

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 9월 3일 (03.09.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/175953 A1

- (51) 국제특허분류: *C07D 473/04* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
A61K 31/52 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/002875 공개:
(22) 국제출원일: 2020년 2월 28일 (28.02.2020) — 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- (25) 출원언어: 한국어
(26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2019-0024151 2019년 2월 28일 (28.02.2019) KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이경익 (LEE, Kyung Ik); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 전승아 (JUN, Seung Ah); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 변은영 (BYUN, Eun Young); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 이용택 (LEE, Yong Taek); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김민정 (KIM, Min Jeong); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 김성호 (KIM, Sung Ho); 06233 서울시 강남구 테헤란로8길 8, 5층 (역삼동, 흥은빌딩) (위너비특허법률사무소), Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

(54) Title: NOVEL COMPOUND AS ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONIST AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 아데노신 수용체 길항제로서 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel compound showing antagonistic activity on adenosine receptors or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and to a pharmaceutical composition comprising same. The compound according to the present invention shows adenosine receptor antagonistic activity and as such, can be helpfully used in the prevention or treatment of immuno-oncology.

(57) 요약서: 본 발명은 아데노신 수용체에 길항 활성을 나타내는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 아데노신 수용체 길항 활성을 나타내어 면역항암(immuno-oncology)의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2020/175953 A1

명세서

발명의 명칭: 아데노신 수용체 길항제로서 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 출원은 2019년 02월 28일자 한국 특허 출원 제10-2019-0024151호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함한다.
- [2] 본 발명은 아데노신 수용체에 길항 활성을 갖는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 아데노신(adenosine)은 특정 세포 표면 수용체와의 상호 작용을 통해 다양한 생리 기능을 조절하는 심혈 관계 및 신경계에서의 다양한 생리 활성의 조절제이다. 또한 아데노신은 종양 미세 환경 내에서 높은 수준으로 생산되는 면역 억제 대사 산물로 저산소증, 높은 세포 회전율 및 CD39와 CD73의 발현은 아데노신 생산에 매우 중요한 요소이다.
- [5] 특히 종양 미세환경은 암 진행과 전이에 영향을 주는 면역 기능들의 중요한 조절자들 중 하나이다. 종양 미세환경에서 아데노신의 높은 농도는 항종양 세포독성 림프구의 반응들을 억제한다. T 세포들은 그들의 작용을 억제하고 면역에 의한 종양들의 제거를 차단하는 억제 아데노신 A2A 수용체(A2AR)를 발현한다.
- [6] 세포 내에서 아데노신 3인산(ATP)의 분해에 의해 생성되는 아데노신은 다양한 기전을 통해 종양의 생존을 촉진한다. 아데노신은 각기 다른 세포 막에서 특정한 퓨린 수용체(purinergic receptors)와 결합을 통하여 많은 생리적 기능을 조절한다. 아데노신은 신경 조절자로 수면을 촉진하고 각성을 억제한다. 또한 혈관을 확장시켜 혈류를 향상시키는 역할을 한다. 부정맥 치료제로 개선되지 않는 상실성 빈맥에 사용된다. 추가로, 고형 종양(solid tumors)에 축적되어 종양의 증식과 혈관신생(angiogenesis)을 촉진하며, 한편으로는 면역시스템에 대한 저항성을 종양에 부여하는 면역계의 종양 회피를 매개하는 중요한 역할을 한다.
- [7] 아데노신 작용은 G 단백질과 커플링된 수용체 계열에 속하는 상이한 막 특이적 수용체와의 상호작용에 의해 매개된다. 아데노신 수용체(adenosine receptors)는 A1, A2A, A2B 및 A3의 네 가지 종류가 있으며, 각 수용체는 각각 특이적인 작용을 한다. 그 중에서 A1 및 A3 수용체는 억제 G 단백질에 결합함으로써 아데닐레이트 사이클라제(Adenylyl cyclase)를 억제하여 세포 cAMP(3',5'-cyclic AMP) 수준을 감소시키는 반면, A2A 및 A2B 수용체는 활성 G 단백질에

결합함으로써 아데닐레이트 사이클라제를 활성화시켜 세포 cAMP 수준을 증가시킨다. A1, A2A 수용체는 심장에서 심근 산소 소비 및 관상 동맥 혈류를 조절하는 역할을 하고, 뇌에서 신경전달물질의 분비를 조절하는 역할을 담당한다. A2A 수용체는 염증 작용을 하고, A2B와 A3 수용체는 주로 염증과 면역 반응에 관여한다.

- [8] 세포 표면의 이들 네 가지 아데노신 수용체들 각각은 다양한 종양세포에서 상향조절(upregulated)되는 것으로 알려졌다. 아데노신 수용체는 염증세포와 암세포에서는 과발현(overexpression)되나, 정상세포에서는 저발현(low expression)된다. A2A 수용체들을 촉진시키면 아데노신이 면역계에서 T-세포들의 증식을 억제하고 암세포 파괴력을 감소시키게 된다. 따라서 A2A 수용체들을 억제하면 종양세포들의 미세환경 내에서 T-세포들의 항암반응을 활성화시킬 수 있게 된다. 아데노신 수용체는 심혈관 및 중추 신경계의 많은 생리적 과정에서 필수적인 역할을 하며 항 염증 및 면역 억제 반응을 조절한다. 결과적으로, 이와 같은 아데노신 수용체 군은 심혈관계, 신경 퇴행성 질환, 자가 면역 질환 및 암에 대한 약물 표적으로서 탁월한 관심을 받고 있다. 특히, 암 또는 염증 관련 질환의 예방 또는 치료용으로 적합한 A2A 길항제로서 신규 화합물 개발에 대한 관심이 커지고 있다.

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 1) 국제공개특허 WO 2009/156737, "TRIAZOLO [4, 5-D] PYRAMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PURINE RECEPTOR ANTAGONISTS"

[12] (특허문헌 2) 국제공개특허 WO 2017/112917, "Methods of treating cancer"

[13]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[14] 이에 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위해 다각적으로 연구를 수행한 결과, 인간 아데노신 A2A 수용체에 대한 길항 활성을 갖는 신규 화합물이 암 또는 염증성 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는다는 것을 확인하였다.

[15] 따라서, 본 발명의 목적은 아데노신 수용체 길항제로서 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[16] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

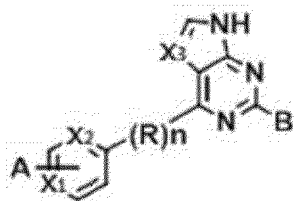
[17]

과제 해결 수단

[18] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[19] <화학식 1>

[20]



[21] 상기 화학식 1에서,

[22] X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 CR^0 또는 N이고, 상기 R^0 은 H 또는 할로젠이며;

[23] A는 H, 할로젠, $R^1(R^2)_m$, CN, OCF_3 , OR^1 , SR^1 , $S(=O)_mR^1$, $C(=O)NR^1R^2$, $O(R^1)_mOR^2$,

R^1OR^2 , R^1OCR^2 , NR^1R^2 , $NR^1C(=O)R^2$, $NR^1S(=O)_mR^2$, $N(R^1)_mOR^2$, C_{3-20}

사이클로알킬, C_{2-30} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이고,

상기 A가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고, 상기 m은 0 내지 3의 정수이며;

[24] A가 복수 개인 경우 2개의 인접하는 치환기는 임의로 결합되어 융합된 고리를 형성할 수 있고;

[25] B는 C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이며;

[26] 상기 R은 각각 독립적으로 CH_2 이고, n은 0 내지 3의 정수이고;

[27] 상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C

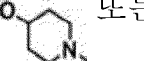
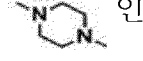
$_{3-20}$ 사이클로알킬, C_{2-20} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14}

헤테로아릴이며;

[28] 여기서, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설폰아미노, CH_2F , CF_3 , C_{2-20} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[29] 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다.

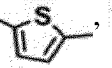
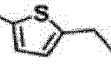
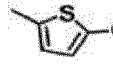
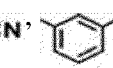
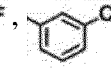
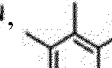
[30] 상기 A는 H, SR^1 , CN, OCF_3 , $S(=O)_2R^1$, $C(=O)NR^1R^2$, OR^1 , $O(R^1)_mOR^2$, ,

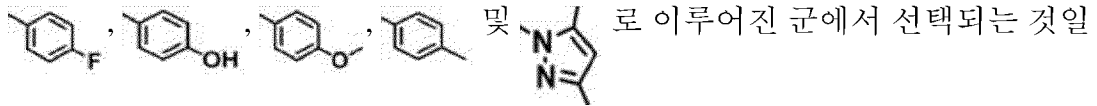
, ,  또는  인 화합물일 수 있다.

[31] 상기 헤테로사이클로알킬은 C_{2-30} 헤테로사이클로알킬이며, 헤테로원자로서 1개 또는 2개의 N 원자를 포함하고, 적어도 하나의 OH 치환기로 치환될 수 있다.

[32] 상기 B가 아릴일 경우 F, CN 및 OR^1 로 이루어진 군에서 적어도 하나의 치환기로 치환될 수 있다.

[33] 상기 헤테로아릴은 C_{2-14} 헤테로아릴이며, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[34] 상기 B는 , , , , , , ,



수 있다.

- [35] 본 발명은 또한, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [36] 상기 약학 조성물은 암 또는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물일 수 있다.
- [37] 상기 암은 폐암, 위암, 고환암, 방광암, 유방암, 자궁/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 생식 세포암, 뼈암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종 및 바이러스 관련 암으로 구성된 군에서 선택되는 것일 수 있다.
- [38] 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 크론스병, 궤양성 결장염, 이식대숙주병, 전신홍반루프스, 독성 쇼크 증후군, 골관절염 및 인슐린 의존성 당뇨병으로 구성된 군에서 선택되는 것일 수 있다.

[39]

발명의 효과

- [40] 본 발명의 신규 화합물은 아데노신 수용체에 대한 길항 활성화에 의해 다양한 암 또는 염증성 질환의 치료, 예방 또는 억제에 유용하며, 특히, 면역 종양(immuno-oncology)의 예방 또는 치료용 약물 개발에 적합하다.

[41]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [42] 이하, 본 발명에 대한 이해를 돕기 위하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.
- [43] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [44] 본원에서 사용된 용어 '할로젠'은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [45] 본원에서 사용된 용어 '알킬'이란, 선형 또는 분지형의 포화된 C_1 내지 C_7 의 탄화수소 라디칼 사슬을 의미한다. 구체적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸 및 헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [46] 본 명세서에 사용되는 용어 '사이클로알킬'은 다른 언급이 없으면 치환 또는 비치환될 수 있는 환상 알킬을 의미하며, 예를 들면 모노- 또는 바이사이클로지방족을 의미할 수 있다. 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸,

사이클로헵테닐, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 2,5-사이클로헥사디에닐, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만트-1-일, 데카하이드로나프틸, 옥소사이클로헥실, 다이옥소사이클로헥실, 싸이오사이클로헥실, 2-옥소비사이클로[2.2.1]헵트-1-일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

[47] 본원에서 사용된 용어 '아릴'은 나프틸, 페난트레닐 등과 같은 융합된 기 뿐만 아니라 페닐, 치환된 페닐 등과 같은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리를 포함한다. 상기 아릴기는 선택적으로 하나 이상의 치환기, 즉 할로겐, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 카르복시, 카바모일, 알킬옥시카보닐, 니트로, 트라이플루오르메틸, 아미노, 사이클로알킬, 시아노, 알킬 S(O)_n (n은 1,2 또는 3임) 또는 싸이올로 치환될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[48] 본 명세서에 사용되는 용어 '헤테로사이클로알킬'은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 환상 알킬을 나타낸다. 모노 헤테로사이클로알킬의 예로는 피페리딘일, 모폴린일, 싸이아모폴린일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 헤테로사이클로알킬이 바이사이클릭 형태일 경우, 적어도 하나의 방향족 화합물을 포함할 수도 있다.

[49] 본원에서 사용된 용어 '헤테로아릴'은 “다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 헤테로아릴의 예로는 퓨릴, 싸이엔일, 싸이아졸릴, 피라졸릴, 아이소싸이아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸일, 피롤릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 1,3,5-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,3,5-싸이아다리아졸릴, 1,2,3-싸이아다리아졸릴, 1,2,4-싸이아다리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라진일, 피리다진일, 1,2,4-트리아진일, 1,2,3-트리아진일, 1,3,5-트리아진일, 신놀린일, 프테리딘일, 퓨린일, 6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘일, 또는 이환으로써 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-3-일, 벤조옥사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조[b]싸이오펜일, 벤즈아이소싸이아졸릴, 벤즈아이소옥사졸일, 벤즈이미다졸릴, 싸이아나프텐일, 아이소싸이아나프텐일, 벤조퓨란일, 아이소벤조퓨란일, 아이소인돌릴, 인돌릴, 인돌리진일, 인다졸릴, 아이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라진일, 퀴옥살린일, 퀴나졸린일, 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 또는 벤즈옥사진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

[50]

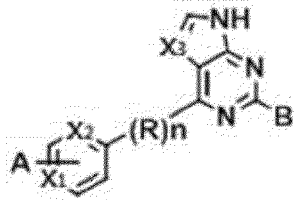
[51] 신규 화합물

[52] 본 발명은 아데노신 수용체, 특히, A2A 수용체에 대하여 길항 활성을 갖는 신규 화합물에 관한 것이다.

[53] 본 발명은 A2A 수용체에 대하여 길항 활성을 갖는 신규 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[54] <화학식 1>

[55]



[56] 상기 화학식 1에서,

[57] X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 CR^0 또는 N이고, 상기 R^0 은 H 또는 할로젠이며;

[58] A는 H, 할로젠, $R^1(R^2)_m$, CN, OCF_3 , OR^1 , SR^1 , $S(=O)_mR^1$, $C(=O)NR^1R^2$, $O(R^1)_mOR^2$, R^1OR^2 , R^1OCR^2 , NR^1R^2 , $NR^1C(=O)R^2$, $NR^1S(=O)_mR^2$, $N(R^1)_mOR^2$, C_{3-20}

사이클로알킬, C_{2-30} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이고, 상기 A가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고, 상기 m은 0 내지 3의 정수이며;

[59] A가 복수 개인 경우 2개의 인접하는 치환기는 임의로 결합되어 융합된 고리를 형성할 수 있고;

[60] B는 C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이며;

[61] 상기 R은 각각 독립적으로 CH_2 이고, n은 0 내지 3의 정수이고;

[62] 상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-20} 사이클로알킬, C_{2-20} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이며;

[63] 여기서, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설폰아미노, CH_2F , CF_3 및 C_{2-20} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[64] 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[65]

[66] 여기서, 상기 화학식 1의 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염; 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 숙신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염; 글리신, 알라닌, 바닐린,

아이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파르트산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염; 또는 암모늄 이온과의 염; 등을 포함할 수 있다.

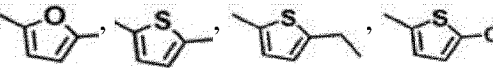
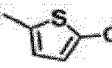
- [67] 본 발명에 있어서, 상기 A는 H, SR^1 , CN, OCF_3 , $S(=O)_2R^1$, $C(=O)NR^1R^2$, OR^1 , $O(R^1)_mOR^2$,  또는  인 화합물 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염이다.

- [68] 상기 헤테로사이클로알킬은 C_{2-30} 헤테로사이클로알킬이며, 헤테로원자로서 1개 또는 2개의 N 원자를 포함할 수 있다.

- [69] 상기 B가 아릴일 경우 F, CN 및 OR^1 로 이루어진 군에서 적어도 하나의 치환기로 치환될 수 있다.

- [70] 상기 헤테로아릴은 C_{2-14} 헤테로아릴이며, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

- [71] 또한, 상기 B는 , , , , , , , , , ,  및  로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있다.

[72]

- [73] 본 발명에 있어서, 상기 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 1) 내지 95)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다:

- [74] 1) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [75] 2) N,N-다이메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;
 [76] 3) 6-(3-(메틸싸이오)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [77] 4) 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [78] 5) 6-(3-시아노페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [79] 6) 6-(N-메틸-3-벤즈아미도)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [80] 7) 6-(3-(메틸설포닐)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [81] 8) 6-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [82] 9) 6-(3-메톡시벤질)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [83] 10) 6-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [84] 11) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [85] 12) 6-(3-아이소프로폭시-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [86] 13) 6-(3-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [87] 14) 6-(3-메톡시-5-시아노페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

- [88] 15) 3-메톡시-N,N-다이메틸-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;
- [89] 16) 6-(3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [90] 17) 6-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [91] 18)
6-(3-아이소프로폭시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린
;
- [92] 19)
6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [93] 20) 6-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [94] 21) 6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)메탄술폰아미드;
- [95] 22) 6-(3-메틸-5-(피롤리딘-1-일설포닐)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [96] 23) 6-(2,6-다이메톡시피리딘-4-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [97] 24) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
- [98] 25) 6-(3-(메틸싸이오)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
- [99] 26) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
- [100] 27) 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [101] 28) (R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [102] 29) 6-(3-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [103] 30) 6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [104] 31) 6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [105] 32)
(R)-6-(3-메톡시-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [106] 33)
(R)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-9H-퓨린;
- [107] 34)
(R)-6-(3-메틸-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [108] 35) (R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
- [109] 36) N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;
- [110] 37) 6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [111] 38) 6-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [112] 39) 6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [113] 40) 6-(3-메톡시-5-(피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [114] 41) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [115] 42)

- (R)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [116] 43)
- (S)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [117] 44)
- (S)-6-(3-(3-에톡시피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [118] 45)
- (S)-6-(3-(3-아이소프로폭시피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [119] 46)
- (R)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [120] 47)
- (S)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [121] 48)
- 6-(3-(3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [122] 49)
- 6-(3-메톡시-5-(3-메틸피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [123] 50)
- 6-(3-(3,3-다이메틸피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [124] 51)
- 6-(3-메톡시-5-피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [125] 52)
- 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [126] 53)
- 6-(3-메톡시-5-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [127] 54)
- 6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [128] 55)
- 6-(3-메톡시-5-(3-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [129] 56)
- 6-(3-(아이소인돌린-2-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [130] 57)
- 1-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린;
 [131] 58)
- 6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘;
 [132] 59)
- N-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-아민;
 [133] 60)
- 6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
 [134] 61)

- 6-(2-플루오로-3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [135] 62)
6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [136] 63)
6-(3-아이소프로필-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
;
- [137] 64)
6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [138] 65)
6-(3-아이소프로폭시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [139] 66) 6-(7-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- [140] 67) N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드;
- [141] 68) N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아크릴아미드;
- [142] 69) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린;
- [143] 70) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3-플루오로페닐)-9H-퓨린;
- [144] 71) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3-시아노페닐)-9H-퓨린;
- [145] 72) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-플루오로페닐)-9H-퓨린;
- [146] 73) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시페닐)-9H-퓨린;
- [147] 74) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-메톡시페닐)-9H-퓨린;
- [148] 75) 6-(3-메톡시페닐)-2-(p-톨릴)-9H-퓨린;
- [149] 76) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-에틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
- [150] 77) 5-(6-(3,5-다이메톡시페닐)-9H-퓨린-2-일)싸이오펜-2-카보니트릴;
- [151] 78) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
- [152] 79) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(3-플루오로페닐)-9H-퓨린;
- [153] 80)
6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린;
- [154] 81) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
- [155] 82) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(m-톨릴)-9H-퓨린;
- [156] 83) 3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)벤조니트릴;
- [157] 84)
3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)-2-메틸벤조니트릴;
;

- [158] 85) 4-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)페놀;
 [159] 86) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(4-메톡시페닐)-9H-퓨린;
 [160] 87) 6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
 [161] 88) 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [162] 89)
 4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [163] 90) 4-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [164] 91) 4-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [165] 92)
 4-(3-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [166] 93)
 4-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 [167] 94) 4-(3,5-다이메톡시)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 및
 [168] 95)
 (R)-4-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘.

[169]

[170] 약학 조성물

[171] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 아데노신 수용체, 특히, A2A 수용체에 대한 길항 활성을 나타내어 암 세포의 면역 인식 및 파괴를 증가시키는데 사용하기 위한 것이며, 암의 예방 및/또는 치료, 염증성 질환의 예방 및/또는 치료용으로 적합하다.

[172] 이때 상기 암은 폐암, 위암, 고환암, 방광암, 유방암, 자궁/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 생식 세포암, 뼈암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종 및 바이러스 관련 암으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 상기 암은 전이성 암, 불응성 암, 또는 재발성 암일 수 있다.

[173] 또한, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 크론스병, 궤양성 결장염, 이식대숙주병, 전신홍반루푸스, 독성 쇼크 증후군, 골관절염 및 인슐린 의존성 당뇨병으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[174] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. "함께 투여" 또는 "조합 치료"는 본 발명의 약학 조성물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 함께 투여되는 경우, 이러한 성분들은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각 성분은 별도로 투여될 수 있으나, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 근접한 시간으로

투여될 수 있다.

- [175] 예컨대, 본 발명의 약학 조성물과 함께 투여 될 수 있는 치료제로는, 면역 체계를 자극하는 치료제, 예를 들어, PD-1(Programmed cell death protein 1) 길항제, PD-L1(programmed death-ligand 1) 길항제, CTLA-4(cytotoxic T-cell antigen-4) 길항제, LAG-3(Lymphocyte-activation gene 3) 길항제, GITR(Glucocorticoid-induced TNF receptor) 길항제, 및/또는 항-CD39 항체, 항-CD73 항체, 항-A2AR 항체를 투여하는 것을 포함한다. 또한, 세포신호전달 억제제(cell signal transduction inhibitors), 유사분열 저해제(mitosis inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 항생제(antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 토포이소머라아제 저해제(topoisomerase inhibitors), 면역조절제(immunoregulatory agent), 생물학적 반응조절제(biological reaction modifiers), 항호르몬제(antihormonal agents), 항안드로겐제(antiandrogen), 세포 분화/증식/생존 저해제(cell differentiation/proliferation/survival inhibitors), 세포자살 저해제(apoptosis inhibitors), 염증 저해제(inflammation inhibitors) 및 P-당단백 저해제(P-glycoprotein inhibitors)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [176] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있는데, 일반적으로 몸무게가 70kg인 성인환자를 기준으로 할 때 0.01~1,000 mg/일이 바람직하며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수 있다.
- [177] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하고, 여기에 통상의 무독성 약제학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 및 부형제 등을 첨가하여 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구투여용 제제 또는 비경구투여용 제제로 제제화할 수 있다.
- [178] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 부형제로는 감미제, 결합제, 용해제, 용해보조제, 습윤제, 유화제, 등장화제, 흡착제, 붕해제, 산화방지제, 방부제, 활탁제, 충전제, 방향제 등이 포함될 수 있다. 예를 들면 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로오스, 글라이신, 실리카, 탈크, 스테아린산, 스테린, 마그네슘 스테아린산염, 마그네슘 알루미늄 규산염, 녹말, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 알지닌산, 소듐 알진산염, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복실메틸셀룰로오스, 아가, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼슘, 오렌지 엷센스, 딸기 엷센스, 바닐라 향 등을 들 수 있다.
- [179] 사용 가능한 주사용 담체의 예로는 증류수, 식염수, 포도당 용액, 유사-포도당 용액, 알코올류, 글리콜에테르(예, polyethylene glycol 400), 오일, 지방산, 지방산

에스테르, 글리세리드, 계면활성제, 현탁화제, 에멀전화제 등을 들 수 있다.

[180]

발명의 실시를 위한 형태

[181]

이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변경 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

[182]

[183] 제조예 1: 2,6-다이클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 합성

[184]

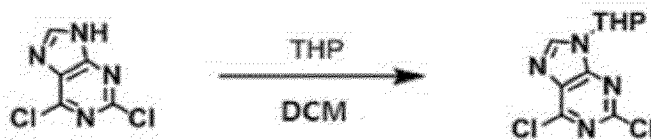
A2AR(A2A 수용체) 길항제를 제조하는데 사용하기 위한
중간체(intermediate)를 합성하였다.

[185]

[186]

<반응식 1>

[187]



[188]

[189] 2,6-다이클로로-9H-퓨린(5 g, 26.46 mmol)을 다이클로로메탄(DCM, 100 mL)에 용해한 후, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(600 mg, 2.38 mmol)과 3,4-다이하이드로-2H-피란 (THP, 3.3 mL, 34.40 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 12시간 교반 후 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2,6-다이클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(6.7 g, 93%)을 수득하였다.

[190]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 5.79-5.74 (dd, 1H), 4.21-4.17 (dd, 1H), 3.83-3.74 (td, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 4H).

[191]

MS (ESI⁺): m/z 274 [M+H]⁺.

[192]

[193] 실시예 1: 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[194]

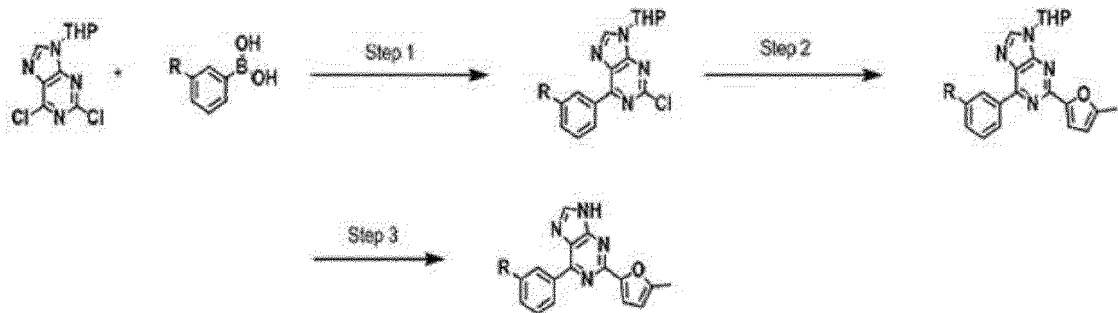
A2AR 길항제로서, 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸피란-2-일)-9H-퓨린의 제조하였다.

[195]

[196]

<반응식 2>

[197]

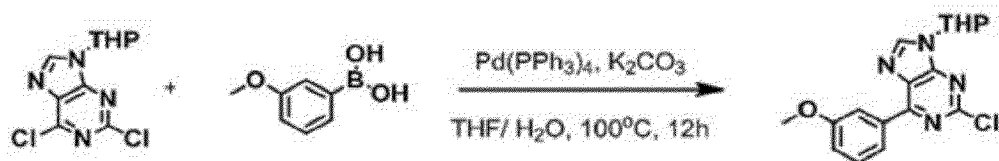


[198]

[199] (Step 1) 2-클로로-6-(3-메톡시페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[200] <반응식 2-1>

[201]



[202] 제조예 1에서 합성된

2,6-다이클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (273 mg, 1.00 mmol)과 3-메톡시페닐 보론산 (182 mg, 1.20 mmol), 탄산칼륨 (K₂CO₃, 207 mg, 1.50 mmol), 테트라하이드로퓨란/물 (THF/H₂O, 3mL/1mL) 혼합용액을 밀봉관에 넣고 가스 제거(degassing) 하였다. Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.03 mmol)을 첨가한 후 100°C에서 12시간 교반 하였다. 실온으로 식힌 후, 셀라이트에서 여과하여 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-클로로-6-(3-메톡시페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(252 mg, 73%)을 수득하였다.

[203] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44-8.41 (d, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 7.49-7.44 (t, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.85-5.81 (dd, 1H), 4.22-4.17 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.77 (td, 1H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.84-1.70 (m, 3H).

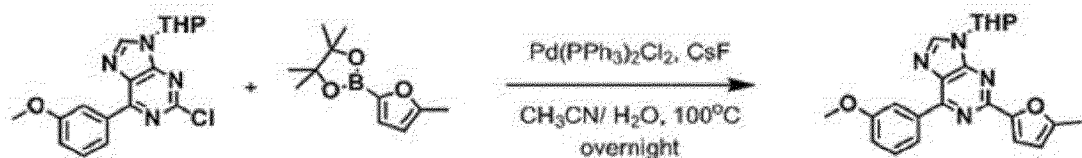
[204] MS (ESI⁺): m/z 345 [M+H]⁺.

[205]

[206] (Step 2) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[207] <반응식 2-2>

[208]



[209]

[210] 상기 (Step 1)에서 합성한

2-클로로-6-(3-메톡시페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (100 mg, 0.29 mmol), 5-메틸퓨란-2-보론산 피나콜에스터 (0.2 mL, 0.87 mmol), 불화세슘 (88 mg, 0.58 mmol), 아세토니트릴/물 (3mL/1mL) 혼합용액을 밀봉관에 넣고 degassing 하였다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0.03 mmol)을 첨가한 후 100°C에서 12시간 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 셀라이트에서 여과하여 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (131 mg, Quant.)을 수득하였다.

[211]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.47 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.51-7.45 (t, 1H), 7.36-7.35 (d, 1H), 7.10-7.07 (dd, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.98-5.95 (d, 1H), 4.21-4.18 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.82 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.11-1.56 (m, 6H).

[212]

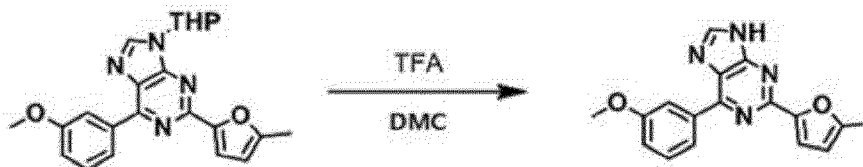
MS (ESI⁺): m/z 391 [M+H]⁺.

[213]

[214] (Step 3) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[215] <반응식 2-3>

[216]



[217]

[218] 상기 (Step 2)에서 합성된

6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (113 mg, 0.29 mmol)을 다이클로로메탄(DCM)에 용해하였다. 트리플루오로아세트산 (TFA, 2.9 mL, 0.1M)을 첨가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 과포화된 탄산수소 나트륨 수용액과 클로로포름:아이소프로판올 = 4:1 혼합용액을 사용하여 추출하고 분리된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트로 결정화하여, 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린(53 mg, 60%)을 수득하였다.

[219]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.56 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H),

7.56-7.50 (t, 1H), 7.27-7.26 (d, 1H), 7.18-7.15 (dd, 1H), 6.34-6.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

[220] MS (ESI⁺): m/z 307.1 [M+H]⁺.

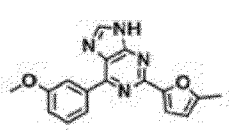
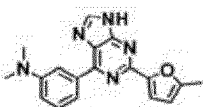
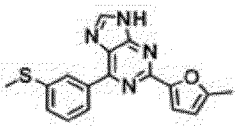
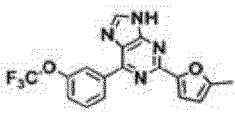
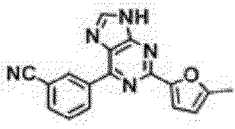
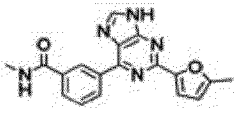
[221]

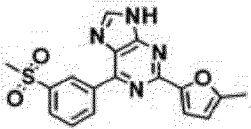
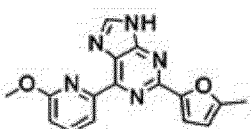
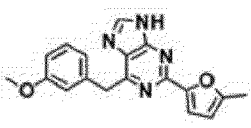
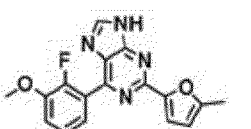
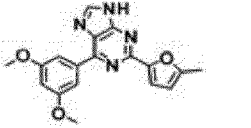
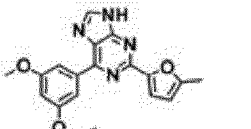
[222] 실시예 2 내지 실시예 23

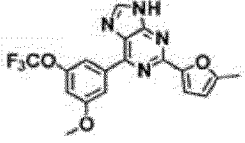
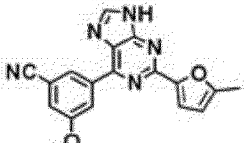
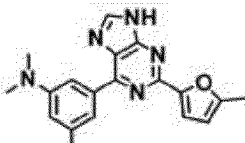
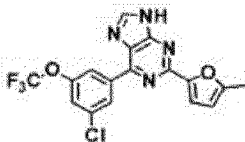
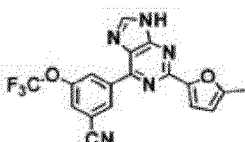
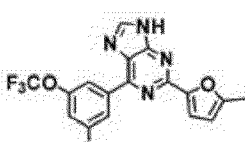
[223] 실시예 1와 동일한 방법으로 실시하되, 상기 실시예 1의 (Step 1)에서 3-메톡시페닐 보론산 대신 다양한 보론산 / 보론산 피나콜에스터 유도체를 사용하여, 표 1에 나타낸 실시예 2 내지 23의 화합물을 제조하였다.

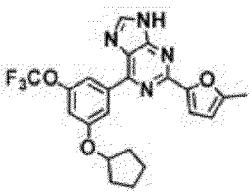
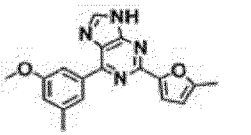
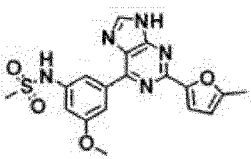
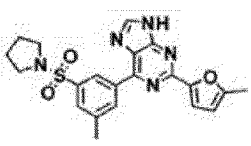
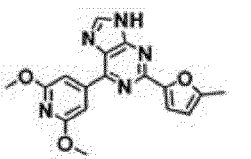
[224]

[225] [표1]

실 시 예	구조식	화합물명	분석 데이터
1		6-(3-메톡시페닐)- 2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, 1H), 7.56-7.50 (t, 1H), 7.27-7.26 (d, 1H), 7.18-7.15 (dd, 1H), 6.34-6.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI $^+$): m/z 307.1 [M+H] $^+$.
2		N,N-다이메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린-6-일) 아닐린	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.43-7.38 (t, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 6.34-6.32 (d, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI $^+$): m/z 320.2 [M+H] $^+$.
3		6-(3-(메틸싸이오) 페닐)-2-(5-메틸퓨 란-2-일)- 9H-퓨린	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (t, 1H), 7.48-7.45 (d, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 6.33-6.32 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).MS (ESI $^+$): m/z 323.1 [M+H] $^+$.
4		6-(3-(트리플루오 로메톡시)페닐)-2- (5-메틸퓨란-2-일)- 9H-퓨린	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.80-7.75 (t, 1H), 7.61-7.59 (d, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 6.35-6.34 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI $^+$): m/z 361.2 [M+H] $^+$.
5		6-(3-시아노페닐)- 2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.19-9.17 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08-8.04 (d, 1H), 7.88-7.82 (t, 1H), 7.35-7.34 (d, 1H), 6.35-6.34 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI $^+$): m/z 302.1 [M+H] $^+$.
6		6-(N-메틸-3-벤즈 아미도)-2-(5-메틸 퓨란-2-일)-9H-퓨	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8

		린	Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 302.1 [M+H] ⁺ .
7		6-(3-(메틸설포닐)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (s, 1H), 9.21-9.19 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, 1H), 7.95-7.90 (t, 1H), 7.30-7.29 (d, 1H), 6.36-6.35 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 355.1 [M+H] ⁺ .
8		6-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.11 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 8.04-7.98 (t, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 6.34-6.32 (dd, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 308.1 [M+H] ⁺ .
9		6-(3-메톡시벤질)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.21-7.15 (t, 1H), 7.10-7.09 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95-6.92 (d, 1H), 6.78-6.74 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 321.1 [M+H] ⁺ .
10		6-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.16-7.15 (d, 1H), 6.32-6.30 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 325.1 [M+H] ⁺ .
11		6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.27-7.26 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.34-6.33 (d, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 337.2 [M+H] ⁺ .
12		6-(3-아이소프로폭시-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.86 (s, 3H),

			2.42 (s, 3H), 1.35-1.33 (d, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 365.2 [M+H] ⁺ .
13		6-(3-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 391 [M+H] ⁺ .
14		6-(3-메톡시-5-시아노페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 332 [M+H] ⁺ .
15		3-메톡시-N,N-다이메틸-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.45-6.44 (t, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 350.2 [M+H] ⁺ .
16		6-(3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 6.35-6.34 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 395.0 [M+H] ⁺ .
17		6-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40-7.39 (d, 1H), 6.36-6.35 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 386.1 [M+H] ⁺ .
18		6-(3-아이소프로폭시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.37-1.35 (d, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 419.1 [M+H] ⁺ .

19		6-(3-(사이클로펜 틸옥시)-5-(트리플 루오로메톡시)페 닐)-2-(5-메틸퓨란- 2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.34-6.33 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.72-1.65 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 445.1 [M+H] ⁺ .
20		6-(3-메톡시-5-메 틸페닐)-2-(5-메틸 퓨란-2-일)-9H-퓨 린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40-8.35 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (d, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 321.1 [M+H] ⁺ .
21		6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)- 9H-퓨린-6-일)페 닐)메탄술폰아미 드	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.33 (brs, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 400 [M+H] ⁺ .
22		6-(3-메틸-5-(피롤 리딘-1-일설포닐) 페닐)-2-(5-메틸퓨 란2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 6.36-6.35 (d, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (m, 4H).MS (ESI ⁺): m/z 424.1 [M+H] ⁺ .
23		6-(2,6-다이메톡시 피리딘-4-일)-2-(5- 메틸퓨란-2-일)-9 H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.27-7.26 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 338.1 [M+H] ⁺ .

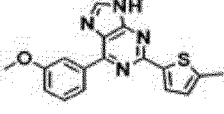
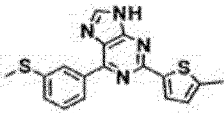
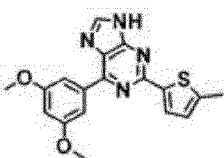
[226]

[227] 실시예 24 내지 실시예 26

[228] 실시예 1와 동일한 방법으로 실시하되, 상기 실시예 1의 (Step 2)에서 5-메틸퓨란-2-보론산 피나콜에스터 대신 5-메틸싸이오펜-2-보론산 피나콜에스터를 사용하여 하기 표 2에 나타난 실시예 24 내지 26의 화합물을 수득하였다.

[229]

[230] [표2]

실시예	구조식	화합물명	분석 데이터
24		6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.56-7.50 (t, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 323.1 [M+H] ⁺ .
25		6-(3-(메틸싸이오펜-2-일)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.59-7.54 (t, 1H), 7.49-7.46 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 339.1 [M+H] ⁺ .
26		6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.12 (brs, 2H), 7.82-7.80 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 6.73-6.72 (d, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.52 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 353.1 [M+H] ⁺ .

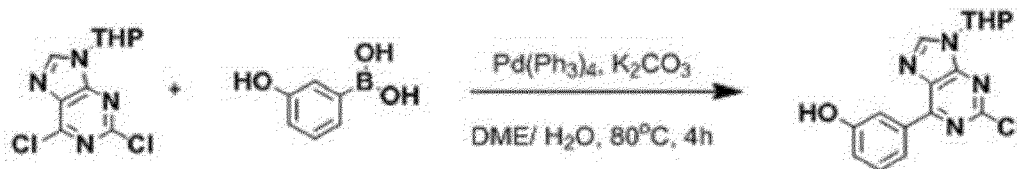
[231]

[232] 실시예 27: 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[233] (Step 1) 3-(2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀의 제조

[234] <반응식 3-1>

[235]



[236]

[237] 실시예 1의 (Step 1)과 동일하게 실시하되, 3-메톡시페닐 보론산 대신 3-하이드록시페닐 보론산을 사용하여, 3-(2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀을 수득하였다.

[238] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.33 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.75-1.70 (m, 3H).

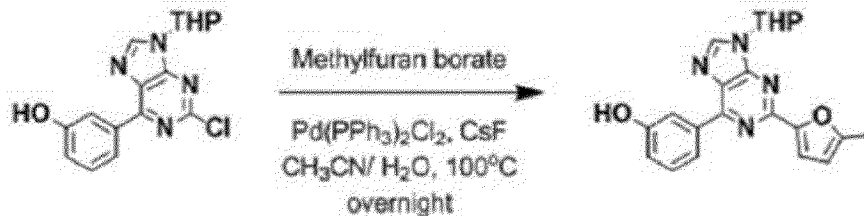
[239] MS (ESI⁺): m/z 331 [M+H]⁺.

[240]

[241] (Step 2) 3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀의 제조

[242] <반응식 3-2>

[243]



[244] 상기 (Step 1)에서 수득한

3-(2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀을 이용하여, 실시예 1의 (Step 2)와 동일한 방법으로 실시하여, 3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀(702 mg, 98%)을 수득하였다.

[245] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37-8.35 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.47 (brs, 1H, OH), 6.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H).

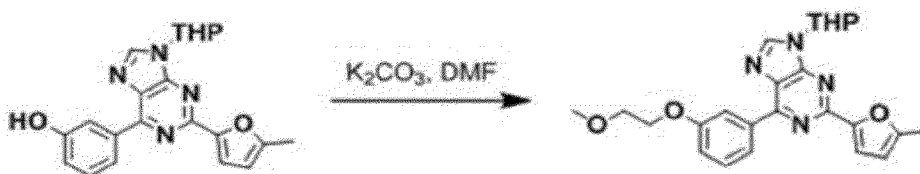
[246] MS (ESI⁺): m/z 377 [M+H]⁺.

[247]

[248] (Step 3) 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[249] <반응식 3-3>

[250]



[251] 상기 (Step 2)에서 수득한

3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페놀 (100 mg, 0.266 mmol)을 N, N-다이메틸포름아미드 (DMF, 3 mL)에 녹인 후, 2-브로모에틸 메틸 에테르 (30 μL, 0.318 mmol), 탄산 칼륨 (K₂CO₃, 110 mg, 0.798 mmol)을 가하고 80°C에서 16시간 교반하였다. 0°C에서 얼음물을 가하여 생성된 고체를 여과하여, 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (74 mg, 64%)을 수득하였다

[252] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H),

7.49 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 2H).

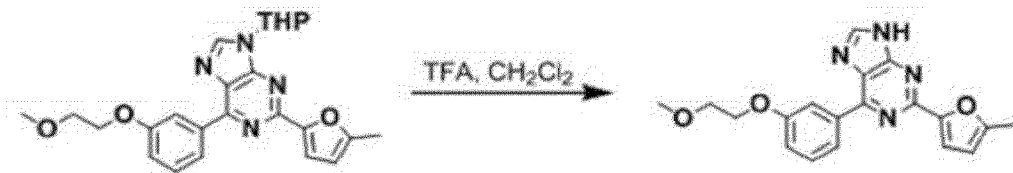
[253] MS (ESI⁺): m/z 435 [M+H]⁺.

[254]

[255] (Step 4) 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[256] <반응식 3-4>

[257]



[258] 상기 (Step 3)에서 수득한,

6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린을 이용하여, 실시예 1의 (Step 3)과 같은 방법으로 실시하여, 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린 (42 mg, 74%)을 수득하였다

[259] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[260] MS (ESI⁺): m/z 351 [M+H]⁺.

[261]

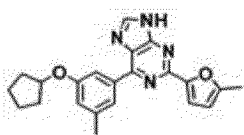
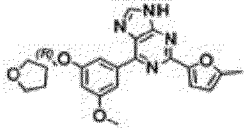
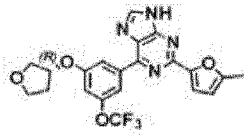
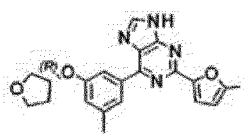
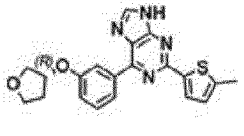
[262] 실시예 28 내지 실시예 35

[263] 실시예 27과 동일하게 실시하되, 실시예 27의 (Step 3)에서 2-브로모에틸 메틸 에테르 대신 다양한 토실레이트 유도체를 사용하여, 하기 표 3에 나타난 실시예 28 내지 35의 화합물을 수득하였다.

[264]

[265] [표3]

실시예	구조식	화합물명	분석 데이터
27		6-(3-(2-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 351 [M+H] ⁺
28		(R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H). MS (ESI ⁺): m/z 363 [M+H] ⁺ .
29		6-(3-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H). MS (ESI ⁺): m/z 390 [M+H] ⁺ .
30		6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 5H). MS (ESI ⁺): m/z 391 [M+H] ⁺ .

31		6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.29-8.26 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 375.2 [M+H] ⁺ .
32		(R)-6-(3-메톡시-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.54 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.28-7.27 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.34-6.33 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H).MS (ESI ⁺): m/z 393.2 [M+H] ⁺ .
33		(R)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H).MS (ESI ⁺): m/z 446.1 [M+H] ⁺ .
34		(R)-6-(3-메틸-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.53 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.27-7.26 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H).MS (ESI ⁺): m/z 377.2 [M+H] ⁺ .
35		(R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.82-7.80 (d, 1H), 7.56-7.51 (t, 1H), 7.17-7.14 (dd, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.01-3.77 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H).MS (ESI ⁺): m/z 379.1 [M+H] ⁺ .

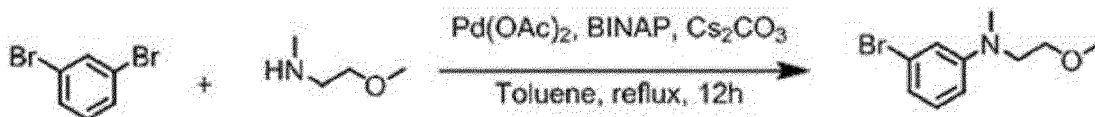
[266]

[267] 실시예 36: N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린의 제조

[268] (Step 1) 3-브로모-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아닐린의 제조

[269] <반응식 4-1>

[270]



[271] 1,3-다이브로모벤젠 (2 mL, 16.61 mmol)을 톨루엔 (20 mL)에 용해한 후, N-(2-메톡시에틸)메틸아민 (2.1 mL, 19.93 mmol), Pd(OAc)₂ (37 mg, 0.16 mmol), BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, 310 mg, 0.03 mmol), 탄산세슘 (Cs₂CO₃, 13.5 g, 41.54 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 12시간 환류 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 에틸 아세테이트와 물로 여러 번 추출하였다. 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.39 g, 59%)을 수득하였다.

[272] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.03 (t, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.64-6.61 (dd, 1H), 3.59-3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

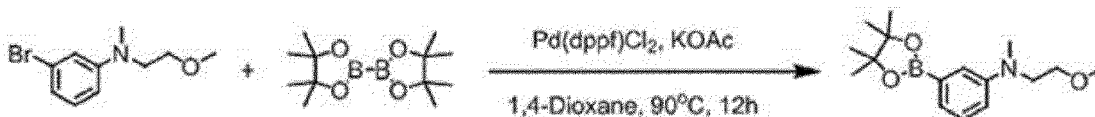
[273] MS (ESI⁺): m/z 245 [M+H]⁺.

[274]

[275] (Step 2) N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)아닐린의 제조

[276] <반응식 4-2>

[277]



[278] 상기 (Step 1)에서 합성한 3-브로모-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아닐린 (2.39 g, 9.789 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론 (3.73 g, 14.684 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 0.489 mmol), 아세트산칼륨 (2.88 g, 29.36 mmol)을 1,4-다이옥산 (39 mL)에 용해한다. 반응액을 90°C에서 12시간 교반 하였다. 실온으로 식힌 후, 셀라이트에서 여과하여 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.37 g, 83%)을 수득하였다.

[279] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.90-6.87 (dd, 1H), 3.62-3.58 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.38 (s, 12H).

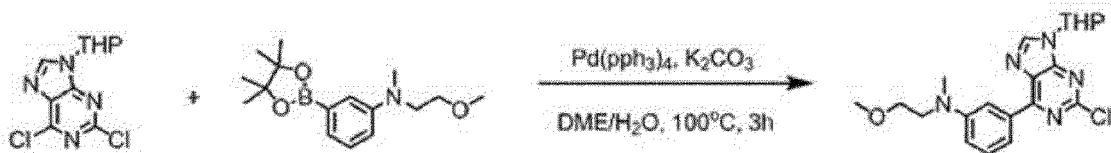
[280] MS (ESI⁺): m/z 292 [M+H]⁺.

[281]

[282] (Step 3) 3-(2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아닐린의 제조

[283] <반응식 4-3>

[284]



[285] 실시예 1의 (Step 1)과 동일하게 실시하되, 3-메톡시페닐 보론산 대신 N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보란-2-일)아닐린을 사용하여

3-(2-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아닐린 (331 mg, 82%)을 수득하였다.

[286] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36-8.32 (m, 1H), 8.20-8.18 (t, 1H), 8.14-8.12 (d, 1H), 7.45-7.40 (t, 1H), 6.97-6.93 (dd, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.84-3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 3H).

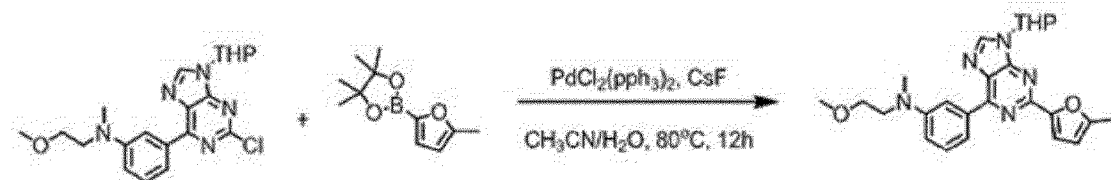
[287] MS (ESI⁺): m/z 402 [M+H]⁺.

[288]

[289] (Step 4) N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린의 제조

[290] <반응식 4-4>

[291]



[292] 실시예 1의 (Step 2)와 동일한 방법으로 실시하여, N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린 (63 mg, 57%)을 수득하였다.

[293] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27-8.24 (m, 2H), 8.19-8.16 (dd, 1H), 7.44-7.39 (t, 1H), 7.34-7.33 (dd, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.21-6.19 (dd, 1H), 5.99-5.96 (d, 1H), 4.21-4.17 (d, 1H), 3.90-3.82 (t, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.21-1.95 (m, 3H), 1.95-1.65 (m, 3H).

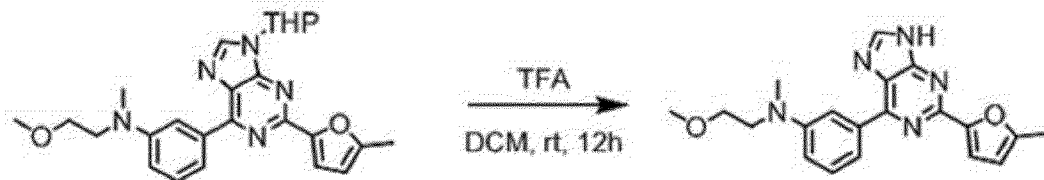
[294] MS (ESI⁺): m/z 448 [M+H]⁺.

[295]

[296] (Step 5) N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린의 제조

[297] <반응식 4-5>

[298]



[299] 실시예 1의 (Step 3)과 동일한 방법으로 실시하여,
N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린 (26 mg, 52%)을 수득하였다

[300] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.96-6.92 (dd, 1H), 6.35-6.33 (dd, 1H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[301] MS (ESI $^+$): m/z 364.1 [M+H] $^+$.

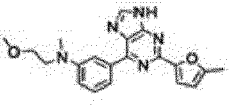
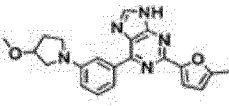
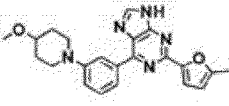
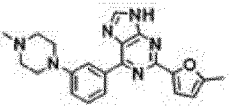
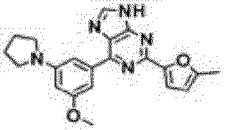
[302]

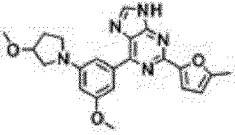
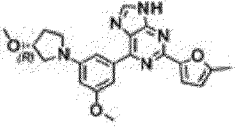
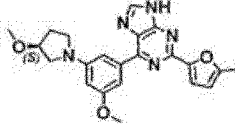
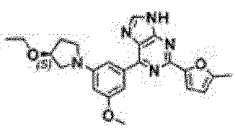
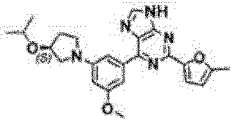
[303] 실시예 37 내지 실시예 66

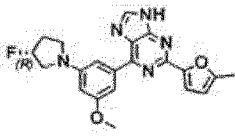
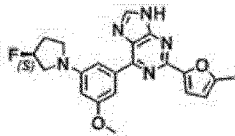
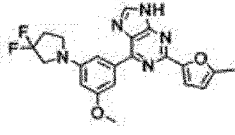
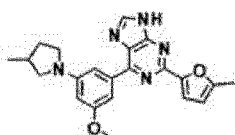
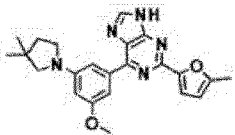
[304] 실시예 36의 (Step 1)에서 N-(2-메톡시에틸)메틸아민 대신 다양한 아민 유도체를 사용하여, 같은 방법으로 하기 표4에 나타낸 실시예 37 내지 66의 화합물을 수득하였다.

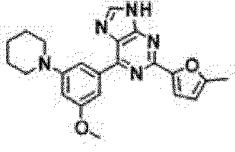
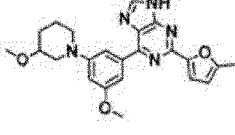
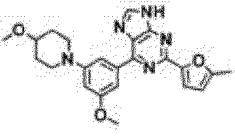
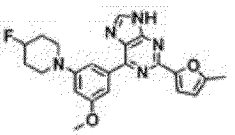
[305]

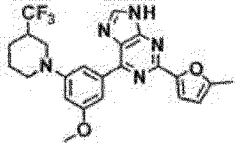
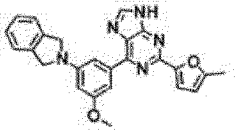
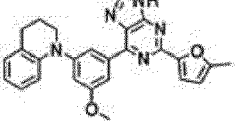
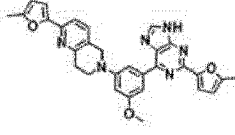
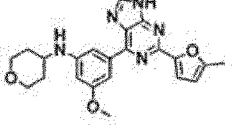
[306] [표4]

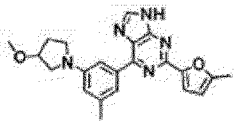
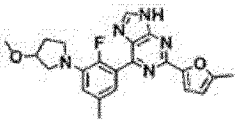
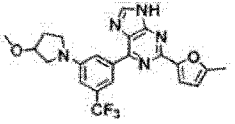
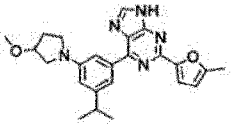
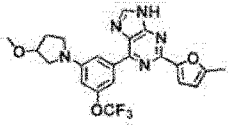
실시 예	구조식	화합물명	분석 데이터
36		N-(2-메톡시에틸)- N-메틸-3-(2-(5-메 틸퓨란-2-일)-9H- 퓨린-6-일)아닐린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.96-6.92 (dd, 1H), 6.35-6.33 (dd, 1H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 364.1 [M+H] ⁺ .
37		6-(3-(3-메톡시피 롤리딘-1-일)페닐)- 2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.41-7.34 (t, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.76-6.74 (d, 1H), 6.33-6.32 (d, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (m, 2H). MS (ESI ⁺): m/z 376.2 [M+H] ⁺ .
38		6-(3-(4-메톡시피 페리딘-1-일)페닐)- 2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 2H), 8.25 (brs, 1H), 7.45-7.40 (t, 1H), 7.25-7.24 (d, 1H), 7.19-7.15 (dd, 1H), 6.34-6.32 (d, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H). MS (ESI ⁺): m/z 390.2 [M+H] ⁺ .
39		6-(3-(4-메틸피페 라진-1-일)페닐)-2- (5-메틸퓨란-2-일)- 9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (m, 2H), 8.25 (brs, 1H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 375.2 [M+H] ⁺ .
40		6-(3-메톡시-5-(피 롤리딘-1-일)페닐)- 2-(5-메틸퓨란-2- 일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.48 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.33-6.26 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.99-1.91 (m,

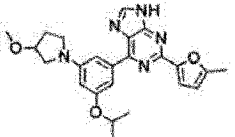
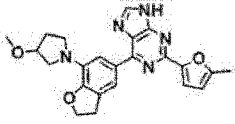
			4H).MS (ESI ⁺): m/z 376.2 [M+H] ⁺ .
41		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.48 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80-7.74 (d, 2H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.33-6.32 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.13-4.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 406.2 [M+H] ⁺ .
42		(R)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88-7.78 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.33-6.28 (d, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 406.2 [M+H] ⁺ .
43		(S)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.65-13.45 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81-7.75 (d, 2H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 406.2 [M+H] ⁺ .
44		(S)-6-(3-(3-에톡시페닐)-5-메톡시-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.33-6.32 (dd, 1H), 6.28-6.26 (t, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.15-1.10 (t, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 420.2 [M+H] ⁺ .
45		(S)-6-(3-(3-아이소프로폭시페닐)-5-메톡시-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.59-3.52

			(m, 1H), 3.45-3.21 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.14-1.10 (t, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 434.2 [M+H] ⁺ .
46		(R)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.54-13.32 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.84-7.81 (d, 2H), 7.26-7.25 (d, 1H), 6.34-6.31 (d, 2H), 5.59-5.41 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 394.2 [M+H] ⁺ .
47		(S)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.83-7.78 (d, 2H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 5.59-5.41 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 394.2 [M+H] ⁺ .
48		6-(3-(3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27-7.26 (d, 1H), 6.77-6.76 (t, 1H), 6.34-6.32 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.43 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H).MS (ESI ⁺): m/z 426.2 [M+H] ⁺ .
49		6-(3-메톡시-5-(3-메틸피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.45-13.42 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82-7.72 (d, 2H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 6.24-6.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.10 (d, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 390.2 [M+H] ⁺ .
50		6-(3-(3,3-다이메틸피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.52-13.44 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79-7.71 (d, 2H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H),

		H-퓨린	3.84 (s, 3H), 3.46-3.41 (t, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.15 (s, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 404.2 [M+H] ⁺ .
51		6-(3-메톡시-5-피페리딘-1-일페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 390 [M+H] ⁺ .
52		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.68-6.66 (t, 1H), 6.33-6.32 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78-3.73 (dd, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H).MS (ESI ⁺): m/z 420.2 [M+H] ⁺ .
53		6-(3-메톡시-5-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.62-13.33 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.69-6.67 (t, 1H), 6.33-6.32 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 420.2 [M+H] ⁺ .
54		6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 6.72-6.71 (t, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 4.99-4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 408.2 [M+H] ⁺ .

55		6-(3-메톡시-5-(3-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 6.72-6.70 (t, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 3.94-3.91 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.81-1.46 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 458.2 [M+H] ⁺ .
56		6-(3-(아이소인돌린-2-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (d, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 6.35-6.34 (m, 1H), 4.74 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 424.2 [M+H] ⁺ .
57		1-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 438 [M+H] ⁺ .
58		6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74-7.71 (d, 1H), 7.54-7.51 (d, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.76 (t, 2H), 3.10-3.06 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 519.2 [M+H] ⁺ .
59		N-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-아	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22-7.21 (d, 1H), 6.37-6.36 (t, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.83-5.80 (d, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.80-3.45 (m, 3H),

		민	2.42 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 406.2 [M+H] ⁺ .
60		6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.46 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, 2H), 7.25-7.24 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.33-6.32 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 390.2 [M+H] ⁺ .
61		6-(2-플루오로-3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 408 [M+H] ⁺ .
62		6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.67 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45-8.38 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 444.2 [M+H] ⁺ .
63		6-(3-아이소프로필-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.06-7.99 (d, 2H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.30-1.28 (d, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 418.2 [M+H] ⁺ .
64		6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.59 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26-7.25 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.34-6.33 (t, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.58-3.30 (m, 7H), 2.42 (s, 3H),

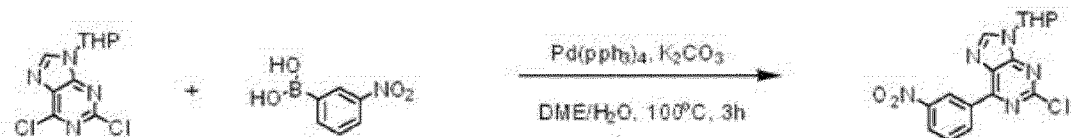
		린	2.14-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 460.2 [M+H] ⁺ .
65		6-(3-아이소프로폭시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.46 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.51-3.33 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 2H). 1.34-1.23 (m, 6H)MS (ESI ⁺): m/z 434.2 [M+H] ⁺ .
66		6-(7-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.60 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 418 [M+H] ⁺ .

[307]

[308] 실시예 67: N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드의 제조[309] (Step 1) 2-클로로-6-(3-니트로페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[310] <반응식 5-1>

[311]



[312] 실시예 1의 (Step 1)에서 3-메톡시페닐 보론산 대신 3-니트로페닐보로닉산을 사용하여 2-클로로-6-(3-니트로페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (156 mg, 22%)을 수득하였다.

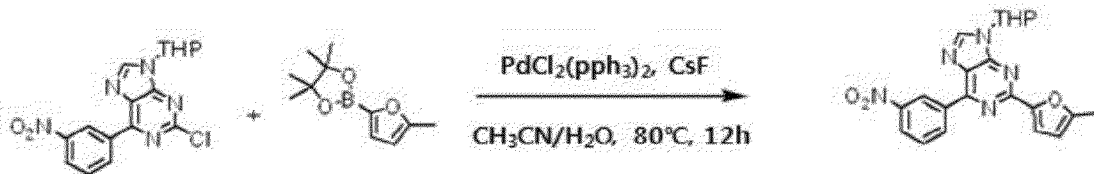
[313] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H).[314] MS (ESI⁺): m/z 360 [M+H]⁺.

[315]

[316] (Step 2) 2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-니트로페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[317] <반응식 5-2>

[318]



[319] 실시예 1의 (Step 2) 와 같은 방법으로

2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-니트로페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (160 mg, 95%)을 수득하였다.

[320] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H).

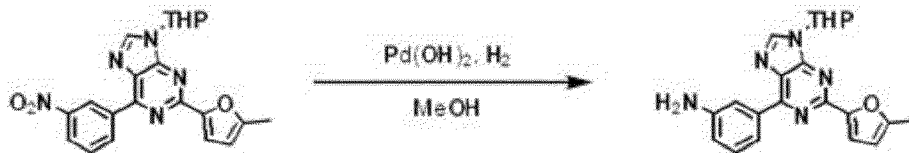
[321] MS (ESI $^+$): m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[322]

[323] (Step 3) 2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-아미노페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[324] <반응식 5-3>

[325]



[326] 2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-니트로페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (160 mg, 0.40 mmol) 을 메탄올 (5 ml)에 녹이고 수산화팔라듐 (32 mg)을 가하여 수소 압력하에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 농축 후 컬럼 정제하여 2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-아미노페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (80 mg, 54%)을 수득하였다.

[327] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.86-1.65 (m, 3H).

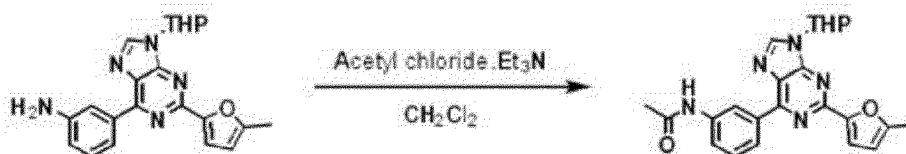
[328] MS (ESI $^+$): m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[329]

[330] (Step 4) N-(3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)아세트아미드의 제조

[331] <반응식 5-4>

[332]



[333] 2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-아미노페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (50 mg, 0.13 mmol) 을 다이클로로메탄 (5 ml)에 녹이고 아세틸클로라이드 (10 μ l, 0.15 mmol), 트리에틸아민 (28 μ l, 0.20 mmol) 을 가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 감압 농축 후 컬럼 정제하여 N-(3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)아세트아미드 (37 mg, 67%)을 수득하였다.

[334] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.019 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.86-1.65 (m, 3H).

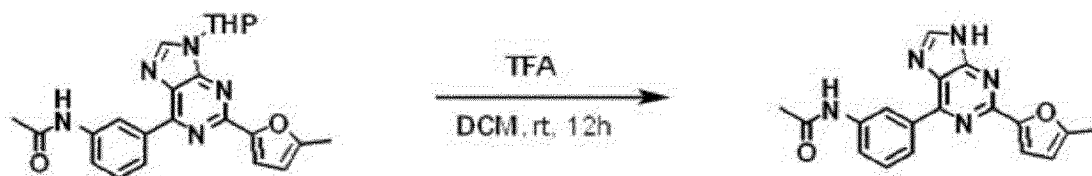
[335] MS (ESI⁺): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[336]

[337] (Step 5) N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드의 제조

[338] <반응식 5-5>

[339]



[340] 실시예 1의 (Step 3)와 같은 방법으로 N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드 (15 mg, 51%)을 수득하였다

[341] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[342] MS (ESI⁺): m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[343]

[344] 실시예 68:

[345] 실시예 67의 (Step 4)에서 아세틸클로라이드 대신 아크릴로일클로라이드를 사용하여, 실시예 67과 같은 방법으로 하기 표 5에 나타난 실시예 68의 화합물을 수득하였다.

[346]

[347] [표5]

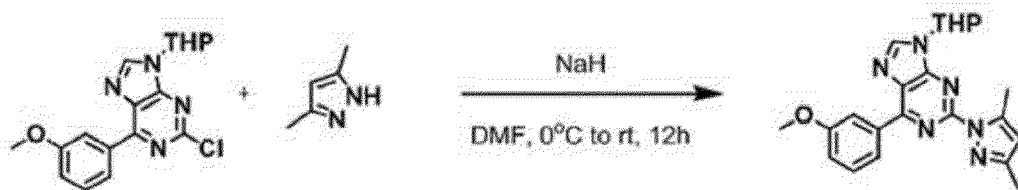
실시 예	구조식	화합물명	분석 데이터
67		N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 334 [M+H] ⁺
68		N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아크릴아미드	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.57-6.49 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 346 [M+H] ⁺ .

[348]

[349] 실시예 69: 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린의 제조
 [350] (Step 1) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린의 제조

[351] <반응식 6-1>

[352]



[353] N, N-다이메틸포름아미드에 수소화나트륨 (30 mg, 0.75 mmol)을 0°C에서 넣고 실온에서 30분 교반하였다. 실시예 1의 (Step 1)에서 합성한 2-클로로-6-(3-메톡시페닐)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (86 mg, 0.25 mmol), 3,5-다이메틸-1H-피라졸 (59 mg, 0.60 mmol)을 0°C에서 넣고 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 에틸 아세테이트와 물로 추출하고 분리된 유기층을 무수 황산 나트륨에서 건조 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(41 mg, 41%)을 수득하였다.

[354] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51-8.49 (d, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.33 (s, 1H),

7.51-7.46 (t, 1H), 7.12-7.08 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.06-6.02 (d, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 2H).

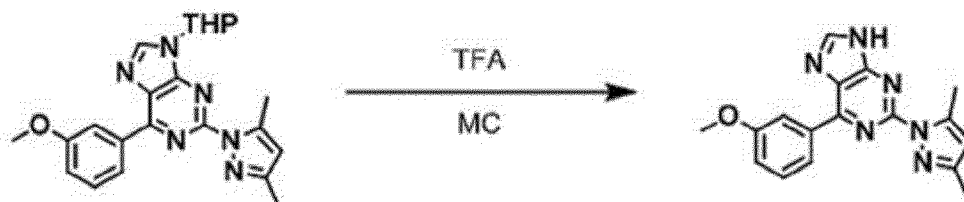
[355] MS (ESI⁺): m/z 405 [M+H]⁺.

[356]

[357] (Step 2) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린의 제조

[358] <반응식 6-2>

[359]



[360] 실시예 1의 (Step 3)에서

6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린 대신

6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린을 사용하여

6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린 (25 mg, 78%)을 수득하였다

[361] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.57-7.52 (t, 1H), 7.20-7.16 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[362] MS (ESI⁺): m/z 321.1 [M+H]⁺.

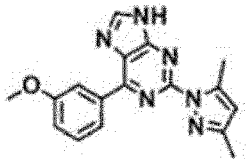
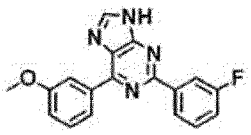
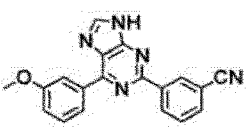
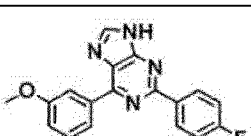
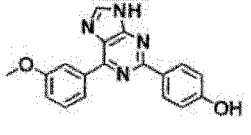
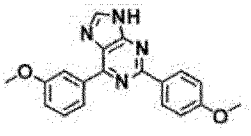
[363]

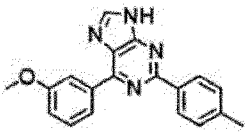
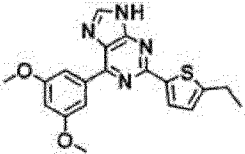
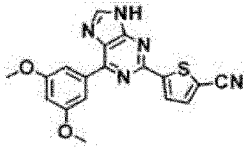
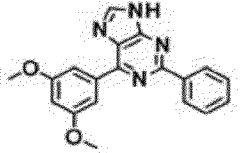
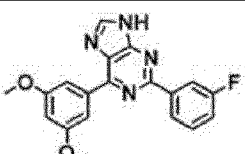
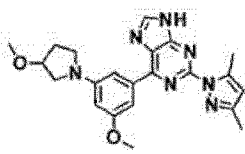
[364] 실시예 70 내지 실시예 87

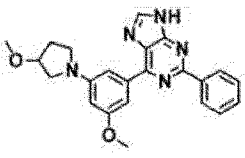
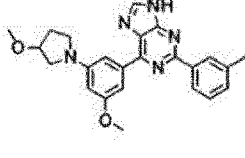
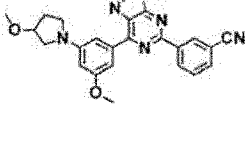
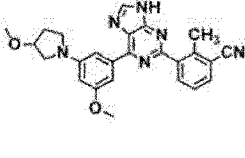
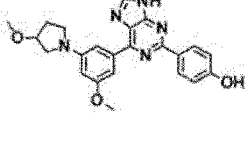
[365] 실시예 1의 (Step 2)에서 5-메틸퓨란-2-보론산 피나콜에스터 대신 다양한 보론산 / 보론산 피나콜에스터 유도체를 사용하여, 실시예 1과 같은 방법으로 하기 표 6에 나타난 실시예 70 내지 87의 화합물을 수득하였다.

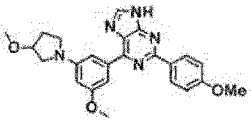
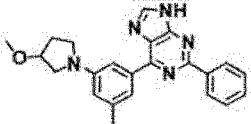
[366]

[367] [표6]

실 시 예	구조식	화합물명	분석 데이터
69		6-(3-메톡시페닐)- 2-(3,5-다이메틸-1 H-피라졸-1-일)-9 H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.67 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.57-7.52 (t, 1H), 7.20-7.16 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 321.1 [M+H] ⁺ .
70		6-(3-메톡시페닐)- 2-(3-플루오로페 닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.42-8.39 (d, 1H), 8.26-8.23 (d, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.39-7.34 (t, 1H), 7.20-7.17 (d, 1H), 3.90 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 321.1 [M+H] ⁺ .
71		6-(3-메톡시페닐)- 2-(3-시아노페닐)- 9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86-8.85 (t, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.01-7.99 (d, 1H), 7.82-7.77 (t, 1H), 7.60-7.54 (t, 1H), 7.20-7.18 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 328.1 [M+H] ⁺ .
72		6-(3-메톡시페닐)- 2-(4-플루오로페 닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63-8.55 (m, 5H), 7.55-7.52 (t, 1H), 7.41-7.35 (t, 2H), 7.19-7.16 (d, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 321.2 [M+H] ⁺ .
73		6-(3-메톡시페닐)- 2-(4-하이드록시 페닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (brs, 1H), 8.57-8.55 (m, 3H), 8.41-8.38 (d, 2H), 7.56-7.51 (t, 1H), 7.18-7.15 (d, 1H), 6.93-6.91 (d, 2H), 3.90 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 319.1 [M+H] ⁺ .
74		6-(3-메톡시페닐)- 2-(4-메톡시페닐)- 9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.51-8.48 (d, 2H), 7.58-7.52 (t, 1H), 7.19-7.16 (dd, 1H), 7.13-7.10 (d, 2H), 3.90 (s, 3H),

			3.85 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 333.1 [M+H] ⁺ .
75		6-(3-메톡시페닐)-2-(p-톨릴)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.46-8.43 (d, 2H), 7.58-7.53 (t, 1H), 7.38-7.35 (d, 2H), 7.19-7.16 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 317.1 [M+H] ⁺ .
76		6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-에틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.84-7.82 (d, 1H), 6.96-6.95 (d, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.92-2.84 (q, 2H), 1.33-1.28 (t, 3H).MS (ESI ⁺): m/z 367.1 [M+H] ⁺ .
77		5-(6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-일)싸이오펜-2-카보니트릴	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.12 (br, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 6.75-6.74 (m, 1H), 3.88 (s, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 364.1 [M+H] ⁺ .
78		6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-페닐-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.66 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.89 (s, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 333.1 [M+H] ⁺ .
79		6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(3-플루오로페닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.74 (brs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41-8.39 (d, 1H), 8.25-8.21 (m, 3H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.89 (s, 6H).MS (ESI ⁺): m/z 351.1 [M+H] ⁺ .
80		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피라지딘-1-일)페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 420 [M+H] ⁺ .

81		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-페닐-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.56-8.53 (d, 2H), 7.85-7.81 (d, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 402.2 [M+H] ⁺ .
82		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(m-톨릴)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.54-8.33 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.47-7.42 (t, 1H), 7.34-7.31 (d, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.15-4.14 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 415.2 [M+H] ⁺ .
83		3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)벤조니트릴	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84-8.80 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 6.30-6.29 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 427 [M+H] ⁺ .
84		3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)-2-메틸벤조니트릴	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.21-8.18 (dd, 1H), 7.93-7.90 (dd, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.59-7.54 (t, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 441 [M+H] ⁺ .
85		4-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)페놀	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.39-8.36 (d, 2H), 7.85 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 3H),

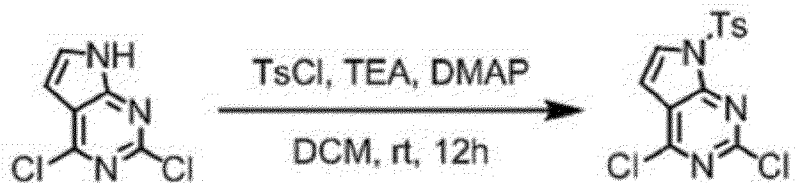
			2.15-2.08 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 418 [M+H] ⁺ .
86		6-(3-메톡시-5-(3-메톡시페닐)-2-(4-메톡시페닐)-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 2H), 7.85-7.81 (d, 2H), 7.12-7.09 (d, 2H), 6.29-6.28 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 432 [M+H] ⁺ .
87		6-(3-(3-메톡시페닐)-5-메틸페닐)-2-페닐-9H-퓨린	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (m, 2H).MS (ESI ⁺): m/z 386.2 [M+H] ⁺ .

[368]

[369] 제조예 2: 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

[370] <반응식 7>

[371]



[372] 2,4-다이클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5 g, 26.59 mmol)을 다이클로로메탄 (DCM, 106 mL)에 용해한 후, 4-톨루엔설폰일 클로라이드 (TsCl, 5.3 g, 27.92 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP, 325 mg, 2.65 mmol)과 트리에틸아민 (TEA, 7.4 mL, 53.18 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 12시간 교반 후 감압 하에 농축시켰다. 다이클로로메탄과 물로 추출한 후 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트로 결정화하여 2,4-다이클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (6.87 g, 75%)을 수득하였다.

[373] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.10 (d, 2H), 7.76-7.75 (d, 1H), 7.38-7.36 (d, 2H), 6.69-6.67 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).

[374] MS (ESI⁺): m/z 343 [M+H]⁺.

[375]

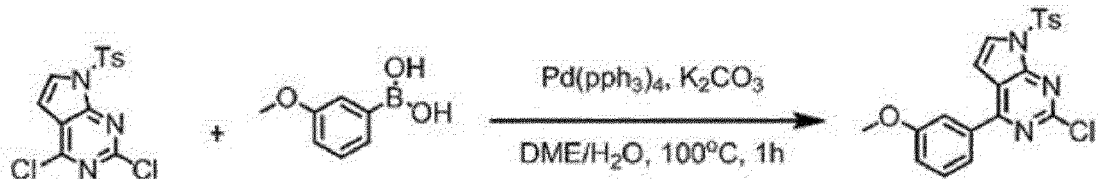
[376] 실시예 88: 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의

제조

[377] (Step 1) 2-클로로-4-(3-메톡시페닐)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

[378] <반응식 8-1>

[379]



[380] 실시예 1의 (Step 1)와 같은 방법으로 실시하여,
2-클로로-4-(3-메톡시페닐)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (490 mg, 59%)을
수득하였다.

[381] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.14 (d, 2H), 7.76-7.75 (d, 1H), 7.55-7.26 (m, 5H), 7.09-7.05 (dd, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

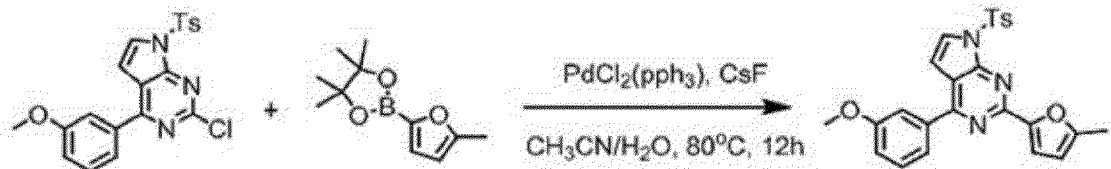
[382] MS (ESI $^+$): m/z 414 [M+H] $^+$.

[383]

[384] (Step 2) 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7-토실-7H-
피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조

[385] <반응식 8-2>

[386]



[387] 실시예 1의 (Step 2)와 같은 방법으로 실시하여,
4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (81 mg,
37%)을 수득하였다.

[388] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28-8.23 (d, 2H), 7.72-7.71 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.86-6.85 (d, 1H), 6.22-6.21 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

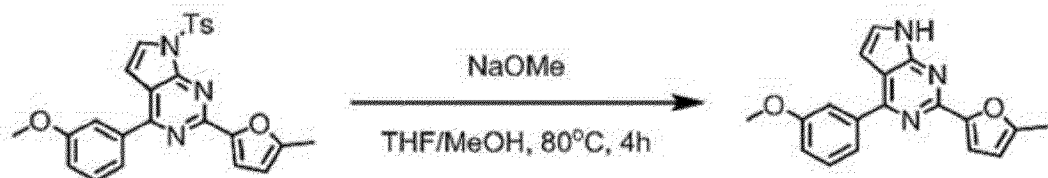
[389] MS (ESI $^+$): m/z 460 [M+H] $^+$.

[390]

[391] (Step 3) 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의
제조

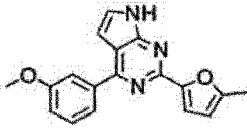
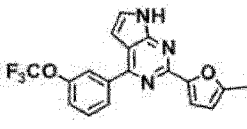
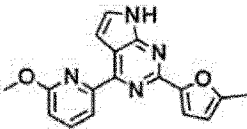
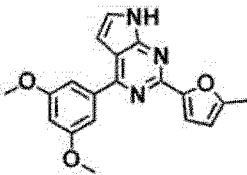
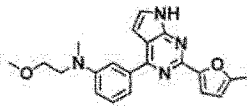
[392] <반응식 8-3>

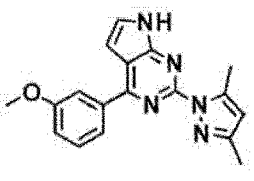
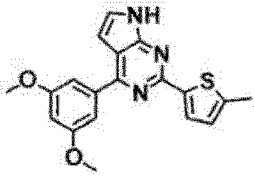
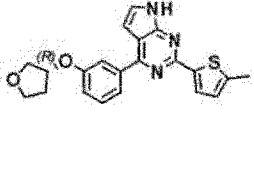
[393]



- [394] 상기 (Step 2)에서 합성한 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7-토실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (40 mg, 0.087 mmol)을 테트라하이드로퓨란/메탄올 (THF/MeOH, 3mL/3mL)에 용해하였다. 25% 메톡시나트륨 (NaOMe, 200 μ l, 0.87)을 첨가하고 80°C에서 4시간 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 감압 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트와 물로 추출한 후 추출된 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하여 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5.5 mg, 21%)을 수득하였다.
- [395] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.46 (brs, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.36-7.35 (d, 1H), 7.10-7.07 (dd, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.24-6.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
- [396] MS (ESI⁺): m/z 306.1 [M+H]⁺.
- [397]
- [398] 실시예 89 내지 실시예 95
- [399] 실시예 88의 (Step 1)에서 3-메톡시페닐 보레이트 대신 다양한 보론산 / 보론산 피나콜에스터 유도체를 사용하여, 같은 방법으로 하기 표 7에 나타난 실시예 89 내지 95의 화합물을 수득하였고, 실시예 88의 (Step 2)에서 5-메틸퓨란-2-보론산 피나콜에스터 대신 3,5-다이메틸피라졸을 사용하여 실시예 69의 (Step 2)와 같은 방법으로 실시예 93의 화합물을, 실시예 76의 (Step 2)에서 5-메틸퓨란-2-보론산 피나콜에스터 대신 5-메틸싸이오펜-2-보론산 피나콜에스터를 사용하여, 실시예 94 내지 95의 화합물을 수득하였다.
- [400]

[401] [표7]

실시 예	구조식	화합물명	분석 데이터
88		4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.46 (brs, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.36-7.35 (d, 1H), 7.10-7.07 (dd, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.24-6.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 306.1 [M+H] ⁺ .
89		4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (brs, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78-7.73 (t, 1H), 7.69-7.68 (d, 1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.19-7.18 (d, 1H), 6.87-6.86 (d, 1H), 6.31-6.30 (d, 1H), 2.41 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 360.1 [M+H] ⁺ .
90		4-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 8.32-8.30 (d, 1H), 7.96-7.91 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21-7.20 (d, 1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 307.1 [M+H] ⁺ .
91		4-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (brs, 1H), 7.63-7.62 (d, 1H), 7.29-7.28 (d, 2H), 7.18-7.17 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 6.17-6.70 (t, 1H), 6.31-6.29 (dd, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 336.1 [M+H] ⁺ .
92		4-(3-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (brs, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.33-7.32 (d, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.21-6.20 (dd, 1H), 3.64 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 363.1 [M+H] ⁺ .

93		4-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.04 (brs, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 320.1 [M+H] ⁺ .
94		4-(3,5-다이메톡시)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (brs, 1H), 7.90-7.89 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 2H), 7.34-7.33 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.66-6.64 (t, 1H), 3.93 (s, 6H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI ⁺): m/z 352.1 [M+H] ⁺ .
95		(R)-4-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 10.16 (brs, 1H), 7.90-7.89 (d, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.51-7.45 (t, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.11-4.10 (d, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.34-2.56 (m, 2H). MS (ESI ⁺): m/z 378.1 [M+H] ⁺ .

[402]

[403] 실험예 1: A2A 수용체 결합 친화도 평가

[404] 실시예 1 내지 95에서 각각 제조된 화합물의 인간 아데노신 A2A 수용체에 대한 결합 친화력을 Eurofins Cerep (프랑스)사에 위탁하여 평가하였다.

[405] 상기 화합물들의 결합 친화력을 평가하기 위해서, 인간 아데노신 A2A 수용체를 형질 주입한 HEK-293 세포주를 이용하여 방사성 리간드 결합 시험을 수행하였다. 세포막 균질액 (40 µg 단백질을)을 6 nM의 [3H]CGS 21680 (방사성 리간드) 및 완충액 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 2 UI/ml ADA)과 함께 평가하고자 하는 화합물을 농도별로 처리한 후 22°C에서 120분간 배양하였다. 비특이적인 결합정도는 10 µM의 NECA(5'-N-Ethylcarboxaminoadenosine)가 있는 상태에서 측정되었다. 배양이 끝난 시료들은 미리 0.3%의 PEI(polyethylenimine)에 담가둔 유리 섬유 필터 (GF/B, Packard)를 통해 진공상태에서 신속하게 여과하였다. 그 후 차가운 50 mM의 Tris-HCl와 96-시료 세포 수확 기기 (Unifilter, Packard)를 사용하여 여러 번 세척하였다. 마지막으로 필터를 말리고 신틸레이션 콕테일 (Microscint 0, Packard)을 사용하여 신틸레이션 계수기 (Topcount, Packard)에서 방사능을 계산하였다.

[406] 시험에 대한 결과는 방사성 리간드의 인간 A2A 수용체에 대한 특이적인

결합이, 평가하는 화합물에 의해 결합이 억제되는 정도를 백분율로 표기하였으며, 이 백분율 값은 평가하는 화합물의 A2A 수용체에 대한 결합 친화력(%)을 뜻한다.

[407] 하기 표 8을 참조하면, 각 실시예에서 제조된 화합물의 A2A 수용체에 대한 결합 친화력을 알 수 있다.

[408]

[409] [표8]

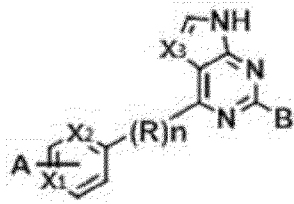
A2A 수용체 결합 친화력 (%)					
실시예	@ 50 nM	실시예	@ 50 nM	실시예	@ 50 nM
1	76	33	56	65	95
2	89	34	99	66	90
3	93	35	99	67	89
4	86	36	85	68	94
5	77	37	95	69	50
6	79	38	84	70	83
7	92	39	56	71	79
8	24	40	95	72	66
9	76	41	95	73	89
10	73	42	95	74	27
11	90	43	95	75	69
12	90	44	90	76	20
13	90	45	90	77	94
14	90	46	>80	78	90
15	ND	47	>80	79	60
16	44	48	>80	80	>80
17	67	49	>80	81	>80
18	78	50	>80	82	>80
19	77	51	>80	83	>80
20	90	52	>80	84	>80
21	99	53	>80	85	>80
22	99	54	>80	86	>80
23	80	55	>80	87	99
24	93	56	>80	88	76
25	82	57	>80	89	61
26	90	58	>80	90	33
27	88	59	>80	91	90
28	89	60	90	92	82

29	83	61	99	93	66
30	85	62	99	94	72
31	95	63	99	95	90
32	84	64	99		

[410]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:
<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

X_1 , X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 CR^0 또는 N이고, 상기 R^0 은 H 또는 할로겐이며;

A는 H, 할로젠, $R^1(R^2)_m$, CN, OCF_3 , OR^1 , SR^1 , $S(=O)_mR^1$, $C(=O)NR^1R^2$, $O(R^1)_mOR^2$, R^1OR^2 , R^1OCR^2 , NR^1R^2 , $NR^1C(=O)R^2$, $NR^1S(=O)_mR^2$, $N(R^1)_mOR^2$, C_{3-20} 사이클로알킬, C_{2-30} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14}

헤테로아릴이고, 상기 A가 복수 개인 경우 이들은 서로 동일하거나 상이하고, 상기 m은 0 내지 3의 정수이며;

A가 복수 개인 경우 2개의 인접하는 치환기는 임의로 결합되어 융합된 고리를 형성할 수 있고;

B는 C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이며;

상기 R은 각각 독립적으로 CH_2 이고, n은 0 내지 3의 정수이고;

상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-6}

알케닐, C_{3-20} 사이클로알킬, C_{2-20} 헤테로사이클로알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{2-14} 헤테로아릴이며;

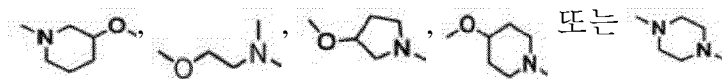
여기서, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6}

알킬설폰아미노, CH_2F , CF_3 및 C_{2-20} 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 A는 H, SR^1 , CN, OCF_3 , $S(=O)_2R^1$, $C(=O)NR^1R^2$, OR^1 , $O(R^1)_mOR^2$,



또는  인 화합물 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 헤테로사이클로알킬은 C_{2-30} 헤테로사이클로알킬이며,

헤테로원자로서 1개 또는 2개의 N 원자를 포함하는 화합물 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

상기 B가 아릴일 경우 F, CN 및 OR¹로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

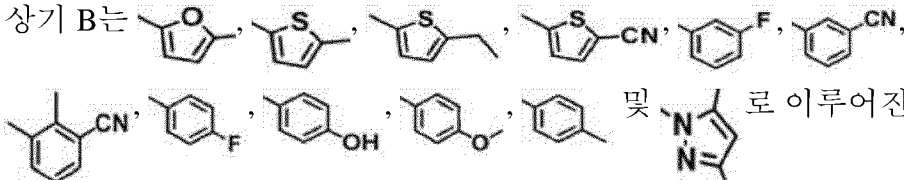
[청구항 5]

제1항에 있어서,

상기 헤테로아릴은 C₂₋₁₄ 헤테로아릴이며, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 B는  로 이루어진 군에서

선택되는 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

하기 1) 내지 95)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- 1) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 2) N,N-다이메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;
- 3) 6-(3-(메틸싸이오)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 4) 6-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 5) 6-(3-시아노페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 6) 6-(N-메틸-3-벤즈아미도)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 7) 6-(3-(메틸설포닐)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 8) 6-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 9) 6-(3-메톡시벤질)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 10) 6-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 11) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 12) 6-(3-아이소프로폭시-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 13) 6-(3-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 14) 6-(3-메톡시-5-시아노페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 15) 3-메톡시-N,N-다이메틸-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;
- 16) 6-(3-클로로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 17) 6-(3-시아노-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
- 18)

6-(3-아이소프로폭시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

19)

6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

20) 6-(3-메톡시-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

21)

6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)메탄술폰아미드;

22) 6-(3-메틸-5-(피롤리딘-1-일설포닐)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

23) 6-(2,6-다이메톡시피리딘-4-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

24) 6-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;

25) 6-(3-(메틸싸이오)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;

26) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;

27) 6-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

28) (R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

29) 6-(3-((1-메틸피페리딘-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

30) 6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

31) 6-(3-(사이클로펜틸옥시)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

32)

(R)-6-(3-메톡시-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

33)

(R)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-6-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-9H-퓨린;

34)

(R)-6-(3-메틸-5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

35)

(R)-6-(3-((테트라퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;

36)

N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)아닐린;

37) 6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

38) 6-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

39) 6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린 ;

40) 6-(3-메톡시-5-(피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

41)

6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린

;

42)

(R)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

43)

(S)-6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

44)

(S)-6-(3-(3-에톡시피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

45)

(S)-6-(3-(3-아이소프로폭시피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

46)

(R)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

47)

(S)-6-(3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

48)

6-(3-(3,3-다이플루오로피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

49)

6-(3-메톡시-5-(3-메틸피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

50)

6-(3-(3,3-다이에틸피롤리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

51) 6-(3-메톡시-5-피페리딘-1-일페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

52)

6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
;

53)

6-(3-메톡시-5-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
;

54)

6-(3-(4-플루오로피페리딘-1-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

55)

6-(3-메톡시-5-(3-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨

란-2-일)-9H-퓨린;

56) 6-(3-(아이소인돌린-2-일)-5-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
57)

1-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린;

58)

6-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,6-나프티리딘;

59)

N-(3-메톡시-5-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-아민;

60)

6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;
61)

6-(2-플루오로-3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

62)

6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

63)

6-(3-아이소프로필-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

64)

6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

65)

6-(3-아이소프로폭시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

66) 6-(7-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린;

67) N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아세트아미드;

68) N-3-(2-(5-메틸퓨란-2-일)-9H-퓨린-6-일)페닐아크릴아미드;

69) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린;

70) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3-플루오로페닐)-9H-퓨린;

71) 6-(3-메톡시페닐)-2-(3-시아노페닐)-9H-퓨린;

72) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-플루오로페닐)-9H-퓨린;

73) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시페닐)-9H-퓨린;

74) 6-(3-메톡시페닐)-2-(4-메톡시페닐)-9H-퓨린;

- 75) 6-(3-메톡시페닐)-2-(p-톨릴)-9H-퓨린;
 76) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-에틸싸이오펜-2-일)-9H-퓨린;
 77) 5-(6-(3,5-다이메톡시페닐)-9H-퓨린-2-일)싸이오펜-2-카보니트릴;
 78) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
 79) 6-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(3-플루오로페닐)-9H-퓨린;
 80)
 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린;
 81) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
 82) 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(m-톨릴)-9H-퓨린;
 83)
 3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)벤조니트릴;
 ;
 84)
 3-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)-2-메틸벤조니트릴;
 85) 4-(6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-9H-퓨린-2-일)페놀;
 86)
 6-(3-메톡시-5-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)-2-(4-메톡시페닐)-9H-퓨린;
 87) 6-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-5-메틸페닐)-2-페닐-9H-퓨린;
 88) 4-(3-메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 89)
 4-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 90)
 4-(6-메톡시피리딘-2-일)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 91)
 4-(3,5-다이메톡시페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 92)
 4-(3-(N-(2-메톡시에틸)-N-메틸)페닐)-2-(5-메틸퓨란-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 93)
 4-(3-메톡시페닐)-2-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 94)
 4-(3,5-다이메톡시)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;
 및
 95)

(R)-4-(3-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)페닐)-2-(5-메틸싸이오펜-2-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘.

[청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 약학 조성물은 암 또는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 암은 폐암, 위암, 고환암, 방광암, 유방암, 자궁/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위장암, 췌장암, 결장직장암, 결장암, 신장암, 두경부암, 생식 세포암, 뼈암, 간암, 갑상선암, 피부암, 중추 신경계의 신생물, 림프종, 백혈병, 골수종, 육종 및 바이러스 관련 암으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 약학 조성물.

[청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 크론스병, 궤양성 결장염, 이식대숙주병, 전신홍반루프스, 독성 쇼크 증후군, 골관절염 및 인슐린 의존성 당뇨병으로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상인 약학 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/002875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 473/04(2006.01)i, A61K 31/52(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 473/04; A61K 31/47; A61K 31/4709; C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/52; A61P 29/00; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: adenosine receptor antagonist, purine, cancer, inflammatory diseases

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG, L. C. W. et al. 2,6-Disubstituted and 2,6,8-Trisubstituted Purines as Adenosine Receptor Antagonists. J. Med. Chem. 2006, vol. 49, pages 2861-2867 See abstract; table 1.	1-8
Y		9-11
DY	WO 2017-112917 A1 (CORVUS PHARMACEUTICALS, INC.) 29 June 2017 See claim 1; paragraph [0199].	9-11
X	GUO, D. et al. Equilibrium and kinetic selectivity profiling on the human adenosine receptors. Biochemical Pharmacology. 2016, vol. 105, pages 34-41 See abstract; figure 1.	1-8
A	WO 2009-087225 A2 (NOVARTIS AG.) 16 July 2009 See the entire document.	1-11
A	O'BRIEN, N. J. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-anilino-4-substituted-7H-pyrrolopyrimidines as PDK1 inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014, vol. 22, pages 3879-3886 See the entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 JUNE 2020 (09.06.2020)

Date of mailing of the international search report

09 JUNE 2020 (09.06.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002875

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-112917 A1	29/06/2017	AU 2016-379425 A1	12/07/2018
		CA 3009527 A1	29/06/2017
		CN 108883107 A	23/11/2018
		EA 201891509 A1	31/01/2019
		EP 3393475 A1	31/10/2018
		EP 3393475 A4	14/08/2019
		JP 2019-503365 A	07/02/2019
		KR 10-2018-0103918 A	19/09/2018
		US 2019-0076433 A1	14/03/2019
		WO 2017-112917 A8	29/06/2017
WO 2009-087225 A2	16/07/2009	AR 070127 A1	17/03/2010
		AU 2009-203694 A1	16/07/2009
		AU 2009-203694 B2	26/04/2012
		BR P10907231 A2	24/09/2019
		CA 2711845 A1	16/07/2009
		CL 2009000028 A1	17/07/2009
		CN 101970435 A	09/02/2011
		CN 101970435 B	02/07/2014
		CO 6331340 A2	20/10/2011
		CR 11554 A	11/08/2010
		EA 201001126 A1	28/02/2011
		EC SP10010335 A	31/08/2010
		EP 2242756 A2	27/10/2010
		JP 05-643110 B2	17/12/2014
		JP 2011-509279 A	24/03/2011
		KR 10-2010-0116606 A	01/11/2010
		MA 31952 B1	01/12/2010
		MX 2010007605 A	02/08/2010
		PE 13062009 A1	24/09/2009
		PE 20091306 A1	24/09/2009
		TN 2010000305 A1	11/11/2011
		TW 200934781 A	16/08/2009
		US 2009-0181941 A1	16/07/2009
		US 8314112 B2	20/11/2012
		WO 2009-087225 A3	05/11/2009
		ZA 201004602 B	30/03/2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 473/04(2006.01)i, A61K 31/52(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 473/04; A61K 31/47; A61K 31/4709; C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/52; A61P 29/00; A61P 35/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), Google & 키워드: 아데노신 수용체 길항제 (adenosine receptor antagonist), 퓨린 (purine), 암 (cancer), 염증성 질환 (Inflammatory diseases)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CHANG, L. C. W. 등, "2,6-Disubstituted and 2,6,8-Trisubstituted Purines as Adenosine Receptor Antagonists", J. Med. Chem., 2006, 제49권, 페이지 2861-2867 초록; 표 1	1-8
Y		9-11
DY	WO 2017-112917 A1 (CORVUS PHARMACEUTICALS, INC.) 2017.06.29 청구항 1; 단락 [0199]	9-11
X	GUO, D. 등, "Equilibrium and kinetic selectivity profiling on the human adenosine receptors", Biochemical Pharmacology, 2016, 제105권, 페이지 34-41 초록; 도면 1	1-8
A	WO 2009-087225 A2 (NOVARTIS AG) 2009.07.16 전문	1-11
A	O'BRIEN, N. J. 등, "Synthesis and biological evaluation of 2-anilino-4-substituted-7H-pyrrolopyrimidines as PDK1 inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, 제22권, 페이지 3879-3886 전문	1-11

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 06월 09일 (09.06.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 06월 09일 (09.06.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

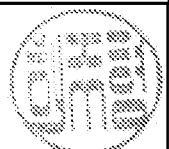
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-112917 A1	2017/06/29	AU 2016-379425 A1 CA 3009527 A1 CN 108883107 A EA 201891509 A1 EP 3393475 A1 EP 3393475 A4 JP 2019-503365 A KR 10-2018-0103918 A US 2019-0076433 A1 WO 2017-112917 A8	2018/07/12 2017/06/29 2018/11/23 2019/01/31 2018/10/31 2019/08/14 2019/02/07 2018/09/19 2019/03/14 2017/06/29
WO 2009-087225 A2	2009/07/16	AR 070127 A1 AU 2009-203694 A1 AU 2009-203694 B2 BR PI0907231 A2 CA 2711845 A1 CL 2009000028 A1 CN 101970435 A CN 101970435 B CO 6331340 A2 CR 11554 A EA 201001126 A1 EC SP10010335 A EP 2242756 A2 JP 05-643110 B2 JP 2011-509279 A KR 10-2010-0116606 A MA 31952 B1 MX 2010007605 A PE 13062009 A1 PE 20091306 A1 TN 2010000305 A1 TW 200934781 A US 2009-0181941 A1 US 8314112 B2 WO 2009-087225 A3 ZA 201004602 B	2010/03/17 2009/07/16 2012/04/26 2019/09/24 2009/07/16 2009/07/17 2011/02/09 2014/07/02 2011/10/20 2010/08/11 2011/02/28 2010/08/31 2010/10/27 2014/12/17 2011/03/24 2010/11/01 2010/12/01 2010/08/02 2009/09/24 2009/09/24 2011/11/11 2009/08/16 2009/07/16 2012/11/20 2009/11/05 2011/03/30