WO 03/032996, 그리고 WO 05/103055에서 설명된 것들로 앞서 발표되었다.

발명의 상세한 설명

[0007] 본 발명은 화학식



- [0008]
- [0009] 의 화합물을 제공하고 있고
- [0010] 그 점에서 R₁이 선택적으로 치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는
- [0011] 는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;
- [0012] R₂는 R₃, R₄, R₅ 및 R₆가 각자 서로로부터 독립적으로, 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬인, -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q이며;
- [0013] m 및 n은 서로로부터 독립적이고, 1에서 6으로부터의 정수이고;
- [0014] Y는 R₇이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인, 부재의, CH=CH, C≡C, O, S, NR₇이며;
- [0015] Z는 R₈이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인, 부재의, O, S 또는 NR₈이고;
- [0016] Q는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; 또는
- [0017] Q는



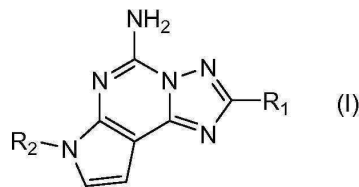
[0018] 을 구성하고 있는 기로부터 선택된 1가기인데 이것은

[0019] R₉이 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬, 헤테로시클릴 또는 아실이고;

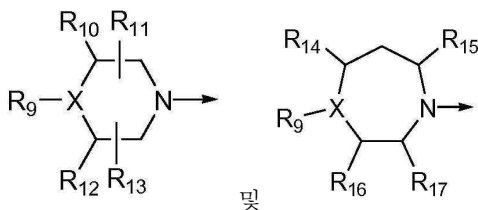
- [0020] R₁₀ 및 R₁₁이 서로로부터 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며; 또는
- [0021] R₁₀ 및 R₁₁은, 그것들이 동일한 탄소원자와 부착되거나 그것들이 부착된 탄소원자와 함께 알킬렌과 결합된다면, 3에서 7개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고;
- [0022] R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은, 서로로부터 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며;
- [0023] X는 Z가 부재라면 N 또는 CH이고;
- [0024] 또는 그것으로부터의 약제학적으로 허용할만한 염이다.

[0025] 본 발명의 화합물은 아데노신 A_{2a} 수용체 길항제이고, 따라서 아데노신 A_{2a} 수용체 활성화에 의하여 조절된 병과 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 그러한 병들은 알츠하이머 질환 또는 정신병과 뇌졸중과 같은 그러한 노인성 치매, 파킨슨 질환과 같은 그러한 신경변성질환 그리고 사고 기능 질환, 우울증과 같은 그러한 중추신경계 질환을 포함하지만 그것들에 한정을 두지는 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 주의결여장애(ADD)와 주의력결핍과잉행동장애(ADHD), 추체의로중후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상과 지연성운동이상과 같은 그러한 장애와 연관된 주의 치료를 위해, 하지불안증후군(RLS)과 수면상 주기성사지운동증(PLMS)과 같은 그러한 비정상 운동 장애, 경피증과 같은 그러한 경변증, 섬유증과 지방 간, 그리고 중독행위의 완화와 같은 장애와 연관된 치료를 위해 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨 질환과 같은 신경변성 질환으로 기인한 운동 장애를 개선하는데에 사용될 수 있다.

[0026] 상기에서 설명된 대로, 본 발명은 화학식



- [0027] 의 화합물을 제공하고 있고,
- [0028] 그 점에서 R₁이 선택적으로 치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;
- [0029] R₂는 R₃, R₄, R₅ 및 R₆가 각자 서로로부터 독립적으로, 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₁₂ 시클로알킬인, -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q이며;
- [0030] m 및 n은 서로로부터 독립적이고, 1에서 6으로부터의 정수이고;
- [0031] Y는 R₇이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인, 부재의, CH=CH, C≡C, O, S, NR₇이며;
- [0032] Z는 R₈이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인, 부재의, O, S 또는 NR₈이고;
- [0033] Q는 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이며; 또는
- [0034] Q는



- [0035] 및 을 구성하고 있는 기로부터 선택된 1가기인데 이것은
- [0036] R₉이 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬, 헤테로시클릴 또는 아실이고;

- [0037] R₁₀ 및 R₁₁이 서로로부터 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며; 또는
- [0038] R₁₀ 및 R₁₁은, 그것들이 동일한 탄소원자와 부착되거나 그것들이 부착된 탄소원자와 함께 알킬렌과 결합된다면, 3에서 7개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고;
- [0039] R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은, 서로로부터 독립적으로, 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이며;
- [0040] X는 Z가 부재라면 N 또는 CH이고;
- [0041] 또는 그것으로부터의 약제학적으로 허용할만한 염이고; 또는 화학식(I)의 최소한 하나의 화합물을 포함하고 있는 약제학적 조성물이며; A_{2A} 수용체 활성화에 의해서 조절되는 병과 질환의 치료를 위한 것이다.
- [0042] 아래에 나열된 것은 본 발명의 화합물을 설명하기 위하여 사용된 다양한 용어들의 명확화함이다. 이러한 명확화는 그것들이 상세한 실례에서 개별적으로 또는 큰 기의 부분으로서, 예로서 그 점에서는 특정한 기의 부착점이 그 기내의 특정 원자에 한정을 두고 있거나, 부착점이 특정 원소에서 화살표에 의해 한정되는 큰 기의 부분으로서 한정되지 않는 반면에 명세서 전체에서 사용될 때에는 그 용어에 적용한다.
- [0043] 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 비치환된 또는 치환된 알킬 기, 즉 다시 말하면, 1-20 탄소 원자, 바람직하게는 1-10 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1-7 탄소 원자를 가지는 직쇄(直鎖) 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다.
- [0044] 전형적인 비치환된 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4, 4-디메틸헵틸, 옥틸 및 기타 따위를 포함한다. 치환된 알킬 기는 하나 또는 그 이상의, 바람직하게는 1-3, 그 연이은 기에 의해서 치환된 알킬 기를 포함하지만 그것에 한정되지 않는다: 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티온, 설피닐, 설포닐, 설파모일, 카바모일, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아실, 아릴, 아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 아랄콕시, 구아니디노, 선택적으로 치환된 아미노, 이미다졸릴을 포함한 헤테로시클릴, 퓨릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜 그리고 기타 따위.
- [0045] 그 용어 "저급 알킬"은 상기에서 설명된 대로, 1-6, 바람직하게는 1-4 탄소 원자를 갖는 그러한 알킬 기를 의미한다.
- [0046] 그 용어 "알케닐"은 최소한 두 탄소 원자를 갖는 그리고 그 이상의 부착점에서 탄소에 탄소의 이중 결합을 포함한 상기 알킬 기 중의 모두를 의미한다. 2-4 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- [0047] 그 용어 "알키닐"은 최소한 두 탄소 원자를 갖는 그리고 그 이상의 부착점에서 탄소에 탄소의 삼중 결합을 포함한 상기 알킬 기 중의 모두를 의미한다. 2-4 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- [0048] 그 용어 "알킬렌"은 예로서, -(CH₂)_x-, 그 점에서 x는 1-6, 단일 결합에 의해서 연결된 1-6 탄소 원자의 직쇄고 상결합을 의미하고 있고 0, S, S(O), S(O)₂, CH=CH, C≡C 그리고 NR로부터 선택된 1에서 3개의 원소와 단절될 수 있으며, 그 점에서 R은 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 아실, 카바모일, 설피닐, 설포닐, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐 또는 아랄콕시카보닐 그리고 기타 따위 일 수 있다; 알킬렌은 더욱이 선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 옥소, 히드록시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐 그리고 기타 따위로부터 선택된 1에서 3개의 치환기와 치환될 수 있다.
- [0049] 그 용어 "시클로알킬"은 3-12 탄소 원자의 선택적으로 치환된 1환식의, 2환식 또는 3환식 탄화수소 기들을 의미하고 이것의 각각은 하나 또는 그 이상의 탄소에 탄소의 이중 결합을 포함할 수 있으며 또한 그 시클로알킬은 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 설포닐, 설피아미도, 설파모일, 헤테로시클릴 그리고 기타 따위와 같은 그러한 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의해 치환될 수 있다.
- [0050] 전형적인 1환식 탄화수소 기들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헵테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 4,4-디메틸시클로헥스-1-일, 시클로옥테닐 그리고 기타 따위를 포함하지만 그것들에 한정을 두지는 않는다.
- [0051] 전형적인 2환식 탄화수소 기들은 보닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 바이시클로[2.1.1]헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵틸,

2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸 그리고 기타 따위를 포함하고 있다.

- [0052] 전형적인 3환식 탄화수소 기들은 아다만틸 그리고 기타 따위를 포함하고 있다.
- [0053] 여기 나열된 명확함에 있어서, 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 기가 그 용어의 일부로 여겨지는 것을 참고로 할 때, 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 또한 그렇게 여겨진다.
- [0054] 그 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 의미하고 있다.
- [0055] 그 용어 "시클로알콕시"는 시클로알킬-O-를 의미하고 있다.
- [0056] 그 용어 "알카노일"은 알킬-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0057] 그 용어 "시클로알카노일"은 시클로알킬-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0058] 그 용어 "알케노일"은 알케닐-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0059] 그 용어 "알키노일"은 알키닐-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0060] 그 용어 "알카노일옥시"는 알킬-C(O)-O-를 의미하고 있다.
- [0061] 그 용어 "알킬아미노" 와 "디알킬아미노"는 개별적으로 알킬-NH-와 (알킬)₂N-을 의미하고 있다.
- [0062] 그 용어 "알카노일아미노"는 알킬-C(O)-NH-를 의미하고 있다.
- [0063] 그 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 의미하고 있다.
- [0064] 그 용어 "알킬티온"은 알킬-C(S)-를 의미하고 있다.
- [0065] 그 용어 "트리알킬실릴"은 (알킬)₃Si-를 의미하고 있다.
- [0066] 그 용어 "트리알킬실릴옥시"는 (알킬)₃SiO-를 의미하고 있다.
- [0067] 그 용어 "알킬티온"은 알킬-S(O)-를 의미하고 있다.
- [0068] 그 용어 "알킬설포닐"은 알킬-S(O)₂-를 의미하고 있다.
- [0069] 그 용어 "알콕시카보닐"은 알킬-O-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0070] 그 용어 "알콕시카보닐옥시"는 알킬-O-C(O)O-를 의미하고 있다.
- [0071] 그 용어 "카바모일"은 H₂NC(O)-, 알킬-NHC(O)-, (알킬)₂NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아랄킬-NHC(O)-, 알킬(아랄킬)-NC(O)- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0072] 그 용어 "설페모일"은 H₂NS(O)₂-, 알킬-NHS(O)₂-, (알킬)₂NS(O)₂-, 아릴-NHS(O)₂-, 알킬(아릴)-NS(O)₂-, (아릴)₂NS(O)₂-, 헤테로아릴-NHS(O)₂-, 아랄킬-NHS(O)₂-, 헤테로아랄킬-NHS(O)₂- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0073] 그 용어 "설펜아미도"는 알킬-S(O)₂-NH-, 아릴-S(O)₂-NH-, 아랄킬-S(O)₂-NH-, 헤테로아릴-S(O)₂-NH-, 헤테로아랄킬-S(O)₂-NH-, 알킬-S(O)₂-N(알킬)-, 아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 아랄킬-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)₂-N(알킬)-, 헤테로아랄킬-S(O)₂-N(알킬)- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0074] 그 용어 "설펜"은 알킬-S(O)₂-, 아릴-S(O)₂-, 헤테로아릴-S(O)₂-, 아랄킬-S(O)₂-, 헤테로아랄킬-S(O)₂- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0075] 그 용어 "설펜"은 알킬-S(O)-, 아릴-S(O)-, 헤테로아릴-S(O)-, 아랄킬-S(O)-, 헤테로아랄킬-S(O)- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0076] 그 용어 "선택적으로 치환된 아미노"는 제1 또는 제2 아미노 기인데 이것은 선택적으로 아실, 설펜, 알콕시카보닐, 시클로알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 아랄콕시카보닐, 헤테로아랄콕시카보닐, 카바모일 그리고 기타 따위와 같은 그러한 치환기에 의해 치환될 수 있다.

- [0077] 그 용어 "제1아미노기"는 알킬-NH-, 시클로알킬-NH-, 아릴-NH-, 아랄킬-NH-, 헤테로아릴-NH- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0078] 그 용어 "제2아미노기"는 (알킬)₂N-, (알킬)(시클로알킬)N-, (알킬)(아릴)N-, (알킬)(아랄킬)N-, (알킬)(헤테로아릴)N-, (아릴)₂N-, (아릴)(아랄킬)N-, (아랄킬)₂N- 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0079] 그 용어 "아릴"은 환 일부에서 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸 그리고 인다닐과 같은 그러한 6-10 탄소 원자를 갖는 1환식의 또는 2환식 방향족의 탄화수소 기들을 의미하고 있고 이것들의 각각은 선택적으로 치환된 알킬, 트리플루오로메틸, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 트리플루오로메톡시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 카바모일, 설피닐, 설포닐, 설파모일, 설피아미도, 헤테로시클릴 그리고 기타 따위와 같은 그러한 1-4 치환기들에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0080] 그 용어 "일환식 아릴"은 아릴 하에서 상기 설명된 대로 선택적으로 치환된 페닐을 의미하고 있다. 바람직하게는, 그 일환식 아릴이 할로겐, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시를 구성하고 있는 기로부터 선택된 1-3 치환기들에 의해 치환된다.
- [0081] 여기에 나열된 명확함에 있어, 아릴 기가 용어의 일부로 여겨지는 것을 참고로 할 때, 치환된 아릴 기 또한 그렇게 여겨진다.
- [0082] 그 용어 "아랄킬"은 벤질 또는 페네틸과 같은 그러한 알킬 기를 통하여 직접적으로 결합된 아릴 기를 의미하고 있다.
- [0083] 그 용어 "아랄카노일"은 아랄킬-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0084] 그 용어 "아랄킬티오"는 아랄킬-S-를 의미하고 있다.
- [0085] 그 용어 "아랄콕시"는 알콕시 기를 통하여 직접적으로 결합된 아릴 기를 의미하고 있다.
- [0086] 그 용어 "아릴설포닐"은 아릴-S(O)₂-를 의미하고 있다.
- [0087] 그 용어 "아릴설피닐"은 아릴-S(O)-를 의미하고 있다.
- [0088] 그 용어 "아릴티오"는 아릴-S-를 의미하고 있다.
- [0089] 그 용어 "아로일"은 아릴-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0090] 그 용어 "아로일옥시"는 아릴-C(O)-O-를 의미하고 있다.
- [0091] 그 용어 "아로일아미노"는 아릴-C(O)-NH-를 의미하고 있다.
- [0092] 그 용어 "아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0093] 그 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 완전히 포화된 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 환식 기를 의미하고 있는데, 예로서 이것은 4 내지 7 개의 일환식, 7 내지 12개의 2환식 또는 10 내지 15개의 3환식 환 체계인데, 최소한 하나의 탄소 원자를 포함한 환에서 최소한 하나의 헤테로원자를 가진다. 헤테로원자를 포함한 헤테로환식 기의 각 고리는 수소 및 황 헤테로원자가 또한 선택적으로 산화된 수소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로환식 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.
- [0094] 전형적인 일환식의 헤테로환식 기들은 피롤리딘, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 퓨라닐(퓨릴), 테트라히드로퓨릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐(피리딜), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설포시드, 티아모르폴리닐 설피온, 1,3-디옥솔란과 테트라히드로-1,1-이옥소티에닐, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일 그리고 기타 따위를 포함하고 있다.
- [0095] 전형적인 이환식의 헤테로환식 기들은 인돌릴, 디히드로인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아지닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트

라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 벤지미다조릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 피롤로피리딜, 퓨로피리디닐(퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐 또는 퓨로[2,3-b]피리디닐과 같은 그러한), 디히드로이소인돌릴, 1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온, 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일, 디히드로퀴나졸리닐(3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐과 같은 그러한), 프탈라지닐 그리고 기타 따위를 포함하고 있다.

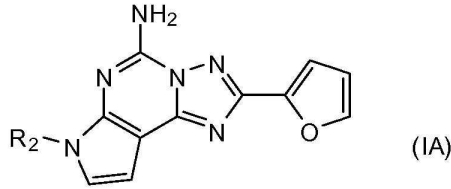
- [0096] 전형적인 3환식 헤테로환식의 기들은 카바졸릴, 디벤조아제피닐, 디티에노아제피닐, 벤지인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 산테닐, 카볼리닐 그리고 기타 따위를 포함하고 있다.
- [0097] 그 용어 "헤테로시클릴"은 이하를 구성한 기로부터 선택된 1,2 또는 3 치환기로 치환된 상기에서 설명된 그러한 헤테로환식 기들을 의미하고 있다. 그 이하로는:
 - [0098] (a) 선택적으로 치환된 알킬;
 - [0099] (b) 히드록시(또는 보호된 히드록시);
 - [0100] (c) 할로;
 - [0101] (d) 옥소, i.e., =O;
 - [0102] (e) 선택적으로 치환된 아미노;
 - [0103] (f) 알콕시;
 - [0104] (g) 시클로알킬;
 - [0105] (h) 카복시;
 - [0106] (i) 헤테로시클로옥시;
 - [0107] (j) 불포화된 저급 알콕시카보닐과 같은 그러한 알콕시카보닐;
 - [0108] (k) 티올;
 - [0109] (l) 니트로;
 - [0110] (m) 시아노;
 - [0111] (n) 설페모일;
 - [0112] (o) 알카노일옥시;
 - [0113] (p) 아로일옥시;
 - [0114] (q) 아릴티오;
 - [0115] (r) 아릴옥시;
 - [0116] (s) 알킬티오;
 - [0117] (t) 포틸;
 - [0118] (u) 카바모일;
 - [0119] (v) 아랄킬; 그리고
 - [0120] (w) 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록시, 선택적으로 치환된 아미노, 또는 할로로 선택적으로 치환된 아릴.
- [0121] 그 용어 "헤테로시클로옥시"는 산소 교상결합을 통하여 결합이 된 헤테로환식 기를 의미하고 있다.
- [0122] 그 용어 "헤테로아릴"은 방향족 헤테로환식을 의미하는데, 예로서, 할로겐, 히드록시, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 설페모일, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 아미노에 의해 선택적으로 치환된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다조릴, 벤조퓨릴 그리고 기타 따위와 같은 그러한 예로서, 일환식 또는 이환식 아릴이다.
- [0123] 그 용어 "헤테로시클로일"은 헤테로시클릴-C(O)-를 의미하고 있다.

- [0124] 그 용어 "헤테로아릴설폰닐"은 헤테로아릴-S(O)₂-를 의미하고 있다.
- [0125] 그 용어 "헤테로아로일"은 헤테로아릴-C(O)-를 의미하고 있다.
- [0126] 그 용어 "헤테로아로일아미노"는 헤테로아릴-C(O)NH-를 의미하고 있다.
- [0127] 그 용어 "헤테로아랄킬"은 알킬 기를 통하여 결합된 헤테로아릴 기를 의미하고 있다.
- [0128] 그 용어 "헤테로아랄카노일"은 헤테로아랄킬-C(O)-을 의미하고 있다.
- [0129] 그 용어 "헤테로아랄카노일아미노"는 헤테로아랄킬-C(O)NH-를 의미하고 있다.
- [0130] 그 용어 "아실"은 알카노일, 시클로알카노일, 알케노일, 알키노일, 아로일, 헤테로시클로일, 헤테로아로일, 아랄카노일, 헤테로아랄카노일 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0131] 그 용어 아실은 상기에서 설명된 그러한 아실 기들을 포함하고 있는데 그 점에서 그 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 또는 헤테로아랄킬 기가 개별적으로 상기 여기에서 설명된 대로 치환된다.
- [0132] 그 용어 "아실아미노"는 알카노일아미노, 아로일아미노, 헤테로아로일아미노, 아랄카노일아미노, 헤테로아랄카노일아미노 그리고 기타 따위를 의미하고 있다.
- [0133] 그 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민, 그리고 이오딘을 의미하고 있다.
- [0134] 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용할만한 염"은 개별적으로 미네랄 산, 유기산, 카복실산 그리고 유기 설폰산, 예로서, 염산, 말레산 그리고 메탄설폰산과 같은 그러한 즉 산 첨가 염인 산으로 형성된 염을 의미하고 있다.
- [0135] 유사하게도, 발명의 화합물의 약제학적으로 허용할만한 염은 산성기가 그 구조의 일부를 구성하고 있다면 알칼리 그리고 알칼리토류금속 염과 같은 그러한, 예로서 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘 그리고 마그네슘뿐만 아니라 암모늄염, 예로서, 암모늄, 트리메틸암모늄, 디에틸암모늄 그리고 트리스(히드록시메틸)-메틸-암모늄 염 그리고 아미노산의 염, 즉 양이온 염, 염기로 형성된 염을 의미하고 있다.
- [0136] 명세서와 청구항 전반에서 사용될 때에, 그 용어 "치료"는 관련 기술분야에서 특히 진행의 예방, 진행의 치유력 있는, 진행의 지연 및 완화적 치료를 포함한 것들로 알려진 치료의 모든 다른 형태 또는 모델을 포함하고 있다.
- [0137] 여기에서 사용된 대로 그 용어 "치료학적으로 효과적인 량"은 연구자 또는 임상자에 의해 구하여진 동물(사람을 포함한) 조직, 기관의 바람직한 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약물의 량 또는 치료상 약품을 의미하고 있다.
- [0138] 그 용어 "포유류" 또는 "환자"는 여기에서 호환성 있게 사용되고 인간, 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 원숭이, 토끼, 쥐 및 실험용 동물을 포함하고 있지만 그것에 한정을 두지는 않는다. 바람직한 포유류는 사람이다.
- [0139] 그 용어 "화학식(I)의 최소한 한 화합물"은 화학식(I)의 하나에서 세 개의 다른 화합물이 약제학적 조성물로 사용될 수 있고 또한 그것에 의한 치료 방법으로 사용될 수 있다는 것을 의미하고 있다. 바람직하게도, 화학식(I)의 한 화합물은 사용될 수 있다.
- [0140] 상기 여기에서 설명된 대로, 본 발명은 화학식(I)의 트리아졸로피리미딘 유도체, 그 유도체를 포함한 약제학적 조성물, 언급된 화합물을 준비하기 위한 방법 그리고 우울증과 같은 그러한 중추신경계의 질환, 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성질환과 사고기능질환, 알츠하이머'질환과 같은 노인성 치매, 정신병 및 뇌졸중; 주의결여장애(ADD) 및 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 같은 그러한 주의 관련 장애; 추체외로증후군, 예로서, 근육긴장 이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상 및 지연성운동이상; 그리고 하지불안증후군(RLS) 및 수면상 주기성사지운동증(PLMS)과 같은 그러한 비정상 운동의 장애; 경변증, 및 섬유증과 지방간; 경피증과 같은 그러한 피부섬유증 질환; 그리고 중독행위의 완화; 본 발명 화합물의 치료학적으로 효과적 량의 투여로써, 또한 그것에 대한 약제학적 조성물을 포함하고 있지만, 그것들에 한정을 두지 않는 아데노신 A_{2A} 수용체에 의해서 조절되는 병 치료의 방법을 제공하고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성질환으로 기인한 운동 장애를 개선하도록 하는데 사용될 수 있다.
- [0141] 바람직하게도 화학식(I)의 화합물은, 그 점에서 R₁이 5- 또는 6-개의 헤테로아릴이고; 또한 그것에 대한 약제학

적으로 허용할만한 염이다.

[0142] 더욱 바람직하게도 화학식(I)의 화합물은, 그 점에서 R₁이 2-피릴이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.

[0143] 가장 바람직하게도 화학식(I)의 화합물은



[0144] 화학식 (IA) 를 갖는 A 기로 나타나게 되고, 그 점에서 R₂가 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q임에 있어 R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 서로로부터 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

[0145] m은 1 또는 2의 정수이고;

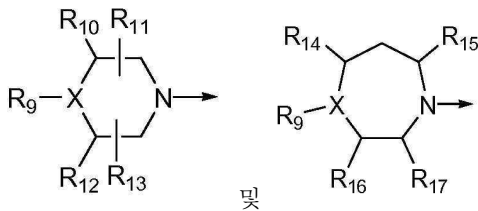
[0146] n은 1 또는 4의 정수이며;

[0147] Y가 부재 또는 NR₇임에 있어 R₇은 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0148] Z가 부재, O, S 또는 NR₈임에 있어 R₈은 수소 또는 C₁-C₄알킬이며;

[0149] Q는 선택적으로 치환된 일환식 아릴이고; 또한

[0150] Q는



[0151] 및 을 구성하고 있는 기로부터 선택된 1가기 임에 있어 R₉은 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 일환식 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 아실이며;

[0152] R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 그리고 R₁₇은 각각 서로 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃알킬이고;

[0153] X는 Z가 부재이면 N 또는 CH이며; 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.

[0154] 바람직하게도 A 기에서의 화합물은, 그 점에서 R₂가 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Z-Q임에 있어 R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 서로로부터 독립적으로, 수소 또는 C₁-C₃알킬이고;

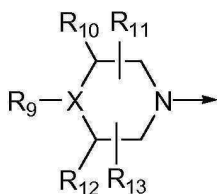
[0155] m은 1 또는 2의 정수이며;

[0156] n은 1 또는 4의 정수이고;

[0157] Y는 부재이며;

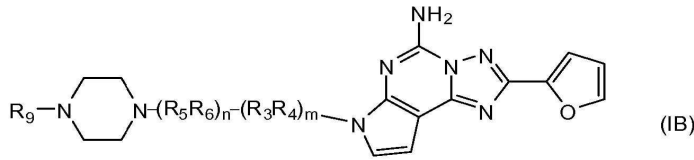
[0158] Z는 부재이고;

[0159] Q가

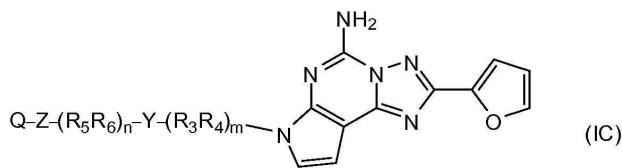


[0160] 화학식 의 1가기 임에 있어;

- [0161] R₉은 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 일환식 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 아실이며;
- [0162] R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 수소이고;
- [0163] X는 N이며; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0164] 더욱 바람직하게도



- [0165] 화학식 (IB) 를 갖는 A 기에서의 화합물은,
- [0166] 그 점에서 R₃, R₄, R₅ 및 R₆가 수소이고;
- [0167] m과 n은 1이며;
- [0168] R₉은 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 일환식 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 아실이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0169] 바람직하게도 화학식(IB)의 화합물은, 그 점에서 R₉이 1 내지 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 일환식 아릴이거나 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0170] 바람직하게도 화학식(IB)의 화합물 또한, 그 점에서 R₉이 1 내지 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 일환식 아로일이거나 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0171] 바람직하게도 B 기로 나타나게 되는, 화학식(IB)의 화합물 또한, 그 점에서 R₉이 아실로 치환된 C₁-C₆알킬이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0172] 바람직하게도 B 기에서의 화합물은, 그 점에서 아실이 선택적으로 치환된 일환식 아로일 또는 선택적으로 치환된 일환식 헤테로아릴이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0173] 더욱 바람직하게도 B 기에서의 화합물은, 그 점에서 아실이 1 내지 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 일환식 아로일이고 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0174] 바람직하게도



- [0175] 화학식 (IC) 을 갖는 A 기에서의 화합물 또한 그 점에서,
- [0176] R₃, R₄, R₅ 및 R₆가 수소이고;
- [0177] m은 2이며;
- [0178] n은 2에서 4까지의 정수이고;
- [0179] Y가 NR₇임에 있어 R₇은 수소 또는 C₁-C₄알킬이며;
- [0180] Z가 NR₈임에 있어 R₈은 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;
- [0181] Q는 선택적으로 치환된 일환식 아릴이며; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0182] 바람직하게도 화학식 (IC)를 갖는 A 기에서의 화합물 또한, 그 점에서
- [0183] R₃, R₄, R₅ 및 R₆가 수소이고;

- [0184] m은 1이며;
- [0185] n은 1에서 4까지의 정수이고;
- [0186] Y는 부재이며;
- [0187] Z가 0, S 또는 NR₆임에 있어 R₆은 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;
- [0188] Q는 선택적으로 치환된 일환식 아릴이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0189] 바람직하게도 화학식(IC)의 화합물은, 그 점에서
- [0190] Q가 1 내지 3 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 일환식 아릴이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이다.
- [0191] 치환기의 특징에 의존한 본 발명의 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 그 결과의 부분 입체이성질체, 광학이성질체, 즉, 이성질체, 및 기하이성질체 및 그것에 대한 혼합물은 본 발명에 의해 포함되어 진다.
- [0192] 발명의 상세한 구성은:
- [0193] 7-(2-(4-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0194] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0195] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0196] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0197] 7-(2-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0198] (4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄온;
- [0199] 1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄온;
- [0200] 1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온;
- [0201] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0202] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0203] 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0204] 7-(2-(2,4-디플루오로페닐티오)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0205] 7-(2-(2,4-디플루오로페닐아미노)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0206] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0207] 7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-

c]피리미딘-5-아민;

- [0208] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0209] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-이소프로필피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0210] 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0211] 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0212] 7-(2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0213] 7-(2-(4-시클로옥틸피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0214] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0215] 7-(2-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0216] 7-(2-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0217] 7-(2-(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0218] 7-(2-(4-(2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0219] 7-(2-(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0220] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2,4,6-트리플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0221] 7-(2-(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0222] 7-(2-(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0223] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-p-톨리피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0224] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0225] 7-(2-(4-(4-클로로-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0226] 7-(2-(4-(2-클로로-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0227] 7-(2-(4-(4-브로모-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0228] 7-(2-(4-(2-브로모-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0229] 7-(2-(4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

리미딘-5-아민;

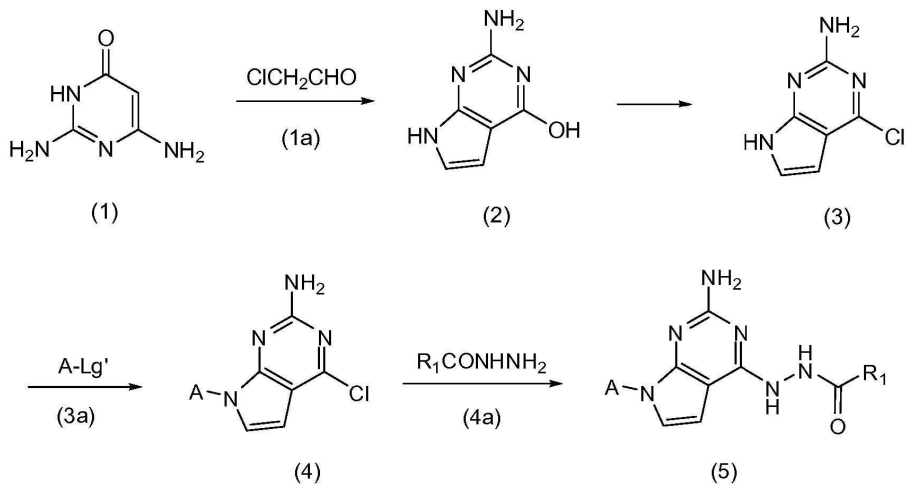
- [0230] 7-(2-(4-(2,4-디메틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0231] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0232] 7-(2-(4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0233] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0234] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0235] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0236] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-이소프로필페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0237] 7-(2-(4-(4-부틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0238] 7-(2-(4-(4-t-부틸페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0239] 7-(2-(4-(3,4-디메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0240] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-(메틸티오)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0241] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(3-(메틸티오)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0242] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0243] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0244] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0245] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0246] 7-(2-(4-(벤조[d]이소티아졸-3-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0247] 7-(2-(4-(3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0248] 메틸 5-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-7-(트리플루오로메틸)티에노[3,2-b]피리딘-3-카복시네이트;
- [0249] 7-(2-(4-(1H-인돌-4-일)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0250] 5-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-

일)-4-니트로티오펜-2-설펜아미드;

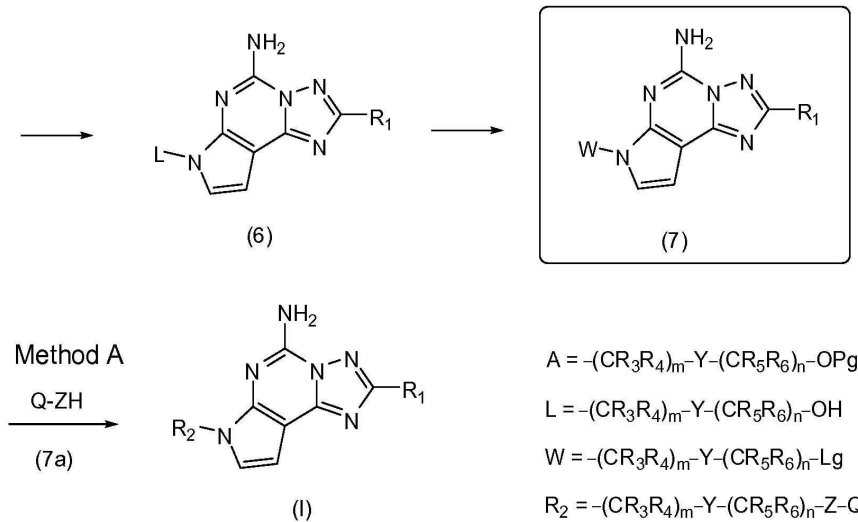
- [0251] 7-(2-(4-벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0252] 7-(2-(4-((3,5-디메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0253] 5-((4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)메틸)-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온;
- [0254] 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0255] 7-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0256] 7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0257] 7-(1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0258] 7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-이닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0259] 7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0260] 7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0261] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N4-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민;
- [0262] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N2-(2,4-디플루오로페닐)-N2-에틸에탄-1,2-디아민;
- [0263] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N2-(2,4-디플루오로페닐)-N1-에틸에탄-1,2-디아민;
- [0264] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N3-(2,4-디플루오로페닐)-N1-메틸프로판-1,3-디아민;
- [0265] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N4-(2,4-디플루오로페닐)-N1-메틸부탄-1,4-디아민;
- [0266] N1-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N2-(2,4-디플루오로페닐)-N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민;
- [0267] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0268] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0269] 7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0270] 7-(5-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)펜틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0271] 7-(2-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;

- [0272] (E)-7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-에닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0273] (Z)-7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-에닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0274] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(티오펜-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0275] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(테트라히드로퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0276] 2-(벤조퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0277] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(피리딘-2-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0278] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(피리딘-3-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0279] 2-(5-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-2-일)페놀; 그리고
- [0280] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-(퓨란-3-일)-7H-피롤로[3,2-e] [1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민;
- [0281] 화학식(I)의 화합물은 그 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용하도록 준비될 수 있고, 또한 그것에 대한 변형, 예로서, 도표 1에서 4의 여기에 밑줄친 대로 사용하도록 준비될 수 있다.

[0282] 도표 1:



[0283]



[0284]

[0285]

[0286]

[0287]

[0288]

[0289]

[0290]

도표 1에서 예시된 대로, 화학식(I)의 화합물은, R₁ 및 R₂가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(1)의 2,6-디아미노피리미딘-4(3H)-온으로부터 출발되도록 준비될 수 있다.

화학식(1)의 2,6-디아미노피리미딘-4(3H)-온은 예로서, Shih et al. in Heterocycles 35 (2), 825-841, 1993; 그리고 Akimoto et al. in J. Med. Chem. 29, 1749-1753, 1986.에 의해서 설명된 잘 알려진 그러한 방법을 사용하면서 화학식(3)의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민으로 우선 변환될 수 있다. 도표 1에 밑줄친 대로, 방법 A로서 여기에서 나타나게 되는, 화학식(3)의 결과물 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민은 화학식(3a)의 알킬화제로 처리될 수 있는데, 그 점에서 Lg'는 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 그러한 이탈기를 나타내고 있고, A는 R₃, R₄, R₅, R₆, Y, m 및 n이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-OPg를 나타내고 있으며, Pg는 화학식(4)의 화합물을 제공할 수 있도록 트리알킬실릴 기, 예로서, t-부틸디메틸실릴 기와 같은 그러한 적절한 히드록실 보호기이며, 그 점에서 A는 상기 여기에서 설명된 대로의 의미를 지닌다. 바람직하게도, 알킬화 단계는 수산화나트륨과 같은 그러한 염기, 그리고 N,N-디메틸포름아이드(DMF)와 같은 그러한 유기 용제의 앞에서 수행될 수 있다. 바람직하게도, 알킬화는 대략 실온(RT)에서 0°C로부터의 범위 온도에서 수행된다.

화학식(3a)의 화합물은 Lg' 및 A가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 잘 알려져 있고, 또한 그 화합물이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또는 그것에 대한 변형, 또는 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.

화학식(4)의 결과 화합물은, A가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(5)의 화합물로 변환될 수 있고, 그 점에서 A 및 R₁이 화학식(4a)의 하이드라지드로 농축함으로써 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되고, 그 점에서 R₁이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 된다. 바람직하게도, 반응은 용제의 끓는점에 가까운 온도에서 N-메틸피롤리디논(NMP) 또는 저급 알코올, 예로서, n-부탄올(n-BuOH)과 같은 그러한 유기 용제에서 수행될 수 있다.

화학식(4a)의 화합물은, R₁이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 알려져 있고, 그 화합물이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또는 그것에 대한 변형, 또는 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.

화학식(5)의 화합물의 연이은 고리화는 A 및 R₁이 대략 120°C의 온도에서 헥사메틸디실라지드(HMDS)와 같은 그러한 염기 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(BSA)와 같은 그러한 실릴화제 앞에서 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 히드록실 보호기의 제거에 의해서, 예로서, 대략 0°C-RT로부터의 범위 온도에서 에탄올(EtOH) 또는 메탄올(MeOH), 저급 알코올과 같은 그러한 유기용제에서의 그러한 적절한 염산(HCl)으로 처리함으로써, 화학식(6)의 화합물을 제공하게 되고, 그 점에서 R₁이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이고, L은 R₃, R₄, R₅, R₆, Y, m 및 n이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서의 -(CR₃R₄)_m-Y-

(CR₅R₆)_n-OH를 나타내고 있다.

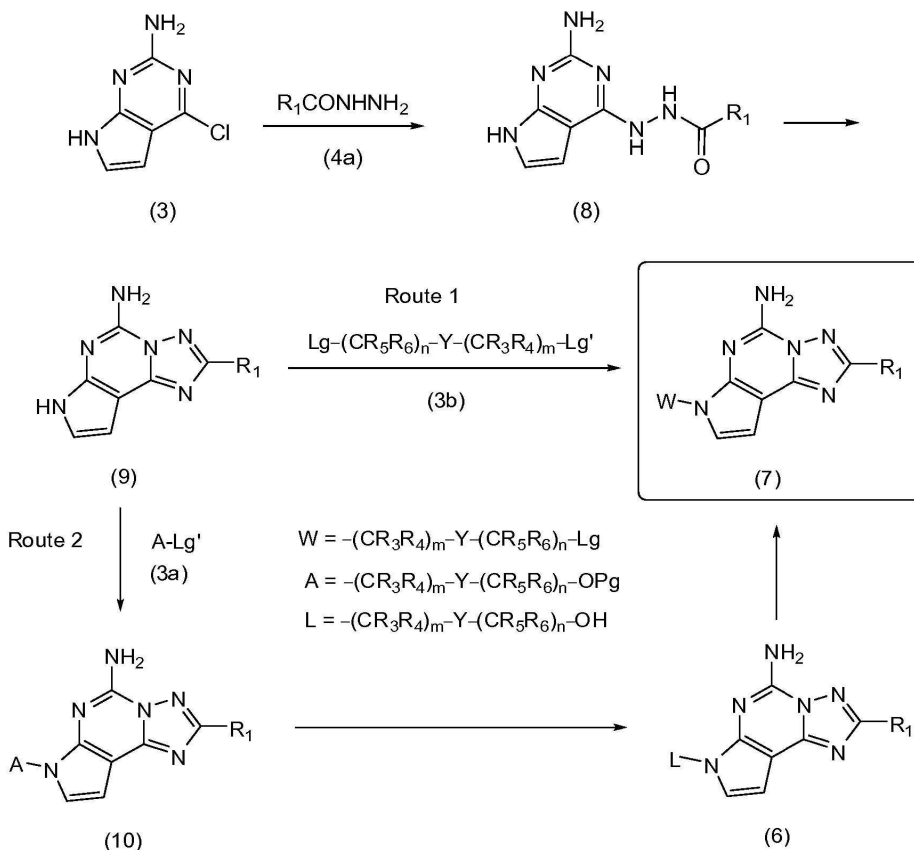
[0291] 화학식(6)의 결과 화합물은, L 및 R₁이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(7)의 화합물로 변환될 수 있고, 그 점에서 R₁은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되며, W는 R₃, R₄, R₅, R₆, Y, m 및 n이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서 -(CR₃R₄)_m-Y-(CR₅R₆)_n-Lg를 나타내고 있고, Lg는 그 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용하면서 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 그러한 이탈기를 대표하고 있다. 예로서, 화학식(6)의 화합물은, L 및 R₁이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 트리에틸아민(TEA)과 같은 그러한 염기, 또는 피리미딘, 또는 그것에 대한 염기의 혼합물 그리고 화학식(7)의 화합물을 제공하기 위한, 테트라히드로푸란(THF)과 같은 그러한 유기용제 하에서 메탄설포닐 염화물로 처리될 수 있고, 그 점에서 R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, Y, m 및 n이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되며, Lg는 메탄설포네이트 기라는 점이다. 바람직하게도, 반응은 대략 0℃의 온도에서 수행된다.

[0292] 마지막으로, 화학식(7)의 결과 화합물은, R₁ 및 W가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, TEA와 같은 그러한 염기 또는 디소프로필에틸아민(DIEA), 그리고 예로서, 화학식(1)의 화합물을 제공하기 위하여 대략 100℃의 온도에서 DMF와 같은 그러한 유기용제 하에서 화학식(7a)의 화합물로 처리될 수 있고, 그 점에서 Q 및 Z는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이며, 그 점에서 R₁ 및 R₂가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다.

[0293] 화학식(7a)의 화합물은, Q 및 Z가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 알려져 있고, 또한 그 화합물이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또는 그것에 대한 변형, 또는 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.

[0294] 도표 2에서 밑줄친 대로, 화학식(7)의 화합물은, R₁ 및 W가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(9)의 일반적 중간체를 이용하면서 두개의 선택적 방법에 의해서 또한 달성될 수 있고, 그 점에서 R₁은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다.

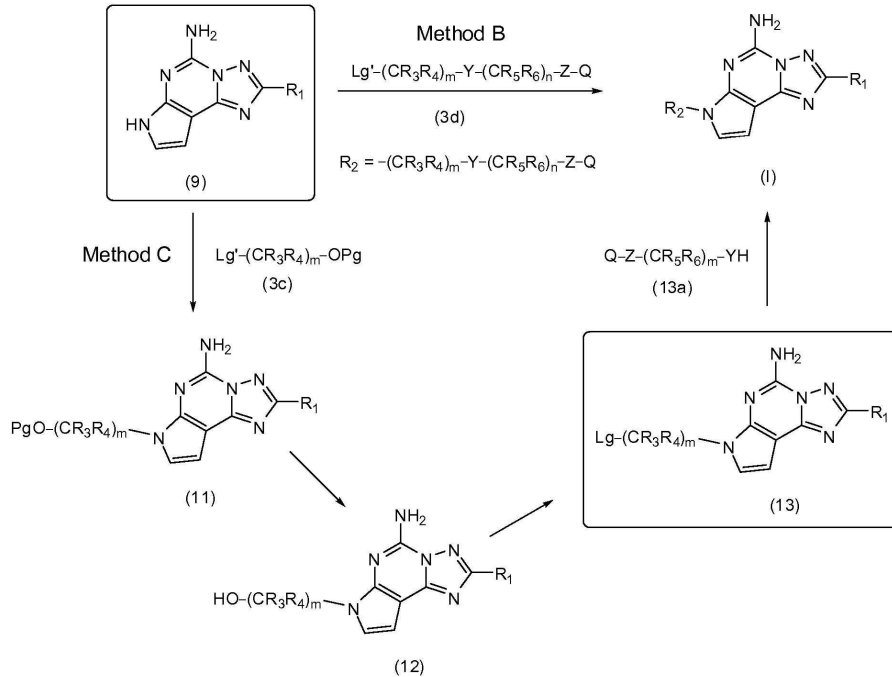
[0295] 도표 2



[0296]

- [0297] 따라서, 화학식(9)의 화합물은, R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(4a)의 히드라지드와 화학식(3)의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 농축함으로써 준비될 수 있고, 그 점에서 R_1 은 화학식(8)의 화합물을 제공하기 위하여, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이며, 그 점에서 R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다. 바람직하게도, 농축은 용제의 끓는점 근처의 온도에서, NMP 또는 저급 알코올, 예로서, n-BuOH와 같은 그러한 유기 용제에서 수행이 된다.
- [0298] 화학식(8)의 결과 화합물은 R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 대략 120°C의 온도에서 BSA와 같은 그러한 실릴화제 및 HMDS와 같은 그러한 염기 하에서 화학식(9)의 화합물을 제공하기 위하여 고리화될 수 있고, 그 점에서 R_1 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다.
- [0299] 방법 1에 따른, 화학식(7)의 화합물은, R_1 및 W 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(3b)의 알킬화제로 화학식(9)의 화합물을 처리함으로써 달성될 수 있고, 그 점에서 R_1 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이며, 그 점에서 R_3, R_4, R_5, R_6, Y, m 및 n 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이고, Lg 및 Lg' 는 DMF와 같은 그러한 유기 용제 및 수산화나트륨과 같은 그러한 염기 하에서, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 그러한 다른 또는 동일한 이탈기를 나타내고 있다. 바람직하게도, 알킬화는 실온(RT)에서 대략 0°C로부터의 범위 온도에서 수행이 된다.
- [0300] 화학식(3b)의 화합물은, $R_3, R_4, R_5, R_6, Y, m, n, Lg$ 및 Lg' 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 알려져 있고, 또한 그 화합물인 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또는 그것에 대한 변형, 또는 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.
- [0301] 방법 2에 따른, 화학식(9)의 화합물은, R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(3a)의 알킬화제로 처리함으로써 우선 화학식(10)의 화합물로 변환될 수 있고, 그 점에서 R_1 및 A 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되며, 그 점에서 A 와 Lg' 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 된다. 바람직하게도, 알킬화 단계는 실온(RT)에서 대략 0°C로부터의 범위 온도에서 DMF와 같은 그러한 유기 용제와, 수산화나트륨과 같은 그러한 염기 하에서 수행이 된다.
- [0302] 화학식(10)의 결과 화합물은, R_1 및 A 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, R_1 및 L 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 그 기술분야에서 잘 알려진 병하에서 보호기(Pg)의 제거에 의해 화학식(6)의 화합물로 변환될 수 있다. 예로서, 화학식(10)의 화합물은, R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있고, Pg 가 트리알킬실릴 기, 예로서, t-부틸디메틸실릴 기를 나타내고 있다는 점에서, 화학식(6)의 화합물을 제공하기 위하여 THF와 같은 그러한 유기 용제에서, 테트라-엔-부틸암모늄 불화물과 같은 그러한, 불화물 반응물로 처리될 수 있으며, 그 점에서 R_1 및 L 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다. 바람직하게도, 탈실릴화 단계는 실온(RT)에서 수행된다.
- [0303] 마지막으로, 화학식(6)의 결과 화합물은, R_1 및 L 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(7)의 화합물로 변환될 수 있고, 그 점에서 R_1 과 W 는 상기 도표 1에서 설명된 것과 같이 정의된 대로의 의미를 지닌다.
- [0304] 선택적으로, 도표 3에서 설명된 것과 같이, 그리고 방법 B로 여기에서 나타내는 것과 같이, 화학식(I)의 화합물은, R_1 및 R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, R_1 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(3d)의 알킬화제로 화학식(9)의 화합물을 처리함으로써 준비될 수 있고, 그 점에서 $R_3, R_4, R_5, R_6, Y, Z, Q, m$ 및 n 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되고, Lg' 는 DMF와 같은 그러한 유기 용제와, 수산화나트륨과 같은 그러한 염기 하에서, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 그러한 이탈기를 나타내고 있다는 점이다. 바람직하게도, 알킬화는 실온(RT)에서 약 0°C로부터의 범위 온도에서 수행이 된다.

[0305] 도표 3



[0306]

[0307] 화학식(3d)의 화합물은, $R_3, R_4, R_5, R_6, Y, Z, Q, m, n$ 및 Lg' 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 알려져 있고, 또한 그 화합물이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또는 그것에 대한 변형, 또는 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.

[0308] 도표 3에 밀출된 대로 그리고 방법 C로서 여기에서 나타낸 것과 같이, 화학식(1)의 화합물은, R_1 과 R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(3c)의 알킬화제로 화학식(9)의 화합물을 처리함으로써 또한 준비될 수 있고, 그 점에서 R_1 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되며, R_3, R_4 와 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니게 되고, Lg' 는 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같이 그러한 이탈기를 나타낸다는 점과, 그리고 Pg 는 화학식(11)의 화합물을 제공하기 위하여, 트리알킬실릴기, 예로서, *t*-부틸디메틸실릴기와 같은 그러한 적절한 히드록실 보호기인 점이며, 그 점에서 R_3, R_4, m 및 Pg 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다. 바람직하게도, 알킬화 단계는 DMF와 같은 그러한 유기 용제, 그리고 수산화나트륨과 같은 그러한 염기 하에서 수행된다. 바람직하게도, 알킬화는 실온(RT)에서 대략 0°C로부터의 범위 온도에서 수행된다.

[0309] 화학식(3c)의 화합물은, R_3, R_4, m, Lg' 및 Pg 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 알려져 있고, 또한 그 화합물이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법, 또한 그것에 대한 변형, 또한 여기 실례의 예에서 설명된 대로의 방법을 사용하면서 준비될 수 있다.

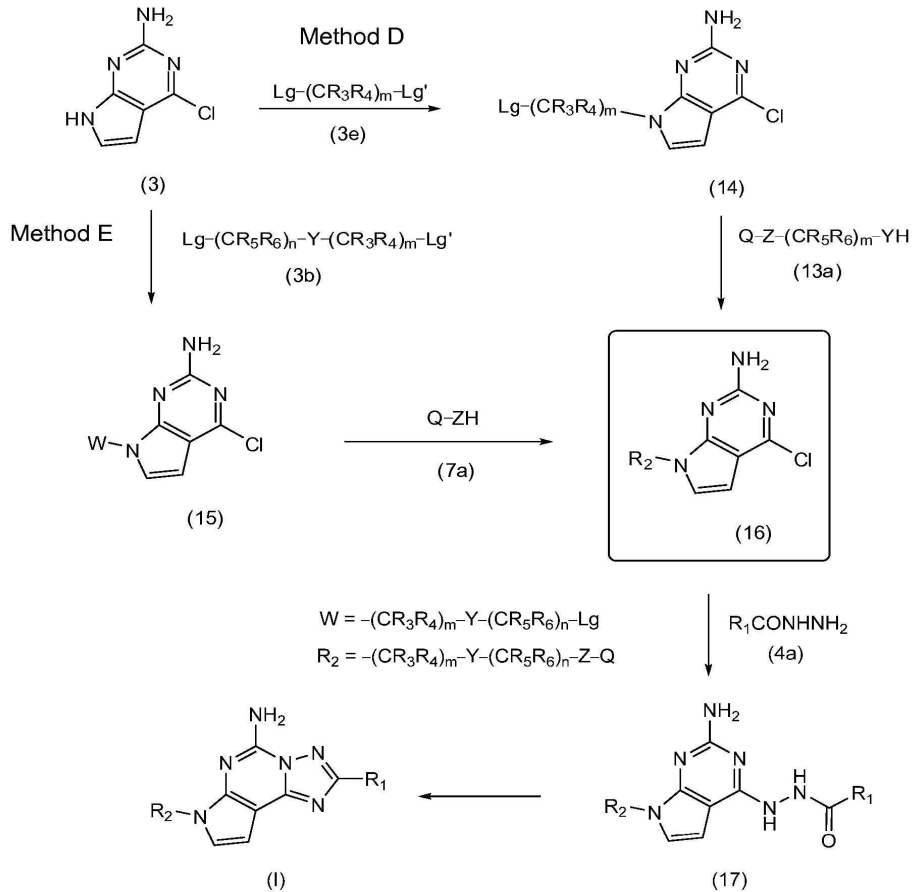
[0310] 화학식(11)의 결과 화합물은, R_1, R_2, R_3, m 그리고 Pg 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, R_1, R_3, R_4 및 m 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 그 기술분야에서 잘 알려진 병들 하에서 보호기(Pg)의 제거에 의해서 화학식(12)의 화합물로 변환될 수 있다. 예로서, 화학식(11)의 화합물은, R_1, R_3, R_4 와 m 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 그리고 Pg 가 트리알킬실릴기, 예로서, *t*-부틸디메틸실릴기를 나타낸다는 점에서, 화학식(12)의 화합물을 제공하기 위하여 THF와 같은 그러한 유기 용제에서, 테트라-엔-부틸암모늄 불화물과 같은 그러한 불화물 반응제로 처리될 수 있고, 그 점에서 R_1, R_3, R_4 및 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다. 바람직하게도, 탈실릴화 단계는 실온(RT)에서 수행된다.

[0311] 화학식(12)의 결과 화합물은, R_1, R_3, R_4 및 m 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, R_1, R_3, R_4 및 m 이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, 그리고 Lg 가 상기 여기 도표 1에서 설명된 것과 같이, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 그러한 이탈기를 나타내고 있는

점에서, 화학식(13)의 화합물로 변환될 수 있다.

[0312] 마지막으로, 화학식(13)의 화합물은, R_1, R_3, R_4, m 및 Lg 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, R_1 및 R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(13a)의 화합물로 반응함으로써 화학식(I)의 화합물로 변환될 수 있고, 그 점에서 R_5, R_6, Q, Z 및 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, Y 는 DMF, 아세톤 또는 아세토나이트릴과 같은 그러한 유기 용제와, 1,8-디아자이환[5.4.0]운텍-7-에네(DBU), 또는 DIEA, TEA, 탄산세슘(Cs_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3)과 같은 그러한 염기 하에서, 없는 것보다 다른 것인 점이다. 바람직하게도, 반응은 대략 $50^\circ C$ 의 온도에서 아세톤과 K_2CO_3 를 사용함으로써 수행된다.

[0313] 도표 4



[0314]

[0315] 선택적으로, 도표 4에서 설명된 것과 방법 D로서 여기에서 나타내는 것과 같이, 화학식(I)의 화합물은, R_1 및 R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(3e)의 알킬화제로 화학식(3)의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 처리함으로써 또한 준비될 수 있고, 그 점에서 R_3, R_4, m, Lg 및 Lg' 는 화학식(14)의 화합물을 제공하기 위하여, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, R_3, R_4, m 및 Lg 는 그 기술분야에서 잘 알려진 병들 하에서, 또한 여기 실례의 예에서 설명된 것 하에서, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다. 예로서, 화학식(3)의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민은 화학식(3e)의 알킬화제로 처리될 수 있고, 그 점에서 R_3, R_4 및 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, Lg 및 Lg' 는 화학식(14)의 화합물을 제공하기 위하여, 테트라-엔-부틸암모늄 염화물 또는 테트라-엔-부틸암모늄 브롬화물과 같은 그러한 촉매제와 적절한 수산화나트륨(NaOH)과 같은 그러한 염기 하에서, 할로겐화물, 바람직하게는 브롬화물을 나타내고 있는 점이며, R_3, R_4 및 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과 Lg 는 할로겐화물 바람직하게는 브롬화물인 점이다.

[0316] 화학식(14)의 결과 화합물은, R_3, R_4, m 및 Lg 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(13a)의 화합물과 연결될 수 있고, 그 점에서 R_5, R_6, Q, Z 및 m 은 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는

점과, Y는 화학식(16)의 화합물을 제공하기 위하여, DMF, 아세톤 또는 아세토나이트릴과 같은 그러한 유기 용제와 K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , TEA, DIEA 또는 DBU와 같은 그러한 염기 하에서, 부재인 것보다 다른 것인 점이며, R_2 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌 점이다. 바람직하게도, 반응은 대략 50°C의 온도에서 K_2CO_3 및 아세톤을 사용함으로써 수행된다.

[0317] 선택적으로, 화학식(16)의 화합물은, R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 방법 E로서 여기에서 나타나게 된 것과 같이, 화학식(3b)의 알킬화제로 화학식(3)의 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 처리함으로써 달성될 수 있고, 그 점에서 $R_3, R_4, R_5, R_6, Y, m, n, Lg$ 및 Lg' 는 화학식(13)의 화합물을 제공하기 위하여, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, 그 점에서 W는 DMF와 같은 그러한 유기 용제와, 수산화나트륨과 같은 그러한 염기 하에서 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다. 바람직하게도, 알킬화는 실온(RT)에서 대략 0°C로부터의 범위 온도에서 수행이 된다.

[0318] 화학식(15)의 결과 화합물은, W가 상기 여기에서 설명된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(7a)의 화합물과 연결될 수 있고, 그 점에서 Q와 Z는 화학식(16)의 화합물을 제공하기 위하여, DMF, 아세톤 또는 아세토나이트릴과 같은 그러한 유기 용제와 1,8-디아자이환[5.4.0]운텍-7-에네(DBU) 또는 DIEA, TEA, 탄산세슘(Cs_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3)과 같은 그러한 염기 하에서, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이며, 그 점에서 R_2 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다. 바람직하게도, 반응은 대략 50°C의 온도에서 아세톤과 K_2CO_3 을 사용하면서 수행된다.

[0319] 화학식(16)의 화합물은, R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(4a)의 히드라지드로 농축될 수 있고, 그 점에서 R_1 은 화학식(17)의 화합물을 제공하기 위하여 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점과, R_1 과 R_2 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다. 바람직하게도, 농축은 용제의 끓는점 근처에 가까운 온도에서 NMP 또는 저급 알코올, 예로서, n-BuOH와 같은 그러한 유기 용제에서 수행된다.

[0320] 마지막으로, 화학식(17)의 화합물은, R_1 및 R_2 가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점에서, 화학식(I)의 화합물을 제공하기 위하여 대략 120°C의 온도에서 BSA와 같은 그러한 실릴화제와 HMDS와 같은 그러한 염기 하에서 고리화될 수 있고, 그 점에서 R_1 및 R_2 는 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌다는 점이다.

[0321] 상기 여기에서 설명된 처리절차는 분할성 대기 하에서 수행될 수 있고, 바람직하게도 아르곤 대기 하에서 수행될 수 있다.

[0322] 여기에서 설명된 방식에서 본 발명의 화합물로 변환되는 중간체 및 초기 화합물에 있어서, 아미노, 티올, 카복실 및 히드록실기와 같은 그러한 것으로 나타나게 되는 기능성의 기는 예비적인 유기 화학에서 일반적인 전통적 보호기에 의해서 선택적으로 보호된다. 보호된 아미노, 티올, 카복실 및 히드록실기는 효과가 느린 병들 하에서, 파괴된 상태의 분자 구조 또는 다른 부작용 유발 없이 육 아미노 티올, 카복실 및 히드록실기로 변환될 수 있는 기들이다.

[0323] 보호기를 도입하는 목적으로 바람직한 화학적 성분치환을 수행하기 위해 사용된 조건하에서 부작용으로부터 기능성 기를 반응물 구성성분으로 보호하기 위함이다. 특정 반응을 위한 보호기의 선택과 필요는 그 기술분야에서 숙련된 자들에게 알려져 있고 보호된 (히드록실기, 아미노기, 기타 따위) 기능성 기의 성질에 달려 있으며, 치환기의 분자 상태 및 구조는 일부 및 반응 조건에 있다.

[0324] 이러한 조건 및 그것의 도입 및 제거를 충족하고 있는 잘 알려진 보호기는 예로서, McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY(1973);과 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY(1999)에서 설명되고 있다.

[0325] 그 상기 언급된 반응들은 바람직하게도, 희석제의 유 또는 무에서, 표준적 방법에 따라 수행될 수 있고, 반응물에 활성이며 그것에 대한 용제이고, 촉매이며, 농축 또는 언급된 다른 약제이고, 각각 개별적으로 그리고 또는 저온에서의, 실온(RT) 또는 상승된 온도, 바람직하게는 사용된 용제의 끓는점 근처 온도에서, 그리고 기압에서의 또는 초-기압에서의 기압에 활성이다. 그 바람직한 용제, 촉매 그리고 반응 상태는 첨부된 실례의 실시예에서 설명된다.

- [0326] 더욱이 발명은 현재 과정의 상이함을 포함하고 있고, 그 점에서 그것의 어떠한 단계에서 달성할만한 중간체 생성물은 초기물질로서 사용되며 그리고 남은 단계들이 수행되고, 또한 그 초기 물질은 반응 상태 하의 상황에서 형성되며, 또한 그 반응의 화학성분은 화학성분의 염 형성에서 사용된다.
- [0327] 발명의 화합물과 중간 생성물은 또한 일반적으로 그 자체로 알려진 방법에 따라 서로 변환될 수 있다.
- [0328] 본 발명은 또한 발명의 제조를 위하여 임의의 모든 새로운 초기 물질, 중간 생성물 그리고 과정과 연관있다.
- [0329] 초기 물질과 방법의 선택에 따라, 새로운 화합물은 그 화합물의 혼합물 또는 가능한 이성체 중의 하나, 예로서, 실질적으로 정제된 기하 이성질체, 광학 이성질체, 라세미 화합물 또는 그것들에 대한 혼합물의 형태일 수 있다. 상기 가능한 이성질체 또는 그것의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0330] 이성질체의 임의의 모든 결과 혼합물은 조성물의 물리화학적 차이의 기초에서, 예로서, 분별결정화로서 그리고/또는 크로마토그래피, 예로서, 흡착제를 사용한 고압액체크로마토그래피(HPLC)로서, 정제 기하 이성질체 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체로 분리될 수 있다.
- [0331] 마지막으로, 발명의 화합물은 자유형태에서 달성되거나, 또는 그것에 대한 염 형태에서, 바람직하게는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염 형태에서 달성된다.
- [0332] 특히, 염기 기를 포함한 발명의 화합물은 산 첨가 염으로, 특히 약제학적으로 허용할만한 산 첨가 염으로 변환될 수 있다. 이러한 것은 예로서, 무기산, 예로서 황산, 인산 또는 할로겐화수소산과 같은 그러한 무기물산으로 형성되거나 또는 예로서 할로겐에 의해 비치환된 또는 치환된 C₁-C₄ 알카네카복실릭 산, 예로서, 아세트 산과 같은 그러한, 포화된 또는 불포화된 디카복실릭 산, 예로서, 옥살산, 숙신산, 말레산, 푸마르산과 같은 그러한, 히드록시카복실산, 예로서, 글리콜산, 젖산, 말산, 타르타르산, 또는 시트르산과 같은 그러한, 아미노산, 예로서, 아스파르트산, 글루탐산과 같은 그러한 유기 카복실산으로 형성되거나, 또는 C₁-C₄ 알킬설포닉 산, 예로서, 메탄설포닉산; 또는 비치환된 또는 치환된(예로서 할로겐에 의해서) 아릴설포닉산과 같은 그러한 유기 설포닉산으로 형성된다. 바람직하게도 염은 염산, 말레산 그리고 메탄숙신산으로 형성된다. 염은 저급 알코올과 같은 그러한, 알콜성 용제 또는 에테르 용제 하에서 유리하게 전통적 방법을 사용하면서 형성될 수 있다. 나중의 용액으로부터, 그 염은 에테르, 예로서, 디에틸에테르 또는 석유에테르로 침전될 수 있다. 결과 염은 적절한 염기, 예로서, 수산화나트륨으로의 처리에 의해서 자유 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 또는 다른 염 또한 달성된 화합물의 정제를 위하여 사용될 수 있다.
- [0333] 그것들의 염 형태에서 자유화합물과 화합물 사이의 밀접 관계 관점에서, 화합물이 상용 염으로 언급될 때마다 또한 그렇게 여겨질 때마다, 그 상황 하에서 가능하거나 적절하다.
- [0334] 그 염을 포함한 그 화합물은 또한 그 화합물의 함수화합물의 형성에서 얻어질 수 있거나, 또한 화합물 결정화를 위해 사용된 다른 용제를 포함할 수 있다.
- [0335] 더욱이, 화학식(I)의 화합물은 임의의 모든 식별용 방사선 동위원소로 식별된 상태로 얻어질 수 있다. 적절한 식별용 방사선 동위원소의 예들은 트리튬(3H)과 탄소 방사선 동위원소, 예로서, 14C를 포함하고 있지만, 약동학에서 사용된 일반적으로 임의의 모든 실질적 무독성 방사선 동위원소는 사용될 수 있다. 유기 화학성분의 방사선 동위원소를 혼합하기 위한 방법들은 그 기술분야에서 일반적 기술의 방법들로 잘 알려져 있다.
- [0336] 3H와 14C 식별된 화합물이 상용하는 비식별 형태의 수용체 아류형에 비교할만한 아데노신 A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃ 수용체 아류형에 결합 친화력을 지닌다는 것은 그 기술분야에서 수립되어 왔고, 이와 함께, 화학식(I)의 식별용 방사선 동위원소 화합물이 아데노신 수용체, 특히, 그 아데노신 A_{2A} 수용체와 연관된 생물학 활성을 연구하기 위한 방사선 리간드로서 사용될 수 있다.
- [0337] 상기 여기에서 설명된 대로, 본 발명의 화합물은 아데노신 A_{2A} 수용체 길항제이다. 이와 함께, 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 치료학적으로 효과적인 량의 필요에 있어 포유류에게 투여하는 것을 포함하고 있는 방법인 포유류에 아데노신 A_{2A} 수용체 활성의 조절을 위한 방법을 제공하고 있다.
- [0338] 더욱이, 화학식(I)의 화합물은 아데노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 그러한 화합물은 우울장애와 같은 그러한 중추신경계, 파킨슨'질환과 같은 그러한 사고기능질환 및 신경변성질환, 알츠하이머'질환, 정신병 및 뇌졸중과 같은 그러한 노인성 치매; 주의 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD)와 같은 그러한 주의 연관 장애; 추체의로증후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨

는 증상과 지연성운동이상; 그리고 하지불안증후군(RLS) 및 수면상 주기성사지운동증(PLMS)와 같은 그러한 비정상 운동 장애; 경변증, 및 섬유증 그리고 지방간; 경피증과 같은 그러한 피부섬유증 질환; 중독 행위의 완화; 질환 치료를 위하여 치료학적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 치료학적으로 효과적인 양을 이러한 질환에 필요에 따라 포유류에게 투여함으로써 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성 질환으로 운동 장애를 개선하도록 하는데에 사용될 수 있다.

- [0339] 더 나은 면에서는, 본 발명이 상기에서 정의된 대로의 공동투여를 포함하고 있는 방법을 제공하게 되는데, 예로서, 동시에 또는 연속적으로 화학식(I)의 최소한의 치료학적으로 효과적인 양의 한 화합물, 또는 그 화합물에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 그리고 하나 또는 그 이상의 약 물질, 파킨슨'질환, 예로서, L-DOPA의 치료에 유용한 언급된 약물질 상태의 작용제; 퀴피롤(quinpirole), 로피니롤(ropinirole), 프라미펙솔(pramipexole), 페르콜라이드(pergolide) 및 브로모크립틴(bromocriptine)과 같은 그러한 도파민으로 활성화되는 효능제, 특히 예로서, 아포모르핀과 같은 그러한 도파민 D2로 활성화되는 효능제; 디프레닐과 셀레길린과 같은 그러한 모노아민 산화효소 타입 B(MAO-B)의 억제제; 카르비도파 및 벤세라지드와 같은 그러한 DOPA 탈탄산효소 억제제(DCI); 또한 톨카폰 및 엔타카폰과 같은 그러한 카테콜-O-메틸트랜스퍼라아제(COMT) 억제제.
- [0340] 발명은 또한 하지불안증후군(RLS)과 수면상 주기성사지운동증(PLMS) 치료의 방법을 제공하게 되는데, RLS 또는 PLMS 치료에 유용한 하나 또는 그 이상의 치료적 작용제로 최소한의 화학식(I) 화합물에서의 화합 투여하는 것을 포함하고 있으며, 예로서, 환자에게 필요한 레보도파/카르비도파, 레보도파/벤세라지드, 도파민으로 활성화되는 효능제, 벤조디아제핀, 오피오이드, 항경련제 또는 철제가 있다.
- [0341] 상기 여기에서 사용된 용어 "하나 또는 그 이상"은 하나에서 세 개의 다른 약물질/치료학적 작용제, 바람직하게는 하나의 작용제는 본 발명의 방법에 일치하여 사용될 수 있다. 바람직하게도, 하나의 작용제는 화학식(I)의 한 화합물과의 화합에 사용될 수 있다.
- [0342] 코드번호, 일반적 또는 거래 이름에 의해서 식별된 치료학적 작용제의 구조는 표준적 명세표 "The Merck Index" 또는 데이터베이스로부터, 예로서, 국제 특허(예로서, IMS World Publications)의 실질적 편집으로부터 취하여질 수 있다.
- [0343] 본 발명은 더욱이 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용할만한 담체와의 결합에서 또는 단독, 본 발명 화합물의 치료학적으로 효과적인 양을 함유한 약제학적 조성물을 제공하고 있다.
- [0344] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 아데노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 사람을 포함한 포유류에게 투여하는 구강 또는 직장, 경피 및 비경구 투여와 같은 그러한 장애 적합할만한 조성물이다. 그러한 병들은 우울장애와 같은 그러한 중추신경계, 파킨슨'질환과 같은 그러한 사고기능질환 및 신경변성질환, 알츠하이브'질환, 정신병 및 뇌졸중과 같은 그러한 노인성 치매; 주의 결핍 장애(ADD)와 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)와 같은 그러한 주의 연관 장애; 추체외로증후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상 및 지연성운동이상; 그리고 하지불안증후군(RLS)과 수면상 주기성사지운동증(PLMS)와 같은 그러한 비정상 운동 장애; 경변증, 및 섬유증 그리고 지방간; 경피증과 같은 그러한 피부섬유증질환; 그리고 중독 행위의 완화의 질환들을 포함하지만, 한정을 두지는 않는다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성 질환으로 기인한 운동 장애를 개선하도록 하는데에 사용될 수 있다.
- [0345] 이와 같이, 본 발명의 화합물은 창자 또는 비경구 이용에 적합할만한 첨가제 또는 촉매제와의 혼합물 또는 그와 관련하여 치료학적으로 효과적인 양을 포함한 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있다. 활성 성분을 포함한 정제 및 젤라틴 캡슐이 바람직하고 이 활성성분은 다음 성분과 함께 이다: a) 희석제, 예로서, 젓당, 포도당, 자당, 만나당, 솔비톨, 셀룰로스, 그리고/또는 글리신; b) 윤활제, 예로서, 무수군산, 텔کم(활석), 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘염 그리고/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한 정제를 위하여 c) 결합제, 예로서, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말 풀, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨 그리고 또는 폴리비닐피롤리돈; 바람직하다면 d) 붕해제, 예로서, 녹말, 우뭇가사리, 알길산 또는 그것의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; 그리고/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미료 그리고 감미료.
- [0346] 주사가능한 조성물은 바람직하게도 수성의 등장 용액 또는 현탁액이고, 좌약은 지방 유상액 또는 현탁액으로부터 유리하게 준비된다.
- [0347] 언급된 조성물은 제거될 수 있거나/또는 보호제, 안정제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉매제, 삼투압 그리고/또는 완충기를 조절하기 위한 염과 같은 그러한 보조약을 포함한다. 게다가, 그 조성물은 또한 다른 치료학적으로 가치있는 물질을 포함한다. 언급된 조성물은 각각 개별적으로, 전통적 혼합, 과립 또는 코팅 방법에 따라서 준

비된다.

- [0348] 경피 응용을 위한 적절한 제형은 기제(基劑)로서 본 발명의 치료학적으로 효과적인 화합물의량을 포함하고 있다. 이러한 기제는 수용자의 피부를 통한 이동을 돕기 위하여 흡수할만한 약제학적으로 허용할 용매를 포함하고 있다. 특징적이게, 경피장치는 백킹 기관을 포함하고 있는 봉대의 형태이며, 기제로서 선택적으로 화합물을 포함하고 있는 저장기며, 선택적으로 시간의 연장된 기간을 지나 조절된 그리고 미리 결정된 비율에서 수용자 피부에 화합물을 안내하기 위하여 장벽을 조절하는 비율, 그리고 그 피부에 장치를 안전하게 위한 수단이다.
- [0349] 발명의 화합물은 흡입기, 취입기, 분무기 또는 압축팩 또는 에어로졸 스프레이 안내의 다른 수단들로부터의 흡입체에 의해서 투여된다. 압축팩은 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스와 같은 그러한 적절한 압축불활성 가스를 사용할 수 있다. 압축 에어로졸의 경우에 있어서, 투여 단위는 측정된 량을 전하기 위한 값을 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기, 취입기, 그리고 분무기는 Remington's Pharmaceutical Sciences 18th edition (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa.와 같은 그러한 약제학적 참고 문서에서 설명된다.
- [0350] 치료에 사용하기 위하여 요구되는 본 발명의 화합물 량은 선택된 특정 염뿐만 아니라 투여루트, 환자의 병과 나이 그리고 치료 상태의 병 특징으로 다양화될 수 있고 결국에는 투여하는 의사 또는 임상자의 주의에 있을 것이다. 일반적으로, 적절한 투여량은 1일에 대략 0.01 mg/kg/에서 대략 1000mg/kg/까지의 범위에 있을 수 있고, 바람직하게는 1일에 0.1 mg/kg에서 대략 100mg/kg까지의 범위에서, 더욱 바람직하게는 1일에 1mg/kg에서 30mg/kg까지의 범위에 있을 것이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 덜한 더 적은 투여량으로 시작된다. 그 이후, 투여량은 그 상황 하에서 최적 효과가 미칠 때까지 적은 증액에 의해서 증가된다.
- [0351] 대략 50kg의 포유류에 대한 단위 투여량은 약 5 mg 및 5000 mg 사이에 포함할 수 있고, 유리하게는 활성 성분의 약 50 mg에서 1500 mg 사이에 포함할 수 있다. 화학식(I)의 치료학적으로 효과적인 화합물의 투여량은 온혈 동물(포유류), 몸무게, 나이 그리고 개별적 상태, 투여의 형태상, 그리고 관련된 화합물의 요인들에 달려 있다. 그 바람직한 복용량은 1회 복용 또는 적절한 간격에 투여되는 분획 복용 예로서, 1일 마다 둘, 셋, 넷, 또는 그 이상의 연이은 복용으로 알맞게 나타내질 수 있다. 상기 여기에서 인용된 상 또는 하의 복용량은 본 발명의 범위 내에 있고 바람직하거나 필요하다면 개인 환자에게 투여될 수도 있다.
- [0352] L-DOPA, 도파민으로 활성화되는 효능제, 특히 도파민 D2 효능제, 예로서, 아포모르핀; MAO-B 억제제; DC1 억제제; 및 COMT 억제제의 1회 복용 및 투여량 처방 계획은 승인된 복용 및 투여량 처방을 고려하여, 예로서, 사용 설명서에서, 나이, 성별 그리고 환자의 병 그리고 질환의 혹독을 고려하여 주치의 임상학자에 의해 결정될 수 있다. 화학식(I)의 화합물 조합과 다른 치료학적 작용제가 투여될 때, 구성성분의 낮은 복용은 단독요법으로 투여된 구성성분의 복용과 비교될만한 효과적일 수 있다.
- [0353] 따라서, 본 발명은 우울장애와 같은 그러한 중추신경계 질환, 파킨슨'질환과 같은 그러한 사고기능질환 및 신경변성 질환, 알츠하이머 질환, 정신병 및 뇌졸중으로서의 노인성 치매; 주의 결핍 장애(ADD) 및 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)와 같은 그러한 주의와 관련된 질환; 추체의외로증후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성 파킨슨증상 및 지연성운동이상; 그리고 하지불안증후군(RLS) 및 수면상 주기성사지운동증(PLMS)와 같은 그러한 비정상 운동 장애; 경변증, 그리고 섬유증 그리고 지방간; 경피증과 같은 그러한 피부섬유증 질환; 그리고 중독행위의 완화를 포함하고 있는 아데노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 상기 설명된 대로 약제학적 조성물을 제공하고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성질환으로 기인한 운동 장애를 개선하도록 하는데에 사용될 수 있다.
- [0354] 약제학적 조성물은 그 기술분야에서 보고된 대로 효과적인 치료학적 복용에 있어서 각각 서로, 또 다른 치료학적 작용제와의 조합이거나 또는 단독에서, 상기 정의된 대로 발명의 치료학적으로 효과적인 화합물 량을 포함할 수 있다. 그러한 치료적 작용제는 예로서, 도파민; 도파민으로 활성화되는 효능제, 특히 도파민 D2 효능제, 예로서, 아포모르핀; 모노아민 산화효소 타입 B(MAO-B)의 억제제; DOPA 탈탄산효소 억제제(DCI); 또는 카테콜-O-메틸트랜스퍼라아제(COMT) 억제제, 파킨슨'질환의 치료에 유용한 작용제; 그리고 레보도파/카르비도파, 레보도파/벤세라지드, 벤조디아제핀, 오피오이드, 항경련제 또는 철제와 같은 그러한 RLS 또는 PLMS를 치료함에 유용한 작용제 상태의 약 물질을 포함하고 있다.
- [0355] 상기에서 설명된 대로, 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분의 전 또는 후에 동일한 약제학적 제형과 함께 또는 투여의 동일루트 또는 다른 루트에 의해서 개별적으로, 동시에 투여될 수 있다.
- [0356] 따라서, 본 발명은 다른 치료학적 작용제의 치료학적으로 효과적인 량과의 조합에 있어서 발명의 치료학적으로 효과적인 화합물 량을 포함한 약제학적 조성물을 제공하고 있고, 바람직하게도 파킨슨'질환의 치료, 예로서, 도

파민; 도파민으로 활성화되는 효능제, 특히 도파민 D2 효능제, 예로서, 아포모르핀; 모노아민 산화효소 타입 B(MAO-B)의 억제제; DOPA 탈탄산효소 억제제(DC1); 또는 카테콜-O-메틸트랜스퍼라아제(COMT)억제제; 그리고 레보도파/카르비도파, 레보도파/벤세라지드, 도파민 효능제, 벤조디아제핀, 오피오이드, 항경련제 또는 철제와 같은 그러한 RLS 또는 PLMS를 치료함에 유용한 작용제 상태의 약 물질로부터 선택된다.

[0357] 본 발명은 개별적으로 공동투여될 수 있는 화합물의 조합으로 치료와 관련 있는 국면을 지닌 이후로, 발명이 또한 키트 형태에서의 약제학적 조성물을 결합 분리하는 것과 관련 있다. 키트는 둘 또는 그 이상의 분리 약제학적 조성물을 포함하게 되는데, 예로서는: 화학식(I)의 화합물, 또는 그 화합물에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 그 이외에 약제학적으로 허용할만한 기제, 또는 희석제를 포함한 조성물(1); 그리고 파킨슨'질환의 치료에 유용한 작용제 상태의 약물질, RLS 또는 PLMS 치료에 유용한 작용제, 이외에 약제학적으로 허용할만한 기제 또는 희석제를 포함한 조성물(2). 그 (1)과 (2)의 양은 개별적으로 공동투여될 때, 이로인 치료학적 효과가 달성되는 것과 같다. 그 키트는 분리된 병 또는 분리된 박 패킷과 같은 그러한 분리 조성물을 담기 위한 용기를 포함하고 있는데, 그 점에서 각각의 분리구간은 (1) 또는 (2)를 포함한 다수의 투약 형태(예로서, 정제)를 포함하고 있다. 양자택일로서, 활성 성분 함유 투여 형태를 분리하는 것보다 차라리, 키트는 차례로 분리 투여 형태를 포함하고 있는 전체 투여를 포함한 각각의 분리구간을 포함할 수 있다. 이러한 타입의 키트 예로서는 수포 팩인데, 그 점에서 각각의 개별 수포는 둘(또는 그 이상의) 정제, 하나(또는 그 이상의) 정제를 포함하게 되는데, 이 정제는 약제학적 조성물(1)을 구성하고 있고, 두 번째(또는 그 이상의) 정제는 약제학적 조성물(2)을 구성하고 있다. 일반적으로 키트는 분리구성성분의 투여를 위한 지시를 포함하고 있다. 키트 형태는 특히 분리구성성분이 바람직하게도 다른 투여 형태(예로서, 구두의 그리고 비경구)로 투여될 때, 다른 투여 간격에서 투여될 때, 결합의 개별 구성요소의 적정은 처방한 의사에 의해서 요구될 때에, 이롭다. 본 발명의 경우에 키트는 그러므로 이하를 포함한다:

[0358] (1) 첫 번째 투여 형태에서, 화학식(I)의 화합물을 포함한 치료학적으로 효과적인 조성물의 양, 또는 그 양에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 그리고 약제학적으로 허용할만한 기제 또는 희석제;

[0359] (2) 두 번째 투여 형태에서, 파킨슨'질환의 치료에 유용한 작용제 상태의 약 물질을 포함한 조성물, 또는 RLS 또는 PLMS를 치료함에 유용한 작용제, 투여 다음으로, 이로인 치료학적 효과가 달성되는 것과 같은 양, 그리고 약제학적으로 허용할만한 기제 또는 희석제; 및

[0360] (3) 언급된 첫째 및 둘째 투여 형태를 포함하기 위한 용기.

[0361] 본 발명은 더욱이 약제로서 사용하기 위하여 상기에서 설명된 대로 약제학적 조성물과 관련 있다.

[0362] 따라서, 본 발명은 더욱이 아테노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 약제준비에 대한 상기에서 설명된 대로 약제학적 조성물 또는 조합의 사용과 관련 있고 이러한 아테노신 A_{2A} 수용체는 우울장애와 같은 그러한 중추신경계 질환, 파킨슨'질환과 같은 그러한 사고기능질환 및 신경변성질환, 알츠하이브'질환, 정신병 및 뇌졸중과 같은 그러한 노인성 치매 질환; 주의 결핍 장애(ADD)와 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)와 같은 그러한 주의 연관 장애 질환; 추체외로중후군, 예로서, 근육긴장이상, 정좌불능증, 가성파킨슨증상 및 지연성운동이상; 그리고 하지불안증후군(RLS)과 수면상 주기성사지운동증(PLMS)와 같은 그러한 비정상 운동 장애 질환; 경변증, 및 섬유증 그리고 지방간; 경피증과 같은 그러한 피부섬유증 질환; 그리고 중독 행위의 완화의 질환들을 포함하고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 파킨슨'질환과 같은 그러한 신경변성 질환으로 기인한 운동 장애를 개선하도록 하는데 사용될 수 있다.

[0363] 이와 같이, 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위하여 화학식(I)의 화합물과 관련 있고, 아테노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 약제학적 조성물의 준비를 위한 화학식(I)의 화합물 사용과 관련 있으며, 화학식(I)의 화합물을 포함한 아테노신 A_{2A} 수용체에 의해 조절되는 병에서 사용하기 위한 약제학적 조성물과 관련 있고, 또한 그 조성물에 대한 약제학적으로 허용할만한 염과 관련 있으며, 그러므로 약제학적으로 허용할만한 희석제 또는 기제와도 관련 있다.

[0364] 마지막으로, 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 치료학적으로 효과적인 조합 량을 투여하는 것을 포함한 방법 또는 사용법을 제공하고 있고 파킨슨'질환의 치료에 유용한 작용제 상태의 약 물질, 또는 RLS 및 PLMS 치료에 유용한 작용제 상태의 약 물질을 제공하고 있다.

[0365] 최종적으로, 본 발명은 여기에서 설명된 대로 약제학적 조성물의 형태에서 화학식(I)의 화합물 투여를 포함하고 있는 방법 또는 사용법을 제공하고 있다.

- [0366] 상기 인용된 특성은 유리하게 포유류, 예로서, 쥐, 생쥐, 개, 원숭이, 또는 독립된 기관, 조직 및 그것들의 표본을 이용하면서 시험관 내 및 생체 내 시험에서 증명할만하다. 언급된 화합물은 용액, 예로서, 바람직하게는 적절한 용액의 형태로 시험관 내에서 이용될 수 있고, 정맥, 비경구에 이롭게 정맥주사로, 예로서, 수성의 용액 또는 현탁액으로서 생체 내에서 이용될 수 있다. 시험관 내 투여는 대략 10-2 몰 그리고 10-9 몰 농도 사이의 범위일 수 있다. 시험관 내에서 치료학적으로 효과적인량은 투여 루트에 따라, 대략 0.01 mg/kg 과 1000mg/kg 사이, 바람직하게는 대략 0.1 mg/kg 과 100 mg/kg 사이, 그 이상의 바람직하게는 대략 1 mg/kg 과 30 mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- [0367] 발명에 따른 화합물의 활성은 여기 아래의 예에서 설명된 대로 그 기술분야에서 잘 설명된 방법을 사용하면서 평가될 수 있다:
- [0368] **CHO 세포막 구비**
- [0369] 인간 아데노신 수용체는 Klotz et al.(Naunyn-Schmied. Arch Pharm. 1998, 357; 1-9)에 의해서 이전에 설명된 방법과 일치하여 CHO 세포에 감염된다. 간단히 말해서, 그 세포들은 공기 95% /이산화탄소 5%에서 37°C에 체내 티신(G418, 0.2 mg/ml)과 L-글루타민(2 mM), 스트렙토마이신(100 µg/ml), 페니실린(100 U/ml), 태반 소 혈청 10%를 포함하고 있는, 뉴클레오시드가 없는 영양소 혼합물F12(DMEM/F12)과 Dulbecco's Modified Eagles에서 점착하여 성장하게 되고 유지된다. 세포막 준비를 위한 배지(培地)는 제거되고 그 세포들은 인산-완충염으로 세척되며 냉각 저장성 완충기(5 mM Tris HCl, 1 mM EDTA, pH 7.4)에서 T75 플라스크로 깨끗히 된다.
- [0370] 그 세포 현탁액은 균질길로 균질화되고, 그 균질기는 1000 ×g에서 10분 동안 휘저어지게 되고 상청액은 그때 100,000 ×g에서 30분 동안 원심분리된다. 세포막 환약은 A₁ 아데노신 수용체에 대한 50 mM Tris HCl 완충기(pH 7.4)에서, A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂(pH 7.4)에서, A_{2B}와 A₃ 아데노신 수용체에 대한 50 mM Tris HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA(pH 7.4)에서 현탁된다.
- [0371] **인간 복제 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 아데노신 수용체 결합 시험**
- [0372] 모두 새롭게 합성된 화합물은 인간 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 아데노신 수용체에 그 화합물의 친화력을 평가하도록 검사되었다. 인간 재조합 A₁ 아데노신 수용체로 감염된 [³H]DPCPX의 CHO 세포 전이 실험은 희석된 세포막(50µg의 단백질/분석)을 120분 동안 25°C에서 배양하면서 수행되고 최소한 실험된 길항제(Varani et al., Mol. Pharmacol., 2000, 57: 968-975)의 6-8의 다른 농도에서 수행된다. 비특이적 결합은 10µm의 CHA 앞에서 결정되고 이것은 항상 전체 결합의 10%보다 작거나 같다. 인간 재조합 A_{2A} 아데노신 수용체로 감염된 CHO 세포에 대한 [³H]ZM241385의 결합은 세포막(50µg의 단백질/분석)의 현탁액을 사용하면서 수행되고 4°C에서 60분의 배양시간을 위한 연구된 길항제의 최소 6-8의 다른 농도에서 수행된다. 비특이적 결합은 1µm ZM 241385 앞에서 결정되고 대략 전체 결합의 20% 정도이다. 인간 재조합 A_{2B} 아데노신 수용체로 감염된 CHO 세포에 대한 [³H]MRE-2029F20의 경쟁 결합 실험이 120분 동안 4°C에서 희석된 세포막(50µg의 단백질/분석)을 배양하면서 수행되고 시험된 화합물의 최소 6-8의 다른 농도에서 수행된다. 비특이적 결합은 1µm MRE-3029F20 앞에서 결합으로써 한정되고 대략 전체 결합의 25%이다. 결합되거나 자유로운 방사능은 Micro-Mate 196 세포 수확자를 사용하면서 Whatman GF/B 유리 섬유 여과를 통하여 검사 혼합물을 여과함으로써 분리된다. 그 여과기는 결합 방사능은 Micro-Scint 20으로 Top Count(효율성 57%)에서 계수된다.
- [0373] **인간 A_{2A} 아데노신 수용체로 감염된 CHO 세포에서의 주기성 AMP 수준의 측정**
- [0374] 인간 A_{2A} 아데노신 수용체로 감염된 CHO 세포들은 인산염-완충제 염류, 희석된 트립신으로 세척되고 200g에서 10분 동안 원심분리된다. CHO 세포(1×10⁶ 세포/분석)을 포함한 펠릿은 0.5mL의 배양 혼합물에서 현탁된다: NaCl 150mM, KCl 2.7mM, NaH₂PO₄ 0.37mM, MgSO₄ 1mM, CaCl₂ 1mM, Hepes 5mM, MgCl₂ 10mM, glucose 5mM, 37°C에서 pH 7.4. 그때 가수분해 효소 억제제로서 2.0 IU/mL 아데노신 디아미나아제와 0.5 mM 4-(3-부톡시-4-메톡시벤질)-2-이미다졸리딘온(Ro 20-1724)는 첨가되고 진탕수조에서 37°C에 10분 동안 미리 배양된다.
- [0375] 효능성의 연구된 길항제는 순환적 AMP 수준의 NECA(100nM)-유도된 자극의 길항작용에 의해 결정된다. 그 반응물은 찬 6%의 트리클로로아세트산(TCA) 첨가에 의해 종결된다. 그 TCA 현탁액은 2000g에서 10분 동안 4도에서 원심 분리되고 상청액은 물이 포화된 디에틸 에테르로 4번 추출된다. 마지막 수성의 용액은 주기성 AMP 수준을 위

하여 단백질 결합 시험을 완성함으로써 평가된다. 주기성 AMP 표준(0-10pmol)의 샘플들은 각각 첨가되고 주기성 AMP 0.5mL의 총량에서 시험 튜브는 배양 완충제(트리즈마 염기 0.1M, 아미노필린 8.0mM, 2-메르캅토에탄올 6.0mM(pH7.4)와 [3H]주기성 AMP를 포함하고 있다. 그 결합 단백질은 이전에 육류 부신으로부터 준비되고, 이는 이전에 150분 동안 4도씨에서 배양된 샘플들에 첨가되며, 솟의 첨가는 10분 동안 2000g에서 원심분리된다. 맑은 상청액은 4mL의 Atomlight 액체 신틸레이트로 측정되고 Tri Carb Packard 2500 TR 신틸레이션 측정기에서 측정된다.

[0376] 자료 분석

[0377] 단백질 농도는 Bio-Rad 방법(Bradford, Anal Biochem. 1976,72:248-254)방법에 따른 표준 참조로써 소 알부민으로 결정된다. 억제제의 결합 상수, K_i , 값은 Cheng & Prusoff 방정식(Biochem. Pharmacol. 1973,22:3099-3108):에 따라 IC_{50} 의 값들로부터 계산된다.

[0378] $K_i = IC_{50} / (1 + [C^*] / K_d^*)$

[0379] $[C^*]$ 는 방사성리간드와 KD^* 의 해리 상수의 농도이다. 가중된 비선형 최소제곱근 굴곡 피팅 프로그램 리간드 (Munson et al., Anal. Biochem. 1980,107:220-239)는 억제제 실험의 컴퓨터 분석을 위하여 사용된다. 기하학상으로 표현된 자료는 괄호에서 95%의 신뢰성 한계를 의미한다.

[0380] A_{2A} 수용체를 위한 선택은 A_{2A} 수용체에 대한 K_i 에 의해서 결정될 수 있고 다른 아데노신에 대한 k_i 를 분리함으로써 결정될 수 있다. 바람직하게도 본 발명의 화합물은 대략 100에서 대략 10,000으로부터의 범위 선택을 가진다.

[0381] 쥐에서의 할로페리돌-유도된 강경증

[0382] 175-200g의 몸무게가 나가는 수컷 실험용 쥐(Charles River, Calco, italy)가 사용된다. 경경증 상태는 모눈종이 테스트 상에서 동물을 시험하기 전 90분에, 도파민 수용체 길항제 할로페리돌(1mg/kg,sc)의 피하 투여로써 유도된다. 이 테스트를 위하여, 쥐들은 벤치테이블과 대략 70 정도의 각에 놓인 25X43 플렉시글라스 상자의 그물 덮개에 놓이게 된다. 쥐들은 모든 네 다리가 탈취된 그리고 뻗어진(“개구리 자세”)로 그리드상에 놓이게 된다. 부자연스러운 그러한 자세의 사용은 강경증을 위한 이러한 테스트의 특수성에서 필수적이다. 우선 한 발의 제거를 완수하기까지 그 발의 위치로부터 시간 간격은 최대한으로 120초 동안 측정된다.

[0383] 평가 하에서 선택적 A_{2A} 아데노신 길항제는 동물을 बे기 전 1시와 4시에, 0.03과 3mg/kg 사이의 범위 투여량에 입으로 투여된다.

[0384] 쥐에서의 중앙 전뇌 덩어리의 6-OHDA 손상

[0385] 프로토콜 A:

[0386] 275-300g 몸무게가 나가는 성숙한 수컷 실험용 쥐들(Charles River, Calco, Como, Italy)은 모든 실험에서 사용된다. 그 쥐들은 상자 당 4마리 집단으로 보관되는, 이때에는 주기적으로 12시간의 낮/밤과 조절된 온도 하에서, 물과 식량에 접근이 자유롭도록 한다. 수술 전 날 쥐들은 자유롭게 물과 함께 밤새 민첩해진다.

[0387] 중앙 전뇌 덩어리 일측의 6-히드록시도파민(6-OHDA) 손상은 Ungerstedt et al.(Brain REsearch, 24,485-493,1970; European Journal of Pharmacology,5,107-110,1968)에 의해서 설명된 방법에 따라 수행되고 작은 변화로 수행된다. 요컨대, 동물은 크롤랄 수화물(400mg/kg, ip)로 마취되고 노르아드레날린 신경말단에 의해 독소 역류를 막기 위하여 6-OHDA 주입에 앞서 30분 동안 데시프라민(10mpk, ip)으로 처리된다. 그때, 그 동물은 정위 방법에 의한 장치(stereotaxic frame)에 놓이게 된다. 두개골을 벗긴 피부가 나타나게 되고 정위방법에 의한 장치(stereotaxic)는 atlas of Pellegrino et al.(A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain,1979,New York: Plenum Press)에 따라, 취합된 [뇌경막(DV)로부터의 7.8 복부, 봉합점(ML)으로부터의 +1.5 측부, 봉합점(ML)으로부터의 -2.2 후부]를 통합조정한다. 절삭 홀은 그때 손상 부위의 두개골에 놓이게 되고 헤밀턴 주사기에 부착된 바늘은 좌측 MFB로 내리게 된다. 그때 8 6-OHDA-HCl은 산화방지제로서 아스코르브산 0.05%로 4의 염류에서 용해되고 주입핀트를 사용하면서 1 1분의 상수 흐름 비율에서 주입된다. 바늘은 부가적 5분 후에 회수되고 수술 자국은 닫혀지고 동물은 2주 동안 회복 상태에 있게 된다.

[0388] 손상 후 2주, 쥐들에게는 L-DOPA(50mg/kg, ip)에 더하여 벤세라지드(25mg/kg, ip)가 투여되고 자동 로타미터에 의해서 2시간 테스트 기간에 정량이 되는 반대쪽 교대 횡수 기본 상에서 선택된다. 최소 200 교대/2시간을 완수함을 나타내지 못한 모든 쥐는 연구에서 포함되지 않는다.

- [0389] 선택된 쥐들은 주입 테스트 후(최대의 도파민 수용체 초감수성) 3일에 테스트 약을 받아들인다. 그 새로운 A_{2A} 수용체 길항제는 L-DOPA(4mpk, ip)에 더하여 벤세라지드(4mpk, ip)의 복용 주입과 회복 행동 평가 전에 다른 시간 지점(예로서, 1,6 그리고 12시간)에서 1과 30mg/kg 사이의 범위 복용 수준에서 입으로 투여된다.
- [0390] 프로토콜 B:
- [0391] 255 +-15g 몸무게가 나가는 성숙한 수컷 실험용 쥐들(Harlan UK Ltd., Bicester, Oxon, UK)은 모든 실험에서 사용된다. 그 쥐들은 상자 당 5마리 집단으로 보관되고, 동물에게는 자유롭게 RM1(E) SQC(Special Diets Services, Witham, UK)의 확장된 설치료 음식물이 제공되고 주기적으로 12시간 낮-밤과 조절된 온도 하에서 물에 자유롭게 접근이 허용된다.
- [0392] 시험 화합물은 복용하기 위하여 대체적으로 부형약의 최종 량 10%, 예로서, 프로필렌 글리콜/폴리에틸렌 글리콜 (PEG400)/글루코스(D5W)-15/15/70 대비 %에서의 최초로 젖은 가루로 알려진 량에 의해서 제형화된다. 적당히 젖은 대체적으로 남은 부형약의 30%가 첨가되고, 10동안에 휘저어지게 되고 그때 대체적으로 5분 동안 초음파 처리된다. 이러한 단계는 현탁액의 0.6, 2와 6mg/mL를 제공하기 위하여 남은 부형약을 사용하면서, 두 번이나 되풀이된다. 어떠한 수정 요소도 적용되지 않는다. 모든 시험 물질 제형화는 색깔이 짙은 현탁액을 받게 하도록 명확하고, 실온에서 저장되며 복용할 때까지 빛으로부터 보호된다. 실험 화합물을 위한 그 복용량은 개별적으로 복용의 3, 10과 30mg/kg을 제공하기 위하여 5mL/kg이다.
- [0393] 아포모르핀 염화수소(HCl) 반수화물(Sigma,UK)는 복용을 위하여 맑고, 무색의 0.02mg/mL 용액을 산출하기 위하여 염화나트륨(Baxter Healthcare Ltd.,UK)에 대비 0.9%w/v 알려진 량을 용해함으로써 제형화된다. 1.03의 수정요소는 아포모르핀 HCl의 복용이 물 상수를 위하여 수정될 수 있도록 하는데 적용된다. 모든 제형은 복용 날마다 새롭게 준비되고 실온에서 저장되며 사용할 때까지 빛으로부터 보호된다. 아포모르핀을 위한 복용량은 1mL/kg이다.
- [0394] 6-OHDA 히드로브로마이드(HBr, Sigma, UK)는 3mg/mL 용액을 산출하기 위하여 아스크로빅산(Aldrich Chemical Co.,UK)을 함유한 염화 나트륨 대비 무균의 0.9% w에서 잘 알려진 량을 용해함으로써 제형화된다. 테시프라민 HCl(Sigma, UK)는 복용을 위하여 25mg/ml 용액을 산출하기 위하여 무균의 물(Baxter Healthcare,UK)에서 알려진 량을 용해함으로써 제형화된다. 파르길린 HCl(Sigma, UK)는 복용을 위해 50mg/mL 용액을 산출하기 위하여 무균의 물에서 알려진 량을 용해함으로써 제형화된다. 어떠한 수정 요소도 6-OHDA의 제형, 테시프라민 HCl 제형 또는 파르길린 HCl 제형 동안에 적용되지 않는다. 모든 용액은 수술날마다 새롭게 준비되고, 실온에서 저장되며 사용할 때까지 빛으로부터 보호된다.
- [0395] 각각의 쥐는 산소에서의 이소플루오린으로 마취 상태에 앞서 즉시 데이프라민 HCl(25mg/kg I.p.)와 파르길린 HCl(50mg/kg I.p.)의 복용을 받게 된다. 두피를 깎은 후, 머리는 atlas of Paxinos and Watson(1986)에 따른 stereotaxic frame 장치에 고정된다. 정중선 세로 절개는 이뤄지고 피부 일부는 두개골 표면에서 드러나게 쪼갠다. 작동하는 현미경의 도움으로, 작은 절개 홀은 좌측 중막의 전뇌 덩어리(stereotaxic 장치가 봉합점함점으로 부터의 AP-3.8mm; L1.0mm)를 감싸면서 뚫어지게 된다. 주입 카놀라 끝(주입으로 매움)이 두개골의 표면 아래 8mm의 깊이로 낮아지게 되는데 이는 그 끝이 중막의 전뇌 덩어리에 놓이기 위함이다. 6-OHDA HBr(2uL에서의 6ug)은 5분을 초과하여 주입되는데 카놀라로서는 더한 5분 동안에 그 곳에 놓여지게 된다. 카놀라 제거 후, 두피 손상부는 봉합으로 접합된다. 마취로부터의 회복에 앞서, 그 동물은 0.2mg/kg의 메타캠을 받게 되고 뒤이은 회복 기간 동안에 3일을 넘어 집단으로 보관되며, 초기 행동 시험에 앞서 최소 14일 동안 회복을 허용하게 된다.
- [0396] 후-손상 회복의 초기 무게 손실이 있는 동안에 동물의 전반적 병이 심각하게 악화되는 것을 예방하도록 돕기 위하여, 각각의 쥐는 탈수의 경우에 따뜻한 물에 적셔진 그리고 피하 유동성의 해바라기 씨, 수지, 신선한 바나나 조각, 위타빅스 그리고 RM1(E) SQC에 접근하는 것을 받는다.
- [0397] A 15-채널 로토메트리 시스템(Letica Scientific Instruments, Barcelona, Spain)은 주기적 시험을 위해서 사용된다. 아포모르핀으로 행동형 실험에 앞서, 각자 쥐는 Rotometry 접시(직경 24cm)에서의 swivel-harness에 놓이게 되고 5분 동안 자연적으로 발생하는 회전이 가능하게 허용한다. 각 쥐를 위하여 시계 방향으로의 회전이 자연적 반시계 방향 회전을 제공하기 위하여 반시계 방향 회전으로부터 공제된다. 곧 연이은 자연적 회전에 있어 각 쥐는 아포모르핀 HCl(0.3mg/kg I.p.)로 시험되어진다. 시계 방향과 반시계 방향 회전은 60분 동안 후기-아포모르핀 투여로 자동적으로 시작된다.
- [0398] 동물은 rotometry 실험(14일 PO)을 위하여 사전-투여 반대쪽 기준값에 기초된 투여에 앞서 집단 치료에 임의적

으로 배치된다. 동물은 아포모르핀 반응이 대체적으로 모든 치료 집단과 동일하다는 의미로 그렇게 배치된다. 뒤이은 아포모르핀 투여 60분에서, 200분 보다 크거나 같은 교대 동물들만이 연구에 포함된다.

[0399] 각각 배치된 동물들은 위관영양법에 의해서 대체적으로 21일과 30 PO(단기간에 받은 치사량의 반사선량) 상에서 실험 화합물 또는 부형약의 단독 복강투여를 받아들인다. 대체적으로 28일과 29PO(만성 투여) 상에서, 각 동물은 위관영양법에 의해서 두 번의 복강투여를 받아들여지게 되고 각각의 주입은 대체적으로 8시간에 의해서 분리된다. 회전 행동의 평가는 즉시 아포모르핀 HCl(0.02mg/kg I.p.)의 초기 투여가 각 동물에게 투여된 후에 대체적으로 21일과 30 PO 상에서 수행된다. 행동 실험은 치료 효과를 조사하기 위하여 대체적으로 90분 후기 실험 화합물 또는 부형약 투여에서 수행된다.

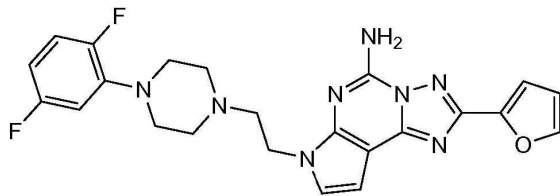
[0400] 발명의 예에서, 실시 예 4, 29와 30의 화합물은 개별적으로 대략 1nM, 약 28nM와 약 5nM의 Ki 값으로 인간 아데노신 A_{2A} 수용체에 결합한다. 더욱이 도 1에 예시된 대로, 실시 예 30의 화합물은 시험된 6-OHDA 손상 쥐들이 아포모르핀(0.02mg/kg I.p.)의 초기 복용으로 시도될 때 30mg/kg에서 반대쪽 회전(228+38;p≤0.05)수에서 중대한 증가를 나타내고 있다.

[0401] 여기에 드러난 실시 예들은 본 발명을 예시하기 위함이고 그 위를 한정함으로써 해석되지 않는다. 반면 언급되지 않았다면, 모든 증발은 감소된 압력 하에서 수행되고, 바람직하게도 대략 10mmHg와 100mmHg 사이에서 수행된다. 최종 생산물의 구조, 중간물과 초기 물질은 표준 분석 방법, 예로서, 미량분석, 녹는점(m.p.)과 분광 분석, 예로서, MS, IR과 NMR에 의해서 확증된다. 사용된 약어는 그 기술 분야에서 전통적 약어이다.

실시 예

[0403] **실시 예 1**

[0404] 7-(2-(4-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0405] A. 7-[2-(t-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0407] 0°C의 무수 DMF(15mL)에서 NaH(0.618g, 15.45 mmol)의 현탁액에 무수의 DMF 5mL 상 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(2g, 11.86 mmol)의 용액이 천천히 첨가된다. 그 혼합물은 15분 동안 N₂ 하에서의 온도에서 휘저어지게 되고, 그리고 나서 (2-브로모에톡시)-t-부틸디메틸실레인(4.0mL, 18.64 mmol)이 0°C에서 추가된다. 그 혼합물은 실온(RT)에서 밤새 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 물에 쏟게 되고 에틸아세테이트(EtOAc; 4×)로 추출된다. 유기물층은 무수의 마그네슘 설페이트(MgSO₄)로 건조되고 여과되며 진공 속에서 농축된다. 그 천연 생성물은 흰 침정으로서의 7-[2-(t-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 산출하기 위하여 용리(溶離)로서 EtOAc/시클로헥산(1/1)을 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=327). ¹H NMR(CDC₁₃, 400MHz) δ -0.08(s,6H), 0.84 (s,9H), 3.88(t,2H,J=5.2Hz), 4.17(t,2H,J=5.2Hz), 4.89(s,2H,NH₂), 6.35(d,1H,J=3.6Hz), 6.96(d,1H,J=16Hz).

[0408] B. 퓨란-2-카복실 산 N'-(2-아미노-7-[2-(t-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-히드라지드

[0409] 표제 A 화합물, 7-[2-(t-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(100mg, 0.3mmol) 그리고 2-퓨로의 산 히드라지드(76mg, 0.6mmol)은 3 mL의 n-부탄올에 수용된다. 그 혼합물은 2시간 동안 N₂ 하에서 120°C에서 휘저어지게 된다. 그 용매는 진공 하에서 증발되고 잔류물은 퓨란-2-카복실 산 N'-(2-아미노-7-[2-(t-부틸디메틸실란일옥시)에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-히드라지드를 제공하기 위하여 용리(溶離)로서 EtOAc/MeOH(95/5)를 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS (M+1=417). ¹H NMR(CDC₁₃,400 MHz) δ -0.08 (s,6H), 0.84(s,9H), 3.85(t,2H,J=4.8Hz),4.12(t,2H,J=4.8Hz), 4.81(br

s, 2H, NH₂), 6.26(d, 1H, J=2.4Hz), 6.51(m, 1H), 6.74(d, 1H, J=2.4Hz), 7.20(d, 1H, J=2.8Hz), 7.27(d, 1H, J=2.8Hz), 7.49 (s, 1H).

[0410] **C. 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에탄올**

[0411] 표제 B 화합물의 혼합물, 2-카복실 산 N'-(2-아미노-7-[2-(t-부틸디메틸실릴알옥시)에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-히드라지드(2g, 4.8mmol), N,O-bis(트리메틸실릴)아세트아미드(6.10g, 30mmol) 그리고 5 mL의 헥사메틸 디실라지드는 밤새 120°C에서 가열된다. 진공 하에서 휘발성을 제거한 후, 잔류물은 10mL의 EtOH에서 용해되고, 2mL의 6N 수성의 염산(HCl)은 0°C에서 첨가된다. 그 반응혼합물은 0.5시간 동안 실온(RT)에서 휘저어지게 된다. 침전물은 흰 고체로서 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에탄올을 제공하기 위하여 여과에 의해 수집된다: LC/MS(M+1=285). 1H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.74(t, 2H, J=6.4Hz), 4.18(t, 2H, J=6.4Hz), 6.59(d, 1H, J=3.6Hz), 6.72(m, 1H), 7.13(d, 1H, J=3.6Hz), 7.21(d, 1H, J=3.2 Hz), 7.51(br s, 2H, NH₂), 7.92(s, 1H).

[0412] **D. 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에틸메탄설포네이트**

[0413] 표제 C 화합물의 용액, 45mL의 건조 THF에 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에탄올(15g, 5.28mmol)에서 0°C에 75 mL의 TEA, 75mL의 피리미딘 및 메탄설포닐 염화물(0.6mL, 7.75mmol)이 첨가된다. 그 혼합물은 12시간 동안 N₂ 하에서 실온(RT)에서 휘저어지게 된다. 그 용매는 진공에서 증발되고 잔류물은 흰색 고체로서 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에틸메탄설포네이트를 제공하기 위하여 용리으로써 EtOAc를 사용하면서 발광 크로마토그래 피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=363.4). 1HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.07(s, 3H), 4.47(t, 2H, J=5.2Hz), 4.59(t, 2H, J=5.2Hz), 6.65(d, 1H, J=3.6Hz), 6.72(dd, 1H, J=3.2Hz와 1.6Hz), 7.18(d, 1H, J=3.6Hz), 7.20(d, 1H, J=3.2Hz), 7.60(s, 2H), 7.92(d, 1H, J=1.2Hz).

[0414] **E. 1-(2,5-디플루오로페닐)피페라진 염산염**

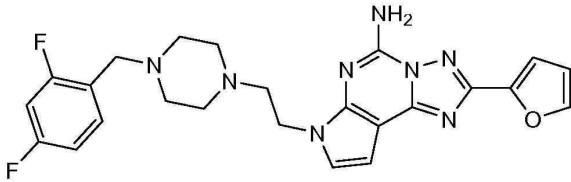
[0415] 0.03몰의 2,5-디플루오로아닐린 및 0.03몰의 비스-(2-클로로에틸)아민 염산염은 50mL의 크실렌 및 15mL의 NMP에 현탁된다. 그 혼합물은 휘트는 동안 25시간으로 130°C에서 가열되고, 그리고 나서 실온(RT)에서 식혀지며 그 용 매는 증발된다. 잔류물은 물에서 용해되고 1당량의 2N 수성의 수산화나트륨이 첨가된다. 혼합물은 디클로로메탄 (DCM)으로 추출되고, 유기층은 무수의 MgSO₄로 건조되고 여과되며 진공관 속에서 건조로 증발된다. 잔류물은 아 세톤에서 용해되고 디에틸 에테르(Et₂O)에서의 1 당량의 HCL이 첨가된다. 침전 생성물은 1-(2,5-디플루오로페닐)피페라진 염산염을 산출하기 위해 이소프로판올로부터 재결정화되고 여과에 의해 수집된 다: m.p. 195°C. LC/MS(M+1=199.1). 1HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.22(m, 4H), 3.28(m, 4H), 6.83(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.22(m, 1H), 9.46(br s, NH).

[0416] **F. 7-(2-(4-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민**

[0417] 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-{5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일}에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에 표제 E 화합물, 1-(2,5-디플루오로페닐)피페라진 염산염(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼 합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 잔류물에는, 아세트나이트릴이 첨가되고 용 액은 0.5시간 동안 60°C에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 RT에서 식혀지고, 그 결과 고체는 7-(2-(4-(2,5-디 플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다: LC/MS(M+1=465.2). 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.64(m, 4H), 2.76(t, 2H, J=6.4Hz), 3.01(m, 4H), 4.28(t, 2H, J=6.4Hz), 6.60(d, 1H, J=3.2Hz), 6.72(m, 1H), 6.75(m, 1H), 6.80-6.85(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.51(br s, 2H), 7.91(s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₂F₂N₈O)로 계산된다: C, 59.48; H, 4.77; F, 8.18; N, 24.12; O, 3.44. Found C, 59.45; H, 4.70; N, 24.19.

[0418] **실시 예 2**

[0419] **7-(2-(4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A**



[0420]

[0421]

A. t-부틸 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트

[0422]

30mL의 건조 DCM에서 2,4-디플루오로벤잘디하이드(3.0g, 21.1mmol) 과 t-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (4.3g, 23.1mmol)의 혼합물이 2시간 동안 실온에서 휘저어지게 되고, NaHB(OAc)₃(6.7g, 31.6mmol)은 휘저음으로 일부에 첨가된다. 첨가 후, 그 반응혼합물은 실온에서 더욱이 밤새 휘저어지게 된다. 물이 첨가되고 결과 혼합물은 DCM으로 두 배 추출된다. 유기층은 무수의 MgSO₄로 건조되고, 여과되며 무색 오일으로써 t-부틸 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트를 얻기 위하여 진공관 속에서 농축된다: ¹H NMR(CDC₁₃-400MHz) δ 1.46(s, 9H), 2.40(m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.54(s, 2H), 6.78(dt, 1H, J=10.0Hz와 2.4Hz), 6.85(dt, 1H, J=8.4Hz 및 2.4Hz), 7.33(dd, 1H, J=15.2Hz와 8.0Hz).

[0423]

B. 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진 비염산염

[0424]

표제 A 화합물의 6.2g(19.85mmol) 용액, 0°C 50mL의 DCM에서의 t-부틸 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트에 15mL의 트리플루오로아세트 산이 첨가된다. 그 반응 혼합물은 실온에서 보온되고 1시간 동안 휘저어지게 되며 10 mL의 1N 수성 수산화 나트륨(NaOH)이 첨가된다. 혼합물은 2×100mL의 DCM으로 추출되고 유기층은 물로 세척되며, 무수의 MgSO₄로 건조되고 진공관 속의 건조로 증발된다. 잔류물은 DCM-Et₂O의 혼합물에서 용해되고 Et₂O에서의 2당량 HCl이 첨가되고, 잔류물 고체는 여과에 의해 수집되고 흰색 고체로서 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진 비염산염을 얻기 위하여 아세톤으로 세척된다: m.p.=237°C.LC/MS(M+1=213.1).¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.44(m, 8H), 4.39(s, 2H), 7.25(dt, 1H, J=8.4Hz와 1.6Hz), 7.43(dt, 1H, J=9.2Hz와 2.0Hz), 7.84(dd, 1H, J=15.2Hz와 8.4Hz), 9.84(br s, NH). Anal. (C₁₁, H₁₄F₂N₂, 2HCl+0.25H₂O)로 계산된 C, 45.61; H, 5.74; Cl, 24.48; F, 13.12; N, 9.67; O, 1.38. Found C, 45.56; H, 5.90; N, 9.68.

[0425]

C. 7-(2-(4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0426]

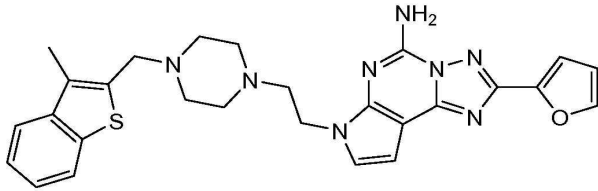
실시 예 1의 표제 D 화합물 용액, 건조 DMF(5mL)에서, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165 mmol)에, 표제 B 화합물, 4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진 비염화물(0.33mmol)과 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온에서 식혀지고, 그 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 잔류물에 아세트나이트릴이 첨가되고 용매는 0.5시간 동안 60°C에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 결과 고체는 7-(2-(4-(2,4-디플루오로벤질)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위해 여과에 의해서 수집된다: LC/MS(M+1=478.2).¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.30(m, 4H), 2.36(m, 4H), 2.67(t, 2H, J=6.8Hz), 3.47(s, 2H), 4.22(t, 2H, J=6.8Hz), 6.58(d, 1H, J=3.6Hz), 6.72(m, 1H), 7.06(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.0Hz), 7.14(d, 1H, J=3.2Hz), 7.20(m, 2H), 7.42(dd, 1H, J=15.2Hz와 8.0 Hz), 7.54(br s, NH₂), 7.93(s, 1H). Anal. (C₂₃H₂₂F₂N₈O)로 계산된다: C, 59.13; H, 5.17; F, 7.79; N, 22.98; O, 4.92. Found C, 58.84; H, 4.97; N, 22.63.

[0427]

실시 예 3

[0428]

2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0429]

[0430] **A. t-부틸 4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0431] 건조 DCM(100mL)에서 3-메틸벤조[b]티오펜-2-카르보알데하이드(0.029mol)의 용액에서 t-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.319mol)가 첨가되고, 그 혼합물은 1시간 동안 실온에서 휘저어지게 된다. 0.042 몰의 NaBH₉OAc₃이 일부에 첨가되고, 반응 혼합물은 실온에서 밤새 휘저어지게 된다. 그 결과 용액은 진공 하에서 농축되고 그 잔류물은 DCM과 수성의 중탄산나트륨 용액 사이로 분할된다. 유기상은 분리되고, 물로 세척되며 (MgSO₄)로 건조되며 진공 속에서 증발된다. 그 잔류물은 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제되고 t-부틸 4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트를 산출하기 위하여 DCM/MeOH(9/1)로 녹여서 분리함으로써 정제된다.

[0432] **B. 1-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진 비염산물**

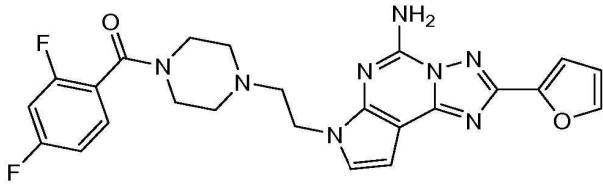
[0433] 표제 A 화합물, t-부틸 4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트는 건조 DCM(50mL)에서 용해되고 5 당량의 TFA는 0℃에서 첨가된다. 그 반응혼합물은 3시간 동안 실온에서 휘저어지게 된다. 용매가 진공 속에서 증발된 후, 그 잔류물은 Et₂O에서 분말화되고, 형성된 침전물은 여과에 의해서 수집되고, EtOH로 세척되며 흡습 고체를 제공하기 위하여 40℃에서 밤새 진공 속에서 건조된다. 그 고체는 중탄산나트륨 용액으로 처리되고, EtOAc로 추출된다. 유기층은 진공 속에서 증발되고, 그 잔류물은 Et₂O에서 용해되며 Et₂O에서 염산 용액으로 처리된다. 그 침전물 고체는 여과에 의해서 수집되고 1-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진 비염산물을 제공하기 위하여 건조된다: LC/MS(M+1=247.1).1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.48(s, 3H), 3.39(m, 4H), 3.54(m, 4H), 4.63(s, 2H), 7.45(m, 2H), 7.84(d, 1H, J=7.2Hz), 7.95(d, 1H, J=7.2Hz), 9.52(br s, NH). Anal. (C₂₃H₂₂F₂N₈O)로 계산된다: C, 52.66;H, 6.31;Cl, 22.21;N, 8.77;S, 10.04. Found: C, 52.70;H, 6.58;N, 8.77;S, 9.70.

[0434] **C. 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민**

[0435] 실시 예 1의 표제 D 화합물 용액, 건조 DMF(5ml)에서의, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165 mmol)에서, 표제 B 화합물, 1-[(3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸]피페라진 비염산물(0.33mmol)과 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100℃에서 휘저어지게 된다. 그 반응혼합물은 실온에서 식혀지고, 그 용매는 감소된 압력 하에서 제거된다. 잔류물에는, 아세트나이트릴이 첨가되고 그 용액은 0.5시간 동안 60℃에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 실온에서 식혀지게 되고, 그 결과 고체들은 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-((3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메틸)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민:LC/MS(M+1=513.2).1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.32(s, 3H), 2.50(m, 8H), 2.69(t, 2H, J=6.4Hz), 3.72(s, 2H), 4.23(t, 2H, J=6.4Hz), 6.58(d, 1H, J=3.2Hz), 6.71(m, 1H), 7.15(d, 1H, J=3.6Hz), 7.18(d, 1H, J=3.2Hz), 7.28-7.38(m, 2H), 7.50(br s, 2H), 7.68(d, 1H, J=7.6Hz), 7.85(d, 1H, J=7.6Hz), 7.92(d, 1H, J=0.8Hz).

[0436] **실시 예 4**

[0437] (4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄은, 방법 A



[0438]

[0439] A. t-부틸 4-(2,4-디플루오로벤조일)피페라진-1-카복실레이트

[0440] 40mL의 건조 DCM에서의 4mL의 DIEA(1.2 당량)과 3.0g(19mmol)의 2,4-디플루오로벤조익 산 용액에 3.08g(1.2당량)의 HOBt와 4.2g(22.55mmol)의 t-부틸 피페라진-1-카복실레이트가 첨가되고, 그 혼합물은 30분 동안 실온에서 휘저어지게 된다. 4.4g(11 당량)의 EDCI가 첨가되고 그 반응 혼합물은 실온에서 밤새 휘저어지게 된다. 물이 첨가되고 그 결과 혼합물은 DCM으로 추출된다. 유기층은 무수의 MgSO₄로 건조되고, 여과되며 노란색 오일로서 t-부틸 4-(2,4-디플루오로벤조일)피페라진-1-카복실레이트를 얻기 위하여 진공 속에서 농축된다: ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 1.47(s, 9H), 3.30(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.53(m, 2H), 3.76(m, 2H), 6.86(dt, 1H, J=8.8Hz와 0.8Hz), 6.97(dt, 1H, J=8.8Hz와 0.8Hz), 7.41(dd, 1H, J=14.4Hz와 7.2Hz).

[0441] B. (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-메탄은 염산염

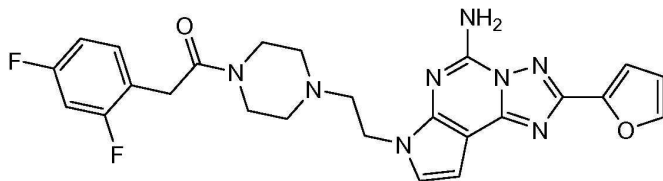
[0442] 표제 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-메탄은 염산염은 실시 예 2의 표제 B 화합물에서 얻어진다: m.p.=227°C. LC/MS(M+1=227.1). ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.05(s, 2H), 3.17(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.87(m, 2H), 7.23(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.0Hz), 7.41(dt, 1H, J=9.2Hz와 2.0Hz), 7.58(dd, 1H, J=15.2Hz와 7.2Hz), 9.59(br s, NH). Anal.(C₁₁H₁₂F₂N₂ HCl + 0.25 H₂O)로 계산된다: C, 49.45; H, 5.09; Cl, 13.27; F, 14.22; N, 10.48; O, 7.48. Found C, 49.38; H, 5.15; N, 10.51.

[0443] C. (4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄은

[0444] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5ml)에서의, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165 mmol)에서, 표제 B 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-메탄은 염산염(0.33mmol)과 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 반응 혼합물은 실온에서 식혀지고, 그 용매는 감소된 압력 하에서 제거된다. 그 잔류물에 아세트나이트릴은 첨가되고 그 용액은 0.5시간 동안 60°C에서 휘저어지게 된다. 그 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 그 결과 고체물은 (4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)(2,4-디플루오로페닐)메탄을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다: LC/MS(M+1=493.1). ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.42(m, 2H), 2.72(t, 2H, J=6.0Hz), 3.17(m, 2H), 3.34(m, 2H), 3.60(m, 2H), 4.25(t, 2H, J=6.0Hz), 6.59(d, 1H, J=3.2Hz), 6.72(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.38(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.54(br s, 2H, NH₂), 7.93(s, 1H). Anal.(C₂₄H₂₂F₂N₈O₂ + 0.5 H₂O)로 계산된다: C, 57.48; H, 4.62; F, 7.58; N, 22.34; O, 7.98. Found C, 57.40; H, 4.46; N, 22.29.

[0445] 실시 예 5

[0446] 1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄은, 방법 A



[0447]

[0448] A. (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-에탄은 염산염

[0449] 표제 A 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-에탄은 염산염은 2,4-디플루오로페닐아세트 산으로부터 시작하는 실시 예 4의 표제 B 화합물에서 얻어진다: m.p.=228°C. LC/MS(M+1=241.1). ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ

3.04(m,2H), 3.13(m,2H), 3.69(m,2H), 3.78(m,2H), 3.79(s,2H), 7.04(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.4Hz), 7.19(dt, 1H, J=9.6Hz와 2.4Hz), 7.29(dd, 1H, J=15.2Hz와 8.4Hz), 9.60(br s, NH). Anal. (C₁₂H₁₄F₂N₂O + HCl)로 계산된다: C, 52.09; H, 5.46; Cl, 12.81; F, 13.73; N, 10.12; O, 5.78. Found C, 52.00; H, 5.50; N, 10.13.

[0450] **B.1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄온**

[0451] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5ml)에서의, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165 mmol)에서, 표제 A 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-에탄온 염산염(0.33mmol)과 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 반응 혼합물은 실온에서 식혀지고, 그 용매는 감소된 압력 하에서 제거된다. 그 잔류물에 아세트나이트릴은 첨가되고 그 용액은 0.5시간 동안 60°C에서 휘저어지게 된다. 그 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 그 결과 고체물은 1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)에탄온을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다:

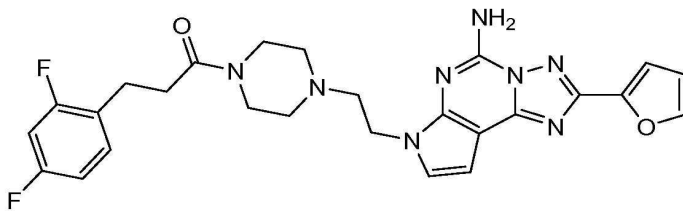
LC/MS(M+1=507.2).1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ

2.45(m, 4H), 2.72(t, 2H, J=6.4Hz), 3.43(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.69(s, 2H), 4.26(t, 2H, J=6.4Hz), 6.59(d, 1H, J=3.2Hz), 6.71(m, 1H), 7.01(dt, 1H, J=8.4Hz와 1.6Hz), 7.17(m, 3H), 7.28(m, 1H), 7.49(br s, 2H, NH₂), 7.91(s, 1H).

Anal. (C₂₅H₂₄F₂N₈O₂ + 1/3 H₂O)로 계산된다: C, 58.59; H, 4.85; F, 7.41; N, 21.86; O, 7.28. Found C, 58.73; H, 5.06; N, 21.22.

[0452] **실시 예 6**

[0453] **1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온, 방법 A**



[0454] **A. (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-프로판은 염산염**

[0455] EtOH(50mL)에서의 5.0g(27.15mmol)의 3-(2,4-디플루오로페닐)아크릴산 용액은 대기압력 하에서 PtO₂ 촉매제로 수소화되고 실온에서 밤새 휘저어지게 된다. 촉매제 제거를 위한 여과 후, 그 여과는 흰색 고체로서 3-(2,4-디플루오로페닐) 프로판산을 산출하기 위하여 진공 속에서 농축된다: m.p.=104°C.1H NMR(CDC₁₃, 400MHz) δ

2.67(t, 2H, J=7.6Hz), 2.94(t, 2H, J=7.6Hz), 6.80(m, 2H), 7.18(dd, 1H, J=14.8Hz와 8.0Hz) 표제 A 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-프로판은 흰색 고체로서 실시 예 4의 표제 B 화합물에서 얻어진다: m.p.=221°C. LC/MS(M+1=255.1).1H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ

2.66(t, 2H, J=7.6Hz), 2.81(t, 2H, J=7.6Hz), 3.01(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.69(m, 4H), 7.02(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.4Hz), 7.18(dt, 1H, J=10.0Hz와 2.8Hz), 7.29(dd, 1H, J=15.6Hz와 8.8Hz), 9.65(br s, NH). Anal. (C₁₃H₁₆F₂N₂O HCl + 0.2 H₂O)로 계산된다: C, 53.05; H, 5.96; Cl, 12.04; F, 12.91; N, 9.52; O, 6.52. Found C, 53.01; H, 5.96; N, 9.74.

[0457] **B.1-(4-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온**

[0458] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5ml)에서의, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165 mmol)에서, 표제 A 화합물, (2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일-에탄온 염산염(0.33mmol)과 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 반응 혼합물은 실온에서 식혀지고, 그 용매는 감소된 압력 하에서 제거된다. 그 잔류물에 아세트나이트릴은 첨가되고 그 용액은 0.5시간 동안 60°C에서 휘저어지게 된다. 그 용액은 그때 실온에

서 식혀지고, 그 결과 고체물은 1-(4-(2-(5-아미노-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,4-디플루오로페닐)프로판-1-온을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다:

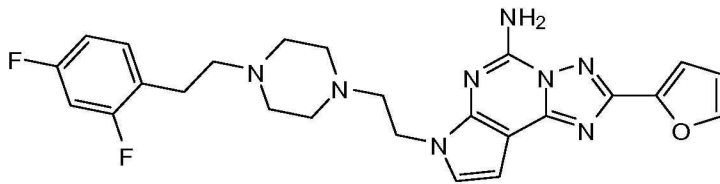
LC/MS(M+1=521.2). 1H

NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ

2.40(m, 4H), 2.58(t, 2H, J=7.2Hz), 2.68(t, 2H, J=6.4Hz), 2.79(t, 2H, J=7.2Hz), 3.37(m, 2H), 3.41(m, 2H), 4.25(t, 2H, J=6.4Hz), 6.59(d, 1H, J=3.2Hz), 6.71(m, 1H), 6.99(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.0Hz), 7.15(m, 2H), 7.18(d, 1H, J=3.6Hz), 7.36(m, 1H), 7.49(br s, 2H, NH₂), 7.91 (s, 1H). Anal. (C₂₆H₂₆F₂N₈O₂ + 1/3 H₂O)로 계산된다: C, 59.31; H, 5.10; F, 7.22; N, 21.28; O, 7.09. Found C, 59.16; H, 4.81; N, 20.98.

[0459] 실시 예 7

[0460] 7-(2-4-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0461]

[0462] A. 1-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진 비염산염

[0463] THF의 15mL 2N BH₃ 디메틸설피드의 혼합물에 10mL의 건조 THF에 0.35g(1.5mmol)의 실시 예 5 표제 화합물의 용액 한 방울이 첨가되고, 그 결과 혼합물은 RT에서 밤새 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 MeOH에 붓게 되고 염산 용액은 이소프로판올에 붓게 된다. 5분 동안 휘저은 후, 용매는 진공 속에서 건조로 증발되고 그 잔류물은 흰색 고체로서 1-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진 비염산염을 산출하기 위하여 아세톤에서 분말화된다: m.p.=280 °C. LC/MS(M+1=227.1). 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ

3.10(m, 2H), 3.34(m, 4H), 3.46(m, 4H), 3.74(m, 2H), 7.09(dt, 1H, J=8.4Hz와 2.4Hz), 7.26(dt, 1H, J=10.0Hz와 2.4Hz), 7.46(dd, 1H, J=15.6Hz와 8.8Hz), 9.90(br s, NH). Anal. (C₁₂H₁₆F₂N₂ 2HCl + 0.2 H₂O)로 계산된다: C, 47.60; H, 6.13; Cl, 23.42; F, 12.55; N, 9.25; O, 1.06. Found C, 47.64; H, 5.94; N, 9.33.

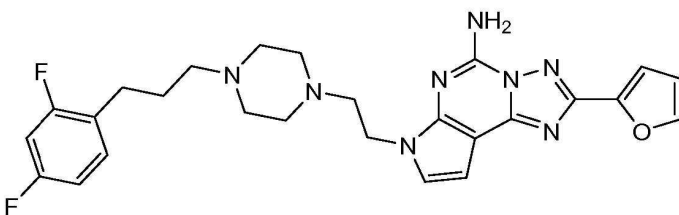
[0464] B. 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0465] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에, 표제 B 화합물, 1-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진 비염산염(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100 °C에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 잔류물에는, 아세트나이트릴이 첨가되고 용액은 0.5시간 동안 60 °C에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 그 결과 고체는 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페네틸)피페라진-1-일)에틸)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다: LC/MS(M+1=493.2). 1HNMR(CDC₁₃, 400MHz) δ

2.55(m, 10H), 2.78(t, 4H, J=6.8Hz), 4.28(t, 2H, J=6.8Hz), 5.67(s, 2H), 6.58(d, 1H, J=3.6Hz), 6.73-6.80(m, 3H), 6.97(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.61(s, 1H).

[0466] 실시 예 8

[0467] 7-(2-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)에틸)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0468]

[0469] A. 1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진 비염산염

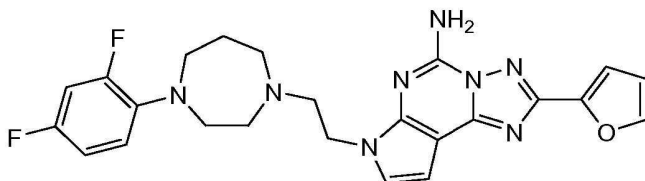
[0470] 표제 A 화합물, 1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진 비염산염은 실시 예 6의 표제 A 화합물 감소에 의해서 실시 예 7의 표제 A 화합물로 얻어진다: m.p.=245°C.LC/MS(M+1=241.1).¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 1.99(5쌍,2H,J=7.6Hz),2.65(t,2H,J=7.6Hz),3.15(m,2H),3.27(m,2H),3.44(m,4H),3.67(m,2H),7.06(dt,1H,J=8.4Hz와 2.4Hz),7.22(dt,1H,J=10.4Hz와 2.4Hz),7.40(dd,1H,J=15.6Hz와 8.8Hz),9.85(br s,NH). Anal.(C₁₃H₁₈F₂N₂·2HCl + 0.5 H₂O)로 계산된다: C,48.46; H,6.57; Cl, 22.00; F,11.79; N,8.69; O,2.48. Found C, 48.22; H, 6.45; N,8.68.

[0471] B. 7-(2-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0472] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g,0.165mmol)에, 표제 A 화합물, 1-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진 비염산염(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100°C에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 천연 생성물은 7-(2-(4-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 용리시켜 DCM/MeOH/NH₄OH-95/5.0/0.5를 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=507.2).¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 1.66(5쌍,2H,J=7.2Hz),2.24(t,2H,J=7.2Hz),2.32(m,4H),2.45(m,4H),2.58(t,2H,J=7.2Hz),2.67(t,2H,J=6.4Hz),4.22(t,2H,J=6.4Hz),6.58(d,1H,J=3.2Hz),6.71(m,1H),6.99(dt,1H,J=8.4Hz와 1.6Hz),7.14(m,2H),7.18(d,1H,J=3.2Hz),7.32(m,1H),7.48(br s,2H,NH₂),7.91(s,1H). Anal.(C₂₆H₂₈F₂N₈O)로 계산된다: C,61.65; H,5.57; F,7.50; N,22.12; O,3.16. Found C, 61.38; H, 5.66; N,22.07.

[0473] 실시 예 9

[0474] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0475]

[0476] A. 1-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판

[0477] 2,4-디플루오로브로모벤젠(2mmol), t-부틸 1,4-디아제판-1-카복실레이트(3mmol), Pd₂(dba)₃ (0.04mmol,4mol% Pd, 36mg), BINAP(0.08mmol,50mg), 칼슘 t-부톡사이드(KO-t-Bu, 2.8mmol, 314mg)와, 그리고 톨루엔(10mL)들은 대략적으로 15분 동안 아르곤으로 정제되는 전건된 Schlenk Flask에 첨가된다. 반응 혼합물은 그때 2,4-디플루오로브로모벤젠이 GC 분석에 의해 결정된 것으로 소진될 때까지 아르곤 하에서 90°C에서 가열된다. 그 반응 혼합물은 그때 실온에서 식혀지게 되고, EtOAc(20mL)로 희석되며 Celite 패드를 통하여 여과된다. 여과액은 증발되고, DCM에서 TFA에 의하여 비보호된 t-부틸 4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-카복실레이트를 산출하기 위하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제된다. 그 반응 혼합물은 농축되고 잔류물은 노란색 오일로서 1-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판을 산출하기 위하여 DCM으로 두 번 추출된다: LC/MS(M+1=213.31).¹HNMR(CDCl₃,400MHz) δ 1.82(br s, 1H, NH), 1.91(5쌍, 2H, J=6.0Hz), 2.97(t,2H,J=5.6Hz),3.05(t,2H,J=5.2Hz),3.33(m,4H),6.70-6.87(m,3H).

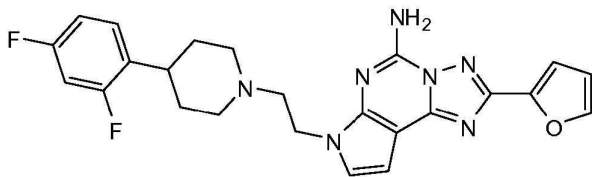
[0478] B. 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0479] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g,0.165mmol)에, 표제 A 화합물, 1-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100°C에

서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 천연 생성물은 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디아제판-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 용리로써 DCM/MeOH/NH₄OH의 95/5.0/0.5-혼합물을 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=479.01). ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.82(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.88(t, 2H, J=6.4Hz), 3.24(m, 4H), 4.22(t, 2H, J=6.4Hz), 6.57(d, 1H, J=3.6Hz), 6.71(m, 1H), 6.85-6.94(m, 2H), 7.09(m, 1H), 7.14(d, 1H, J=3.6 Hz), 7.19(d, 1H, J=3.2Hz), 7.51(br s, 2H, NH₂), 7.92(s, 1H).

[0480] **실시 예 10**

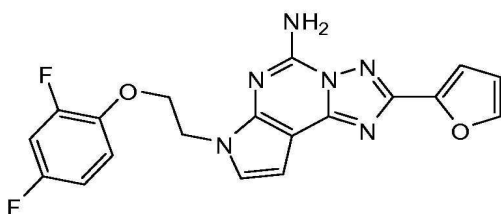
[0481] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0482] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에, 4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘 (0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고 그 용액은 5시간 동안 100℃에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 천연 생성물은 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 용리로써 DCM/MeOH/NH₄OH의 95/5.0/0.5-혼합물을 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=463.98). ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 1.68(m, 4H), 2.12(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.73(t, 2H, J=6.0Hz), 3.04 (m, 2H), 4.26(t, 2H, J=6.4Hz), 6.59(d, 1H, J=3.6Hz), 6.71(m, 1H), 7.09(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.49(br s, 2H, NH₂), 7.91(s, 1H).

[0484] **실시 예 11**

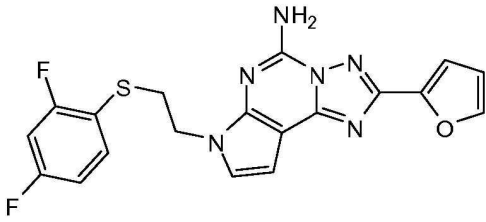
[0485] 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0486] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에, 2,4-디플루오로페놀(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100℃에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 잔류물에는, 아세트나이트릴이 첨가되고 용액은 0.5시간 동안 60℃에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 그 결과 고체는 7-(2-(2,4-디플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다: LC/MS(M+1=397.1). ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 4.41(m, 2H), 4.53(m, 2H), 6.63(m, 1H), 6.72(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.23(m, 4H), 7.55(br s, 2H, NH₂), 7.92(s, 1H). Anal. (C₁₉H₁₄F₂N₆O₂ + 0.5 H₂O) 로 계산된다: C, 56.30; H, 3.73; F, 9.73; N, 20.73; O, 9.87. Found C, 56.36; H, 3.59; N, 18.51.

[0488] **실시 예 12**

[0489] 7-(2-(2,4-디플루오로페닐티오)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



[0490]

[0491] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에, 2,4-디플루오로벤젠티올(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100℃에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 잔류물에는, 아세트나이트릴이 첨가되고 용액은 0.5시간 동안 60℃에서 휘저어지게 된다. 용액은 그때 실온에서 식혀지고, 그 결과 고체는 7-(2-(2,4-디플루오로페닐티오)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 여과에 의해서

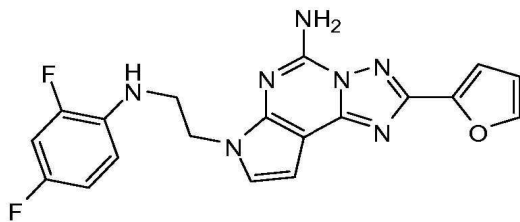
수집된다: LC/MS(M+1=412.91). ¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.40(m, 2H), 4.3

2(m, 2H), 6.56(m, 1H), 6.72(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.53(m, 3H), 7.9

2(s, 1H). Anal. (C₁₉H₁₄F₂N₆OS)로 계산된다: C, 55.33; H, 3.42; F, 9.21; N, 20.38; O, 3.88; S, 7.77. Found C, 55.01; H, 3.75; N, 21.95; S, 6.89.

[0492] **실시 예 13**

[0493] 7-(2-(2,4-디플루오로페닐아미노)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A

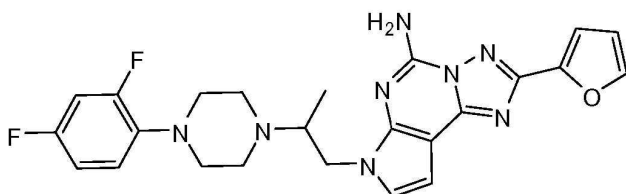


[0494]

[0495] 실시 예 1의 표제 D 화합물의 용액, 건조 DMF(5mL)에서 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(0.06g, 0.165mmol)에, 2,4-디플루오로아닐린(0.33mmol) 및 0.06mL의 DIEA가 첨가되고, 그 용액은 5시간 동안 100℃에서 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 실온(RT)에서 식혀지며 용매는 감소된 압력하에서 제거된다. 천연 생성물은 7-(2-(2,4-디플루오로페닐아미노)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 산출하기 위하여 고성능액체크로마토그래피(HPLC)에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=396.53).

[0496] **실시 예 14**

[0497] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



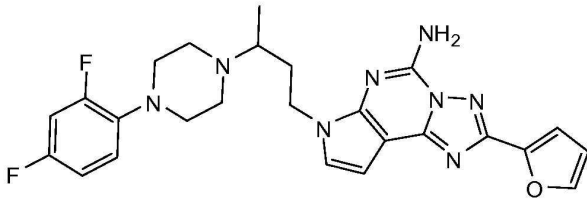
[0498]

[0499] 무수의 DMF 2.0mL에서의 NaH(13.0mg, 무기물 오일 60wt%, 0.3mmol) 현탁액에 2,4-디플루오로페닐피페라진(63mg, 0.32mmol)이 첨가된다. 15분 동안 실온에서 그 용액을 휘저은 후, 무수의 DMF 1.5mL에서의 1-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)프로판-2-일 메탄설포네이트(80m

g, 0.21mmol) 용액이 첨가된다. 그 반응물은 12시간 동안 N₂ 하의 실온에서 휘저어지게 된다. 하지만, 생성물 형성은 LC/MS에 의해서 거의 보이지 않는다. 그 반응물은 그때 LC/MS에 의해서 감지된 반응물을 완성하기 위하여 12시간 동안 100°C에서 가열된다. 천연 반응 혼합물은 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 산출하기 위하여 크로마토그래피에 의해서 정제된다: ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.05(d, 3H, J=6.83Hz), 2.62-2.72(m, 2H), 2.83-3.05(m, 8H), 3.13-3.22(m, 1H), 4.10(dd, 1 H, J=14.06Hz와 6.64Hz), 4.27(dd, 1H, J=13.96Hz와 7.52Hz), 6.61(dd, 1H, J=3.51Hz와 1.76Hz), 6.73(d, 1H, J=3.51Hz), 6.76-6.96(m, 4H), 7.00(d, 1H, J=3.32Hz), 7.22(dd, 1H, J=3.51Hz와 0.78Hz), 7.63(dd, 1H, J=1.76Hz와 0.78Hz).

[0500] **실시 예 15**

[0501] 7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(피란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 A



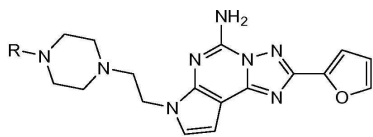
[0502]

[0503] 표제 화합물은 실시 예 14에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 1.01(d, 3H, J=6.64Hz), 1.78-2.07(m, 2H), 2.47-2.67(m, 3H), 2.71-2.82(m, 2H), 2.94-3.12(m, 5H), 4.18-4.37(m, 2H), 5.54-5.75(m, 2H), 6.61(dd, 1H, J=3.32Hz와 1.76Hz), 6.72(d, 1H, J=3.32Hz), 6.76-7.03(m, 5H), 7.20(d, 1H, J=3.32Hz), 7.63(s, 1H).

[0504] **실시 예 16**

[0505] 다음의 화합물은 이전 예들(방법 A)에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다.

Table 1: Method A



Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-1	Methyl	367.1	2.30 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.79 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 5.86 (br s, 2H, NH ₂), 6.59 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.80 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.62 (s, 1H) ^a
16-2	<i>i</i> -Propyl	395.2	1.4 (s, 6H), 2.57 (m, 8H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 5.67 (br s, 2H, NH ₂), 6.58 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.62 (s, 1H) ^a
16-3	Cyclopentyl	421.2	1.29 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.38 (m, 8H), 2.51 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-4	Cyclohexyl	435.2	1.15 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.45 (m, 9H), 2.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.49 (br s, 2H, NH ₂), 7.91 (s, 1H)
16-5	Cycloheptyl	449.2	1.22-1.50 (m, 8H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.41 (m, 9H), 2.65 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.54 (bs, 2H, NH ₂), 7.92 (s, 1H)
16-6	Cyclooctyl	463.2	1.41 (m, 7H), 1.54 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.66 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.12 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.51 (bs, 2H, NH ₂), 7.92 (s, 1H)

[0506]

Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-7	Phenyl	429.2	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.10 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.11 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 1.6 Hz), 6.76 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.51 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H)
16-8	2-Fluorophenyl	447.56	2.61 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 4.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.70 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.39 (s, 2H), 7.86 (s, 1H)
16-9	3-Fluorophenyl	447.2	2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.14 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 6.53 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.53 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-10	4-Fluorophenyl	447.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.91 (s, 1H)
16-11	2,3-Difluorophenyl	465.2	2.64 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.02 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.83 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-12	2,6-Difluorophenyl	465.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.09 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-13	2,4,6-Trifluorophenyl	483.2	2.57 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.04 (m, 4H), 4.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.12 (t, 2H, J = 9.2 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-14	4-Chlorophenyl	463.1	2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.09 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.60 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.92 (dd, 2H, J = 8.8 Hz and 2.4 Hz), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.52 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-15	3,4-Dichlorophenyl	498.1	2.58 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.15 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.31 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H, J = 9.2 Hz and 2.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-16	4-Methylphenyl	443.2	2.19 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.92 (m, 1H)

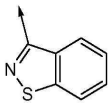
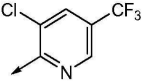
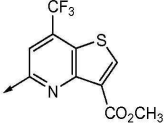
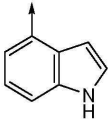
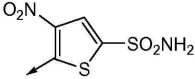
[0507]

Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-17	4-Methoxyphenyl	459.2	2.61 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.53 (s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-18	2-Fluoro-4-chlorophenyl	481.54	2.65 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H, J = 12.4 and 2.0 Hz), 7.53 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-19	2-Chloro-4-fluorophenyl	481.1	2.64 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.90 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.8 Hz), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-20	2-Fluoro-4-bromophenyl	526.1	2.63 (m, 4H), 2.16 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.96 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.4 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 12.4 Hz and 2.4 Hz), 7.50 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-21	2-Bromo-4-fluorophenyl	526.1	2.65 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.89 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.53 (dd, 1H, J = 9.6 Hz and 2.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-22	2,4-Dichlorophenyl	498.1	2.64 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.94 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 (s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.92 (s, 1H)
16-23	2,4-Dimethylphenyl	457.45	2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.76 (m, 6H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 1.6 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.53 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 0.4 Hz)
16-24	3-Methoxy-5-trifluoromethylphenyl	527.61	2.59 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 6.68 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.54 (br s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-25	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl	565.2	3.54 (m, 8H), 3.64 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.58 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 6.56 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.65 (s, 1H) ^b

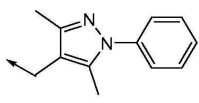
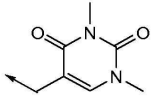
[0508]

Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-26	4-Nitrophenyl	474.2	2.61 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.42 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.02 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, J = 9.6 Hz)
16-27	2-Trifluoromethylphenyl	497.57	2.61 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.85 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-28	4-Trifluoromethylphenyl	497.2	2.59 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.90 (m, 1H)
16-29	4- <i>i</i> -Propylphenyl	471.3	1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H)
16-30	4- <i>n</i> -Butylphenyl	485.2	0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.26 (sextuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 1.49 (quintuplet, 2H, J = 7.2 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.60 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.82 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-31	4- <i>t</i> -Butylphenyl	485.2	2.49 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.05 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 3.6 Hz and 1.6 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-32	3,4-Dimethoxyphenyl	489.2	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.01 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.39 (dd, 1H, J = 8.8 Hz and 2.8 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-33	2-Methylthiophenyl	475.68	2.36 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.88 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.52 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)
16-34	3-Methylthiophenyl	475.61	2.36 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 4.29 (m, 2H), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.54 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H)

[0509]

Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-35	4-Trifluoromethoxyphenyl	513.63	2.61 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.12 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.16-7.20 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz)
16-36	2-Pyridyl	430.26	2.57 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.27 (m, 4H), 4.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.79 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.19 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, J = 6.4 Hz)
16-37	3-Pyridyl	430.0	2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.17 (m, 4H), 4.19 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 2.0 Hz), 7.55 (br ss, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.8 Hz)
16-38	4-Pyridyl	430.2	2.55 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.08 (m, 1H)
16-39		486.1	2.71 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.42 (m, 4H), 4.31 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.68 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.20 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.52 (br s, 2H), 7.56 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.05 (m, 2H)
16-40		532.2	2.63 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)
16-41		612.2	2.60 (m, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.32 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.20 (t, 2H, J = 3.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)
16-42		468.2	2.71 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.11 (m, 4H), 4.31 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.36 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.72 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 11.01 (br s, 1H)
16-43		558.93	2.45 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz)

[0510]

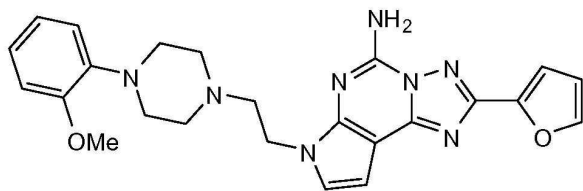
Example No.	R	LC/MS (M+1)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
16-44	3,4-Methylenedioxybenzyl	487.2	2.32 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.67 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.30 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 5.97 (s, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.72 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 3.2 Hz and 0.4 Hz), 7.49 (br s, 2H), 7.91 (dd, 1H, J = 1.6 Hz and 0.4 Hz)
16-45		537.11	2.16 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.68 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.28 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.36 (m, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.91 (d, 1H, J = 1.6 Hz)
16-46		505.2	2.40 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.59 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 6.71 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.92 (s, 1H)

^aCDCl₃; ^bCD₃OD.

[0511]

[0512] **실시 예 17**

[0513] **2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B**



[0514]

[0515] **A. N'-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카바하이드라자이드**

[0516] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*o*]피리미딘-2-아민(0.5g, 2.96mmol)과 2-퓨로의 산하이드라자이드(0.76, 6.0mmol)가 30mL의 n-부탄올에 혼합된다. 그 혼합물은 2시간 동안 N₂ 하에서 120°C에 휘저어지게 된다. 용매는 진공 속에서 증발되고 그 잔류물은 물로 분말화 되며 화합물 N'-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드를 산출하기 위해 여과된다: LC/MS(M+1=259.32). 이 물질은 그 이상의 정제 없이 다음 단계에서 사용된다.

[0517] **B. 2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민**

[0518] 표제 A 화합물의 혼합물, N'-(2-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드(0.4g, 1.55mmol), N,O-2(트리메틸실릴)아세트아미드(1.89g, 9.3mmol)과 2mL의 헥사메틸디실라진은 밤새 120°C에서 가열된다. 진공 하에서 휘발성을 제거한 후, 그 잔류물은 5mL의 물로 세척되고 수집된 고체는 2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 용리로서 EtOAc/MeOH(95/5)를 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=241.0) ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 6.57(m, 1H), 6.70(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.36(br s, 2H, NH₂), 7.89(s, 1H), 11.6(br s, NH-피롤로).

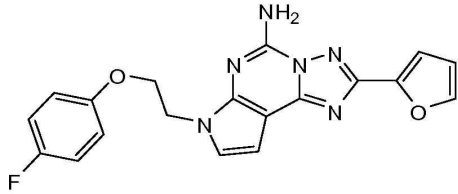
[0519] **C. 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민**

[0520] 무수의 DMF(2mL)에서의 0°C에서 NaH(13mg, 0.32mmol)의 현탁액에 무수의 DMF 2mL에서의 표제 B 화합물, 2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민(60mg, 0.25mmol) 용액이 천천히 첨가된다. 15분 동안 N₂ 하에서 0°C에 휘저은 후, 1-(2-클로로에틸)-4-(2-메톡시페닐)피페라진(0.275mmol)이 0°C에 첨가된다. 그 혼합물은 실온에서 데워지며 밤새 휘저어지게 된다. 그 반응 혼합물은 그때 물로 혼합되고 DCM(3×)으로 추출된다. 유기층은 무수의 MgSO₄ 로 건조되고, 여과되며 진공 속에서 농축된다. 천연 생성물은 2-(퓨란-2-일)-7-(2-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 제공하기 위하여 용리로서 DCM/MeOH/NH₄OH(98/2/0 2)를 사용하면서 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다.

다: LC/MS(M+1= 459.2). 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.56(m, 4H), 2.67(t, 2H, J=6.0Hz), 2.94(m, 4H), 3.76(s, 3H), 4.28(t, 2H, J=6.0Hz), 6.60(d, 1H, J=3.2Hz), 6.71(m, 1H), 6.85(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.18(m, 2H), 7.49(br s, NH₂), 7.91 (d, 1H, J=1.6Hz)

[0521] 실시 예 18

[0522] 7-(2-(4-플루오로페녹시)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B

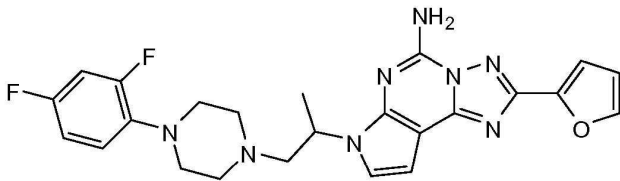


[0523]

[0524] 표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: LC/MS(M+1=378.94). 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 4.32(t, 2H, J=5.6Hz), 4.50(t, 2H, J=5.6Hz), 6.62(d, 1H, J=3.6Hz), 6.71(m, 1H), 6.94(m, 2H), 7.09(t, 2H, J=7.2Hz), 7.19(m, 2H), 7.54(br s, 2H), 7.91(d, 1H, J=1.6Hz).

[0525] 실시 예 19

[0526] 7-(1-(4,2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B

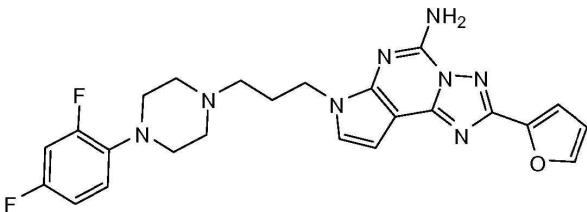


[0527]

[0528] 표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.92(d, 3H, J=6.64Hz), 2.50-2.58(m, 2H), 2.79-2.89(m, 6H), 3.10-3.19(m, 1H), 3.98-4.02(m, 2H), 4.05(dd, 1H, J=13.86Hz와 6.64Hz), 4.20(dd, 1H, J=13.86Hz와 7.61Hz), 6.57(d, 1H, J=3.32Hz), 6.69(dd, 1H, J=3.32Hz와 1.76Hz), 6.87-7.15(m, 2H), 7.16(d, 2H, J=2.93Hz), 7.44(s, 1H), 7.89(s, 1H).

[0529] 실시 예 20

[0530] 7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B

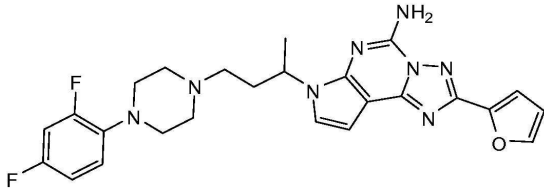


[0531]

[0532] 표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: 1H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 2.03-2.14(m, 2H), 2.37-2.45(m, 2H), 2.56-2.61(m, 4H), 3.00-3.08(m, 4H), 4.23(t, 2H, J=7Hz), 6.58(d, 1H), 6.68-6.70(m, 5H), 7.21(d, 1H), 7.64(s, 1H).

[0533] 실시 예 21

[0534] 7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)부탄-2-일)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B



[0535]

[0536]

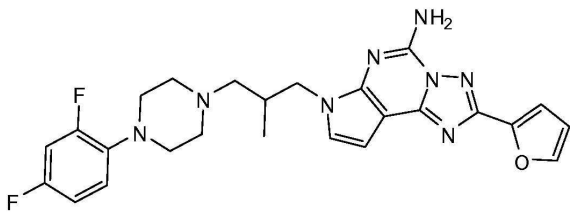
표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 400\text{MHz}) \delta$ 1.53(d, 3H, $J=6.83\text{Hz}$), 1.93-2.04(m, 2H), 2.45-2.63(m, 6H), 2.95-3.05(m, 4H), 4.82-4.92(m, 1H), 5.88(s, 2H), 6.60(br s, 1H), 6.75-6.97(m, 4H), 7.00(d, 1H, $J=3.71\text{Hz}$), 7.21(d, 1H, $J=3.32\text{Hz}$), 7.63(d, 1H, $J=1.37\text{Hz}$).

[0537]

실시 예 22

[0538]

7-(3-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로필)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B



[0539]

[0540]

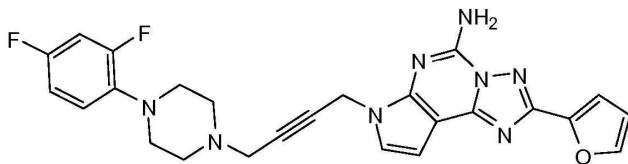
표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 400\text{MHz}) \delta$ 0.88(d, 3H, $J=6.05\text{Hz}$), 2.21-2.39(m, 3H), 2.45-2.70(m, 4H), 2.98-3.06(m, 4H), 3.94(dd, 1H, $J=13.76\text{Hz}$ 와 7.13Hz), 4.35(dd, 1H, $J=13.76\text{Hz}$ 와 4.59Hz), 5.74(s, 2H), 6.6(m, 1H), 6.7-6.97(m, 5H), 7.21(d, 1H, $J=3.32\text{Hz}$), 7.63(d, 1H, $J=0.78\text{Hz}$).

[0541]

실시 예 23

[0542]

7-(4-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)бут-2-이닐)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 B



[0543]

[0544]

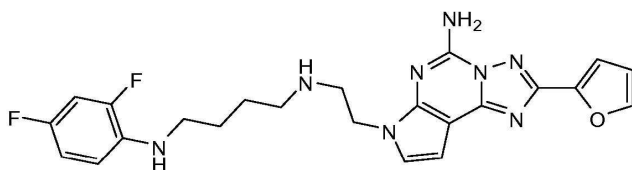
표제 화합물은 실시 예 17에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: $^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2, 400\text{MHz}) \delta$ 1.55(s, 2H), 2.70-2.75(m, 4H), 3.03-3.08(m, 4H), 3.39(t, 2H, $J=1.95\text{Hz}$), 3.43(d, 2H, $J=5.27\text{Hz}$), 5.00(t, 7H, $J=1.95\text{Hz}$), 5.79(s, 2H), 6.61(dd, 1H, $J=3.51\text{Hz}$ 와 1.76Hz), 6.76-6.99(m, 4H), 7.10(d, 1H, $J=3.51\text{Hz}$), 7.20(dd, 1H, $J=3.42, 0.68\text{Hz}$), 7.63(d, 1H, $J=1.76\text{Hz}$ 와 0.78Hz).

[0545]

실시 예 24

[0546]

N^1 -(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N4-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민, 방법 C



[0547]

[0548]

A. N^1 -(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민

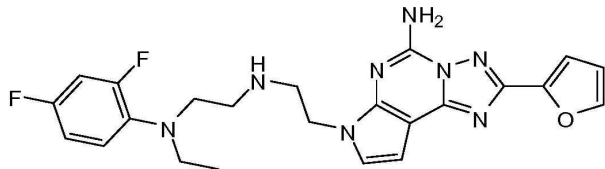
[0549] 1,4-디아미노부탄 비염산염(0.97g, 6mmol), 나트륨 t-부톡사이드(1.87g, 19.5mmol), rac-BINAP(61.0mg, 0.09mmol)과, Pd(dba)₂(35.0mg, 0.06mmol)이 불꽃 스크류 캡 유리병에 채워진다. 그 유리병은 진공 상태이고 후미는 질소로 채워진다. 그때 무수의 톨루엔(15mL)은 첨가되고, 연이어 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠(0.34mL, 3.00mmol)이 첨가된다. 그 혼합물은 밤새 110℃에서 질소 하에 휘저어지게 된다. 반응 혼합물은 80mL의 디에틸에테르로 희석되고 celite 545의 패드를 통하여 여과된다. 그 여과액은 6N 수성의 HCl(10mL × 3)으로 추출된다. 그 연계된 수성층은 디에틸에테르로 두 번 세척되고 1M 수성의 NaOH pH>12로 조절된다. 수성층은 디에틸 에테르로 3번 추출된다. 그 연계된 에테르 상에서는 무수의 Na₂SO₄로 건조되고, 여과되며, 갈색 오일로서 N'-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민을 얻기 위하여 농축된다. ¹H NMR (CDC13) δ 1.55(m, 2H), 1.66(m, 2H), 2.74(t, 2H), 3.12(t, 2H), 6.55(m, 1H), 6.73(m, 2H).

[0550] B. N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N⁴-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민

[0551] 실시 예 1의 표제 D 화합물, 2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸메탄설포네이트(20mg, 0.06mmol)과 그 표제 A 화합물, N'-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민(22mg, 0.12mmol)이 1mL의 n-부탄올/DMF(1:1)에서 용해되고 이 n-부탄올/DMF에는 용액이 DBU의 8방울로 첨가된다. 그 용액은 1시간 동안 110℃에서 가열된다. 그 반응물은 TLC에 의해 지시된 대로 완성된다. 그 용매는 진공 하에서 제거되고 그 잔류물은 회색 고체로서 N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N⁴-(2,4-디플루오로페닐)부탄-1,4-디아민을 얻기 위하여 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: ¹H NMR(CDC1₃) δ 1.51-1.68(m, 4H), 2.7(t, 2H, J=6.81Hz), 3.40-3.10(m, 4H), 4.29(t, 2H, J=6.05Hz), 6.50-6.57(m, 1H), 6.58(dd, 1H, J=3.44, 1.73Hz), 6.66-6.78(m, 2H), 6.80(d, 1H, J=3.47Hz), 6.91(s, 1H), 7.24(dd, 1H, J=3.44, 0.76Hz), 7.61(dd, 1H, J=1.73, 0.76Hz).

[0552] 실시 예 25

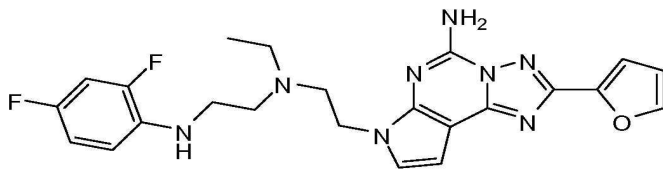
[0553] N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹-에틸에탄-1,2-디아민, 방법 C



[0554] 그 표제 화합물은 실시 예 24에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: ¹H NMR(CDC1₃) δ 0.94(t, 3H, J=7.08Hz), 2.61(t, 2H, J=5.76Hz), 2.85-3.24(m, 6H), 4.24(t, 2H, J=6.05Hz), 5.67(br s, 2H), 6.50-6.60(m, 1H), 6.59-6.71(m, 1H), 6.78-6.80(m, 1H), 6.81-6.88(m, 1H), 6.88(d, 1H, J=3.4Hz), 7.38(dd, 1H, J=8.81Hz와 6.17Hz), 7.50(dd, 1H, J=8.79 Hz와 6.20Hz), 7.61(m, 1H).

[0556] 실시 예 26

[0557] N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹-에틸에탄-1,2-디아민, 방법 C

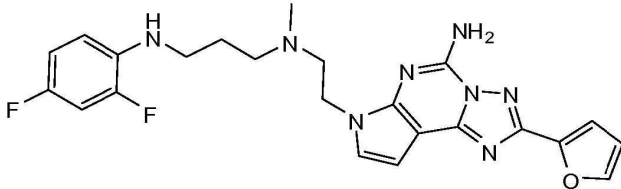


[0558] 그 표제 화합물은 실시 예 24에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: ¹H NMR(CDC1₃) δ 1.14(t, 3H, J=7.20Hz), 2.38-2.56(m, 2H), 2.64-2.78(m, 2H), 3.18-3.44(m, 4H), 4.25-4.37(m, 2H), 6.12-

6.40(m, 3H), 6.55-6.61(m, 1H), 6.77-6.82(m, 1H), 6.90(d, 1H, J = 3.47Hz), 7.08-7.17(m, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.58-7.65(m, 1H).

[0560] 실시 예 27

[0561] N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N³-(2,4-디플루오로페닐)-N¹-메틸프로판-1,3-디아민, 방법 C

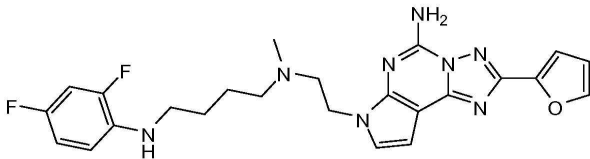


[0562]

[0563] 그 표제 화합물은 실시 예 24에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: ¹H NMR(CDC₁₃) δ 1.64-1.82(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.46-2.59(m, 2H), 2.81(t, 2H, J=6.56Hz), 3.06(m, 2H), 4.26(t, 2H, J=6.59Hz), 5.72(s, 2H), 6.4-6.55(m, 1H), 6.57(dd, 1H, J=3.29, 1.73 Hz), 6.65-6.76(m, 2H), 6.78(dd, 1H, J=9.49, 3.44Hz), 6.86(m, 1H), 7.23(d, 1H, J=3.42Hz), 7.61(d, 1H, J=0.88Hz).

[0564] 실시 예 28

[0565] N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N⁴-(2,4-디플루오로페닐)-N¹-메틸부탄-1,4-디아민, 방법 C

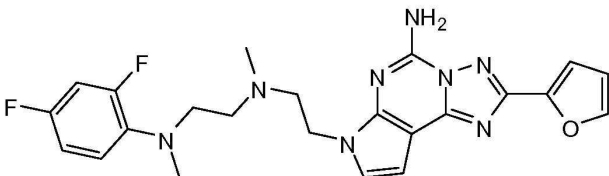


[0566]

[0567] 그 표제 화합물은 실시 예 24에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다: ¹H NMR(CDC₁₃) δ 1.44-1.62(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.41(t, 2H, J=6.74Hz), 2.77(t, 2H, J=6.74Hz), 3.00(t, 2H, J=6.37Hz), 4.24(t, 2H, J=6.71Hz), 5.72(s, 2H), 6.45-6.55(m, 1H), 6.57(dd, 1H, J=3.42Hz와 1.81Hz), 6.65-6.76(m, 2H), 6.78(d, 1H, J=3.47Hz), 6.91(dd, 1H, J=3.47Hz와 1.81Hz), 7.22(dd, 1H, J=3.44Hz와 0.71Hz), 7.60(dd, 1H, J=1.73과 0.76Hz).

[0568] 실시 예 29

[0569] N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹,N²-디메틸에탄-1,2-디아민, 방법 D



[0570]

[0571] A. 7-(2-브로모에틸)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0572] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(170mg, 1.01mmol), 1,2-디브로모에탄(0.70mL, 8.08mmol)과 테트라-엔-부틸암모늄 브로마이드(20mg)는 THF(4mL)에서 용해되고, 30% 수성의 NaOH(1.01mL, 7.58mmol)은 첨가된다. 그 혼합물은 24시간 동안 실온에서 휘저어지게 되고, 그때 물과 EtOAc 사이에서 나뉘어지게 된다. 그 수성의 용액은 부가된 EtOAc로 추출되고, 얻어진 유기층은 무수의 황산나트륨(Na₂SO₄)로 건조되며, 건조에서 여과되고 증발된다. 그 잔류물은 2:1-DCM:EtOAc로 녹여 분리하면서, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제

된다. 생성물을 포함한 일부는 연계되고 노란색 고체로서 7-(2-브로모에틸)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 제공하기 위해 건조에서 증발된다:

[0573] LC/MS(M+1=276.9). 1H NMR(CDC1₃) δ 3.66(t, 2H, J=8.0Hz), 4.44(t, 2H, J=8.0Hz), 4.92(br s, 2H), 6.39(d, 1H, J=4.0Hz), 6.92(d, 1H, J=4.0Hz)

[0574] B. N¹-(2-(2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹,N²-디메틸에탄-1,2-디아민

[0575] 표제 A 화합물의 용액, 5.0mL의 무수 아세톤에서의 7-(2-브로모에틸)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(206.4mg, 0.75mmol)과 N-(2,4-디플루오로페닐)-N,N'-디메틸에틸렌-1,2-디아민(150mg, 0.75mmol)에 염기성의 N2 압력 하에서 실온 상태의 탄산칼륨(311mg, 2.25mmol)이 첨가된다. 그 혼합물은 24시간 동안 50℃에서 휘저어지게 된다. 용매는 반응혼합물이 실온에서 식혀진 후 진공 속에서 제거된다. 그 잔류물은 실리카 겔 상에 바로 흡수되고 갈색의 고무성 고체로서 N1-(2-(2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸)-N2-(2,4-디플루오로페닐)-N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민을 산출하기 위해 색층분석된다.

[0576] C. N'-(2-아미노-7-(2-((2-((2,4-디플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)아미노)-에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드

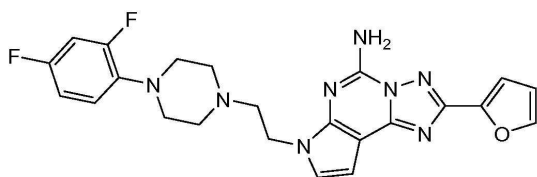
[0577] 표제 B 화합물, N¹-(2-(2-아미노-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹,N²-디메틸에탄-1,2-디아민(196.8mg, 0.50mmol)과 2-퓨로익 하이드라자이드(126.0mg, 1.0mmol)이 2.0mL의 NMP에서 용해된다. 그 용액은 실온에서 식혀지기 전 3시간 동안 150.0℃에서 휘저어지게 된다. 그 용매는 N'-(2-아미노-7-(2-((2-((2,4-디플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)아미노)-에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드를 산출하기 위하여 제거된다. LC/MS는 하나의 최고점으로써 생성물을 나타낸다.

[0578] D. N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹,N²-디메틸에탄-1,2-디아민

[0579] 표제 C 화합물, N'-(2-아미노-7-(2-((2-((2,4-디플루오로페닐)(메틸)아미노)에틸(메틸)아미노)-에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드(이전 단계로부터 비정제된)(0.50mmol)이 2mL의 HMDS와 2mL의 BSA에서 용해된다. 그 혼합물은 밤새 120℃에서 가열되고, 그때 실온에서 식혀지며 용매는 진공 속에서 제거된다. 잔류물은 혼합물 DCM(2mL)와 6N 수성 HCl(2mL)에서 용해되고, 1시간 동안 실온에서 휘저어지게 된다. pH 값은 1M 수성 NaOH를 사용하면서 12에 조절된다. 유기층은 분리되고 수성 상태는 부가적 DCM으로 추출된다. 그 연계된 유기 상태는 무수의 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조되고, 여과되며 증발된다. 그 잔류물은 N¹-(2-(5-아미노-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일)에틸)-N²-(2,4-디플루오로페닐)-N¹,N²-디메틸에탄-1,2-디아민을 얻기 위하여 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다:LC/MS(M+1=467). 1H NMR(DMSO-d₆) δ 2.22(s, 3H), 2.42-2.49(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.72(t, 2H, J=6.37Hz), 3.01(t, 2H, J=6.81Hz), 4.16(t, 2H, J=3.37Hz), 6.57(d, 1H, J=3.42Hz), 6.70(dd, 1H, J=3.39Hz와 1.78Hz), 6.75-6.90(m, 2H), 7.01-7.16(m, 2H), 7.18(dd, 1H, J=3.39Hz와 0.81Hz), 7.47(s, 2H), 7.99(dd, 1H, J=1.73 Hz와 0.81Hz).

[0580] 실시 예 30

[0581] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 E



[0582]

[0583] A. 4-클로로-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0584] 실시 예29의 표제 화합물 용액, 7-(2-브로모에틸)-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

(225mg, 0.817mmol)과 1mL의 건조 아세톤에서의 1-(2,4-디플루오로페닐)피페라진(193mg, 0.976mmol)에 탄산칼슘(322mg, 2.44mmol)이 첨가된다. 그 혼합물은 24시간 동안 50°C에서 가열되고, 실온에서 식히지며, 진공 속에서 농축되고, 그 잔류물은 물에 수용된다. 수성 혼합물은 반복적으로 EtOAc로 추출되고, 그 연계된 유기층은 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조되고, 여과되며 건조에서 증발된다. 그 잔류물은 노란색 고체로서 4-클로로-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 산출하기 위하여 DCM에서의 2% MeOH로 녹여 분리하면서, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제된다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 2.68(m, 4H), 2.77(t, 2H, J=8.0Hz), 3.01(m, 4H), 4.19(t, 2H, J=8.0Hz), 4.88(br s, 2H), 6.36(d, 1H, J=4.0Hz), 6.77-6.87(m, 3H), 6.96(d, 1H, J=4.0Hz).

[0585] B. N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드

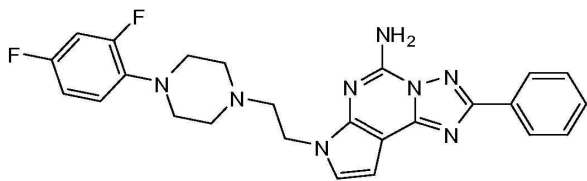
[0586] 표제 A 화합물의 용액, 1mL의 NMP에서의 4-클로로-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(75mg, 0.19mmol)과 2-퓨로익 산 하이드라자이드(49mg, 0.39mmol)이 3시간 동안 150°C에서 가열된다. 실온에서 식혀진 후, 비정제된 반응물이 EtOAc의 10% MeOH에 대한 5%의 증감으로 녹여 분리하면서, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제된다. 생성물을 포함한 일부는 연계되고 노란색 고체로서 N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드를 산출하기 위하여 건조로 증발된다: LC/MS(M+1=483.2).

[0587] C. 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-e]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0588] 표제 B 화합물, N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)퓨란-2-카보하이드라자이드(53mg, 0.11mmol)이 0.5mL의 HMDS와 0.5mL의 BSA에서 용해된다. 그 혼합물은 16시간 동안 120°C에서 가열되고, 그때 실온에서 식히지며 건조로 증발된다. 그 잔류물은 DCM의 혼합물과 6N 수성 HCl에서 한 시간 동안 실온에서 휘저어지게 되고, 그때 pH는 1M 수성 NaOH로 9에 조절된다. 유기성 상태는 수집되고 수성의 상태는 부가적 DCM으로 추출된다. 연계된 유기성 추출물은 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조되고, 여과되며 증발된다. DCM에서의 3% MeOH로 녹여 분리하면서, 발광 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 회색 고체로서 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-(퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 산출한다: LC/MS (M+1=465.2). ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.01(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.52(m, 4H), 4.86(t, 2H, J=6.6Hz), 5.76(br s, 2H), 6.54(dd, 1H, J=1.8Hz와 3.4Hz), 6.8-6.72(m, 3H), 7.11(dd, 1H, J=4.6Hz), 7.19(m, 2H), 7.57(t, 1H, J=0.8Hz).

[0589] 실시 예 31

[0590] 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐-7H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민, 방법 E



[0591]

[0592] A. N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조하이드라자이드

[0593] 실시 예 30에서의 표제 A 화합물, 4-클로로-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민(150.0mg, 0.38mmol)과 벤조일 하이드라자이드(104.0mg, 0.76mmol)가 2.0mL의 NMP에서 용해된다. 그 용액은 실온에서 식히지기 전 3시간 동안 150.0°C에서 휘저어지게 된다. 그 용매는 비정제된 반응 혼합물을 포함한 유리병이 저온 상태에 놓여 있는 동안에 N₂의 스팀을 불게 함으로써 제거된다. 그 잔류물은 MeOH에 발광 크로마토그래피 칼럼 상에 올려진다. 그 칼럼은 EtOAc로 녹여서 분리되고 그때는 EtOAc에서의 5% MeOH로 녹여서 분리되며 마침내는 EtOAc에서의 10% MeOH로 녹여서 분리된다. TLC 상의 아민 생성물의 도말법에 기인하여, 아실 하이드라자이드에 뒤이은 모든 물질이 수집된다. 용매는 증발되고 N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오

오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조하이드라자이드는 갈색 분말로서 얻어진다:
¹H NMR(CDCl₃) δ 2.68(m, 4H), 2.76(t, 2H, J=8.0Hz), 3.02(m, 4H), 4.16(t, 2H, J=8.0Hz), 4.64(b s, 2H), 6.27(d, 1H, J=4.0Hz), 6.77-6.95(m, 3H), 6.78(d, 1H, J=4.0Hz), 7.47-7.60(m, 3H), 7.87(m, 2H).

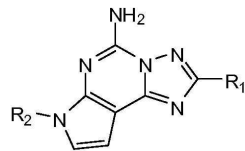
[0594] B.7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민

[0595] 표제 A 화합물, N'-(2-아미노-7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조하이드라자이드(32.6mg, 6.6mmol)은 0.8mL의 HMDS와 0.8mL의 BSA에서 현탁되고, 그 혼합물은 16시간 동안 120°C에서 휘저어지게 된다. 그 반응물은 실온에서 식혀지고 그 용매는 진공 속에서 제거된다. 잔류물은 DCM(0.5mL)의 혼합액과 6N 수성 HCl(0.5mL)에서 용해되고 1시간 동안 실온에서 휘저어지게 된다. pH 값은 1M 수성 NaOH를 사용하면서 12에 조절된다. 유기성 상태는 분리되고 수성 상태는 부가적 DCM으로 추출된다. 얻어진 유기성 상태는 무수의 황산 나트륨으로 건조되고, 여과되며 증발된다. 잔류물은 다소 노란색 분말로서 7-(2-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)-2-페닐-7H-피롤로[3,2-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민을 얻기 위하여 발광 크로마토그래피에 의해서 정제된다: LC/MS(M+1=475). ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.62(s, 4H), 2.76(t, 2H, J=8.0Hz), 2.93(m, 4H), 4.28(t, 2H, J=8.0Hz), 6.62(d, 1H, J=4.0Hz), 6.93-7.21(m, 3H), 7.17(d, 1H, J=4.0Hz), 7.49(br s, 2H), 7.52(m, 3H), 8.23(m, 2H).

[0596] 실시 예 32

[0597] 다음 화합물은 실시 예 30과 31(방법 E)에 대한 설명으로써 유사하게 준비된다.

Table 2: Method E



Example No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
32-1			1.33-1.49 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.39-2.51 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H), 4.09 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 5.68 (s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.59-6.91 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J = 3.42 Hz), 7.53 (s, 1H) ^a
32-2			1.28 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.89-3.05 (m, 4H), 4.08 (t, 2H, J = 7.10 Hz), 5.94 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.64 - 6.88 (m, 4H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.54 (s, 1H) ^b

[0598]

Example No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
32-3			2.46-2.66 (m, 6H), 2.78-2.98 (m, 4H), 3.54 (t, 2H, J = 5.39 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 5.37 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 5.37 Hz), 5.87 (br s, 2H), 6.46-6.56 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 4H), 6.93 (d, 1H, J = 3.47 Hz), 7.18 (d, 1H) 7.56 (s, 1H) ^b
32-4			2.42-2.55 (br s, 4H), 2.86-3.02 (m, 6H), 4.69 (d, 2H, J=5.66 Hz), 5.50-5.82 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.64-6.91 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 2.88 Hz), 7.54 (s, 1H) ^a
32-5			2.42-2.55 (br s, 4H), 2.86-3.02 (m, 6H), 4.69 (d, 2H, J=5.66 Hz), 5.50-5.82 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.64-6.91 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 2.88 Hz), 7.54 (s, 1H) ^a
32-6			2.62 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.26 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H)
32-7			2.19 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.92 (m, 4H), 3.82 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 4.0 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 8.0 Hz and 4.0 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 5.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.93-7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.40 (br s, 2H)
32-8			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.92-7.17 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.60 (br s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 4.0 Hz)

[0599]

Example No.	R ₂	R ₁	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
32-9			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 4.0 Hz)
32-10			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.57 (br s, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.52 (dt, 1H), 8.70 (dd, 1H), 9.38 (d, 1H)
32-11			2.62 (m, 4H), 2.76 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.93 (m, 4H), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.04 (m, 5H), 7.21 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.39 (t, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 10.86 (s, 1H)
32-12			2.63 (s, 4H) 2.76 (t, 2H, J = 6.71 Hz) 2.93 (s, 4H) 4.27 (t, 2H, J = 6.47 Hz) 6.58 (d, 1H, J = 3.47 Hz) 6.85-7.27 (m, 5H) 7.43 (s, 2H) 7.86 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)

^aCD₂Cl₂; ^bCDCl₃.

[0600]

도면의 간단한 설명

[0402]

도 1은 각각 개별적으로 3, 10 그리고 30 mg/kg의 복용량에 있어 실시 예 30 화합물의 단독 복용 투여에 이은 아포모르핀 염산염의 0.02 mg/kg 복용량에 면역 테스트를 받은 6-히드록시도파민(6-OHDA) 장애의 쥐에 대한 순환 반응에서의 실시 예 30의 화합물 효과를 나타내고 있다.

도면

도면1

