

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0071612

(43) 공개일자 2025년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 405/12 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 405/12 (2013.01)*A61K 31/53* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0158348

(22) 출원일자 2023년11월15일

심사청구일자 2023년11월15일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

유진하

서울특별시 강남구 남부순환로373길 4(도곡동, 리치아르떼빌) 101호

박수진

서울특별시 성북구 종암로5길 26 (종암동 종암선경아파트) 101동 303호

(74) 대리인

특허법인해안

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **A1 아데노신 수용체 길항제로서의 1,3,5-트리아진 유도체****(57) 요약**

본 발명은 아데노신에 특이성을 갖는 트리아진 유도체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 A1 아데노신 수용체 길항제로서의 1,3,5-트리아진 유도체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

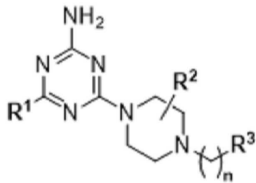
과제고유번호	1711190639
과제번호	2022R1C1C1004804
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	면역항암제 도출을 위한 아데노신 수용체 리간드와 종양 특이적 활성화 prodrug 개
발	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

하기 [화학식1]로 표시되는 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.



[화학식1]

[상기 화학식1에서 R1, R2 및 R3는 치환된 아릴, 알킬 중 어느 하나를 포함할 수 있다.]

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R2는 비치환되거나, 또는 중수소, 할로, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 카복실, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬, 치환 또는 비치환된 C1-C10 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C1-C10 하이드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C8 사이클로알킬, C1-C10 알콕시, C1-C10 알킬설포닐, C5-20아릴설포닐, C5-C20아릴옥시, 치환 또는 비치환된 C5-C20아릴, 치환 또는 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 5원 내지 20원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4종의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 1,3,5-트리아진 유도체는

THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15°C 로 냉각하고, 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine (1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH_3 25-28% in water)을 첨가하여 획득한 중간체(1등분)을 R3- phenyl boronic acid(2 등분), Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(5 mol %), 탄산칼륨(2등분), 1,4- dioxane 및 물(1,4-dioxane:물=4:1)을 첨가 및 가열하여 추출된 화합물에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 하는 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서,

THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15°C 로 냉각하고, N-Boc-piperazine(1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH_3 25-28% in water)을 첨가하여 획득한 제1중간체(1등분)을 (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가 및 가열하여 추출된 화합물에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 하는 A1 아데노신

수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.

청구항 5

A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체에 있어서,

상기 트리아진 유도체는 THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각한 후 tert-butyl (S or R)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하여 획득된 제1중간체에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 하는 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.

청구항 6

제5항에 있어서,

마이크로파 튜브 내에서 상기 제1중간체와 (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가 및 가열하여 에틸 아세테이트로 추출된 제2중간체에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 하는 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아데노신에 특이성을 갖는 트리아진 유도체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 A1 아데노신 수용체 길항제로서의 1,3,5-트리아진 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포 외 아데노신은 생체 내에서 중요한 역할을 하는 신호 전달자로, 세포 간의 통신 및 다양한 생리적 반응을 조절하는 데 필수적이다. 이러한 아데노신은 특히 세포 간의 정보 전달, 세포의 활성화 및 비활성화, 그리고 다양한 생체 반응의 조절에 관여한다. 아데노신의 중요성은 그것이 다양한 생리 활동을 중재하고, 세포의 생존, 성장, 분화 및 기능을 조절하는 데 큰 영향을 미치는 것에서 나타난다.

[0003] 아데노신의 작용은 주로 인간 아데노신 수용체(hARs)를 통해 이루어진다. 이 수용체는 세포 표면에 위치하며, 아데노신과의 결합을 통해 다양한 세포 내 신호 전달 경로를 활성화한다. hARs는 그 구조와 기능에 따라 hA1, hA2A, hA2B, hA3의 네 가지 하위 유형으로 분류된다. 이들 각각의 수용체는 특정한 조직이나 세포에서 주로 발현되며, 그에 따라 다양한 생리적 반응을 조절한다.

[0004] hARs는 G 단백질 결합 수용체(GPCR) 가족에 속하는 수용체로, 이는 세포 표면에 위치한 대형 단백질 수용체 가족 중 하나이다. GPCR은 다양한 신호 분자와 결합하여 세포 내 신호 전달 경로를 활성화하는 데 중요한 역할을 한다. hARs의 각 하위 유형은 고유한 약리학적 프로필을 가지며, 특정 조직이나 세포에서의 분포와 기능이 다르다.

[0005] 특히, hA1 AR은 심장, 뇌, 신장 등의 다양한 조직과 세포에서 발견되며, 그 기능은 매우 다양하다. hA1 AR의 활성화는 브라디카디아, 즉 심장 박동수의 감소를 유발한다. 또한, 신경전달물질의 방출 억제, 지방분해의 감소, 신장에서의 물질 배설 억제 및 부드러운 근육의 수축 조절과 같은 다양한 생리 활동을 조절하는 데 중요한 역할을 한다.

[0006] hA1 AR의 중요성은 그것이 다양한 생리적 및 병리적 상태에서의 세포 반응을 조절하는 데 있어 핵심적인 역할을 하는 것에서 나타난다. 예를 들어, 심장에서 hA1 AR의 활성화는 심장의 전기적 활동을 안정화시키고, 특히 부정맥이나 다른 심장 질환의 위험을 감소시킨다. 또한, hA1 AR은 신경계에서 신경전달물질의 방출을 조절하여 신경 통신의 정확성과 효율성을 유지한다. 이러한 기능은 뇌에서의 정보 처리 및 기억 형성과 같은 중요한 신경 기능에 큰 영향을 미친다.

[0007] 지방조직에서는 hA1 AR의 활성화가 지방분해를 억제하므로, 지방의 저장 및 에너지 활용에 관여한다. 이는 에너

지 균형 및 체중 조절과 관련이 있다. 신장에서는 hA1 AR이 여러 가지 물질의 재흡수와 배설을 조절하여 전체적인 수분 및 전해질 균형을 유지하는 데 중요한 역할을 한다.

[0008] 부드러운 근육에서의 hA1 AR의 활동은 기도, 혈관 및 소화기계와 같은 다양한 조직에서의 근육 수축을 조절한다. 이는 혈압 조절, 기도의 개방 및 폐활량 조절, 그리고 소화 및 음식물의 이동과 같은 중요한 생리적 기능에 영향을 미친다.

[0009] hA1 AR 외에도 다른 hARs 하위 유형들도 그들만의 고유한 기능과 특성을 가진다. 예를 들어, hA3 AR은 주로 염증과 관련된 세포에서 발현되며, 염증 반응의 조절 및 암 세포의 증식과 같은 병리적 상태에서의 역할을 한다. 이러한 다양한 기능과 특성은 hARs를 다양한 질병의 치료 대상으로 만든다.

[0010] 결론적으로, hARs는 인체의 다양한 생리적 및 병리적 상태에서 중요한 역할을 하는 수용체 가족이다. 그들의 다양한 기능과 특성은 신약 개발 및 다양한 질병의 치료 전략의 중심에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

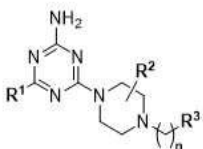
[0011] 본 발명은 상술한 아데노신 수용체에 A1 아데노신 수용체에 높은 선택성을 가진 신규한 조성의 트리아진 유도체를 제공하는 것으로, 이를 통해 다른 아데노신 수용체 하위 유형에 대한 부작용이나 상호작용의 위험을 최소화하여, 약물의 안전성을 향상시키며,

[0012] A1 아데노신 수용체에만 특화된 결합 능력으로 인해, 해당 수용체를 통한 신호 전달 경로를 더 효과적으로 조절하여 더 높은 약리학적 반응을 유도할 수 있으며,

[0013] 다른 수용체에 대한 비선택적인 결합이 감소함으로써, 기존의 아데노신 수용체 리간드와 비교하여 부작용의 위험을 줄이며, A1 아데노신 수용체와의 높은 선택성은 다양한 질병 상태에서의 이 수용체의 역할을 타겟으로 하는 새로운 치료 전략의 개발을 가능하게 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 일 실시예에 따른, A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체는 하기 [화학식1]으로 표시될 수 있다.



[0015]

[0016] [화학식1]

[0017] [상기 화학식1에서 R1, R2 및 R3는 치환된 아릴, 알킬 중 어느 하나를 포함할 수 있다.]

[0018] 상기 R2는 비치환되거나, 또는 중수소, 할로, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 카복실, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬, 치환 또는 비치환된 C1-C10 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C1-C10 하이드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C8 사이클로알킬, C1-C10 알콕시, C1-C10 알킬설포닐, C5-20아릴설포닐, C5-C20아릴옥시, 치환 또는 비치환된 C5-C20아릴, 치환 또는 비치환된 5원 내지 20원 헤테로아릴 및 치환 또는 비치환된 5원 내지 20원의 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4종의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 한다.

[0019] 상기 1,3,5-트리아진 유도체는 THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각하고, 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine (1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH3 25-28% in water)을 첨가하여 획득한 중간체(1등분)을 R3- phenyl boronic acid(2등분), Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(5 mol %), 탄산칼륨(2등분), 1,4- dioxane 및 물(1,4- dioxane:물=4:1)을 첨가 및 가열하여 추출된 화합물에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 한다.

[0020] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각하고, N-Boc-piperazine(1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH3 25-28% in water)을 첨가하

여 획득한 제1중간체(1등분)을 (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가 및 가열하여 추출된 화합물에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 한다.

[0021] A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체에 있어서,

[0022] 상기 트리아진 유도체는 THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각한 후 tert-butyl (S or R)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (1등분)을 첨가하여 반응시킨 후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하여 획득된 제1중간체에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 한다.

[0023] 마이크로파 튜브 내에서 상기 제1중간체와 (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가 및 가열하여 에틸 아세테이트로 추출된 제2중간체에 기초하여 생성되는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0024] 본 발명에 의하면, 다른 아데노신 수용체 하위 유형에 대한 부작용이나 상호작용의 위험을 최소화하여, 약물의 안전성을 향상시키며,

[0025] A1 아데노신 수용체에만 특화된 결합 능력으로 인해, 해당 수용체를 통한 신호 전달 경로를 더 효과적으로 조절하여 더 높은 약리학적 반응을 유도할 수 있으며,

[0026] 다른 수용체에 대한 비선택적인 결합이 감소함으로써, 기존의 아데노신 수용체 리간드와 비교하여 부작용의 위험을 줄이며, A1 아데노신 수용체와의 높은 선택성은 다양한 질병 상태에서의 이 수용체의 역할을 타겟으로 하는 새로운 치료 전략의 개발을 가능하게 하는 아데노신 수용체에 A1 아데노신 수용체에 높은 선택성을 가진 신규한 조성의 트리아진 유도체를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하, 본 발명에 대하여 상세하게 설명한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 잔기의 정의가 이하에서 기술된다. 또한 잔기의 별도 정의가 없는 경우에는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미로 사용된다.

[0029] 본원에서 사용된 용어 “독립적으로”는 1개 초과와 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우, 이들 치환기가 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있음을 의미한다.

[0030] 본원에 사용된 용어, "알킬(Alkyl)"은 지방족 탄화수소 라디칼을 말하며, 직쇄상 또는 분지상의 1개의 포화 탄화수소기를 의미한다. 달리 정의되지 않는다면, 상기 알킬기는 일반적으로 1~10개, 1~8개, 1~6개, 1~4개 또는 1~3개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필(예. n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예. n-부틸, 이소부틸, 및 t-부틸), 펜틸(예. n-펜틸, 이소펜틸, 및 네오펜틸), n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함한다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 선형 및 분지형 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 예를 들어 “알켄일”은 비닐, 알릴, 부트-1-엔일 또는 부트-2-엔일이다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "알킨일"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 선형 및 분지형 탄화수소 라디칼을 모두 포함한다. 예를 들어 “알킨일”은 에틴일, 프로핀일 또는 부틴일이다.

[0033] 본 명세서에서 용어 “할로알킬”은 하나 이상의 할로젠 치환기를 갖는 알킬기를 의미한다. 할로알킬은 -CF₃, -C₂F₅, -CHF₂, -CCl₃, -CHCl₂, 및 -C₂Cl₅를 포함한다. 달리 정의되지 않는다면, 할로알킬기는 일반적으로 1~6개, 1~5개, 1~4개 또는 1~3개의 탄소 원자를 포함하고, 다른 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 용어 “알콕시”는 직쇄, 분지쇄 또는 고리쇄일 수 있다. 알콕 시기의 탄소수는 특별히 한정되지

않으나, 탄소수 1~10개, 1~8개, 1~6개, 1~4개 또는 1~3개인 것이 바람직하다. 구체적으로, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 등이 될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 -OH를 의미한다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 -NH₂를 의미한다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "할로" "할로젠", "할라이드(들)"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 나타낸다.

[0038] 본 명세서에서 용어 "사이클로알킬"은 고리화된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 포함하는 비방향성 탄소고리를 나타낸다. 상기 사이클로알킬기는 단환 또는 다환을 포함할 수 있다. 상기 다환은 예를 들면, 2개, 3개 또는 4개의 융합된 고리를 갖는 것이다. 달리 정의되지 않는다면, 상기 사이클로알킬기는 일반적으로 3 내지 10개, 또는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 포함한다. 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥타트리에닐 등을 포함하고, 다른 치환기에 의해 추가 치환될 수 있다.

[0039] 본 명세서에서 용어 "아릴"은 단환 또는 다환을 갖는 방향족 탄화수소기를 의미하며, 다른 치환기에 의하여 추가로 치환될 수 있다. 여기서 다환이란 아릴기가 다른 고리기와 직접 연결되거나 축합된 기를 의미한다. 여기서 다른 고리기관 아릴기일 수도 있으나, 다른 종류의 고리기, 예컨대 사이클로알킬기, 헤테로아릴기 등일 수 있다. 상기 다환은 예를 들면, 2개, 3개 또는 4개의 고리를 갖는 것일 수 있다. 달리 정의되지 않는다면, 상기 아릴기는 일반적으로 5 내지 20개, 6 내지 15개, 6 내지 12개, 또는 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 가진다.

[0040] 상기 아릴기는 예를 들면, 페닐, 나프틸(예, 나프틸-1-일 및 나프틸-2-일), 비페닐, 안트라세닐, 페난트레닐 등을 포함한다.

[0041] 본원에 사용된 "헤테로사이클"은 지정된 수의 고리 원자를 함유하는 방향족, 포화 또는 부분 불포화 모노-, 바이-, 디- 또는 폴리-고리 시스템을 나타내며, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 고리 구성원, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 고리 원자(C 또는 N일 수 있음)를 통해 기본 분자에 연결됩니다. 바이사이클릭 시스템은 1,1-융합(스피로), 1,2-융합(퓨즈드) 또는 1,>2-융합(브리지헤드)로 연결될 수 있다.

[0042] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 고리 구성원으로 갖는 1개의 방향성기를 의미한다. 헤테로아릴기는 단환 혹은 다환 구조를 포함한다. 상기 다환은 예를 들면, 2개, 3개 또는 4개의 축합 고리를 갖는 것일 수 있다. 달리 정의되지 않는다면, 상기 헤테로아릴기는 일반적으로 3 내지 10개, 3 내지 7개, 또는 3 내지 5개의 고리 원자를 포함한다. 상기 헤테로아릴기는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 것일 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들면, 퓨라닐, 피리딜, N-옥스포리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴(furyl), 퀴놀릴, 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 디하이드로이소퀴놀릴(dihydroisoquinolyl) 티에닐(thienyl), 이미다졸릴, 푸란일(furanyl), 티아졸릴(thiazolyl), 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 푸리닐, 벤즈이미다졸릴, 인돌린일 등을 포함하고, 다른 치환기에 의해 추가 치환될 수 있다.

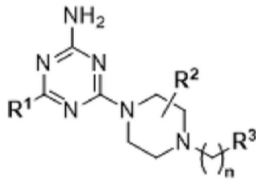
[0043] 본원에 사용된 "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S 중에서 선택된 하나 이상, 예를 들어 1 내지 4개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 10개의 탄소 고리 구성원을 갖는 단환, 이환, 삼환 또는 다환시클릭 알킬을 지칭한다. 또한, 본 발명에 따른 헤테로사이클은 또한 융합되거나 가교된 헤테로사이클로 알킬일 수 있다. 비 방향족 고리의 예로는 아제티딘일, 옥세타닐, 테트라 하이드로, 테트라 하이드로퓨란, 피롤, 피롤리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 옥사졸린일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로피란일, 디히드로피란일, 테트라히드로피리딘일, 디히드로피리딘일, 디히드로티오피란일, 테트라히드로피리미딘일, 테트라히드로피리다진일, 디히드로피란일, 테트라히드로피란일, 테트라히드로티오피란일, 테트라히드로피라졸로피리딘일, 모르폴린일, 인돌린일, 아제티오모르폴린일 등일 수 있다.

[0044] 헤테로사이클로알킬 치환기의 부착은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 일어날 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 하나 이상의 전술한 기를 통해 하나 이상의 적합한 기로 임의로 치환될 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 4 내지 12원 헤테로사이클로알킬, 바람직하게는 4 내지 10원 헤테로사이클로알킬, 보다 바람직하게는 4 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 지칭한다.

[0045] 본 명세서에서 용어 "아릴알킬"은 아릴기에 의해 치환된 알킬기를 나타낸다. "아릴" 및 "알킬"에 대하여

는 상기 정의한 바와 같다

- [0046] 본 명세서에서 용어 “헤테로아릴알킬”은 헤테로아릴기에 의해 치환된 알킬기를 나타낸다. “헤테로아릴” 및 “알킬”에 대하여는 상기 정의한 바와 같다.
- [0047] 본 명세서에서 용어 “알킬헤테로사이클로알킬”은 알킬기에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬기를 나타낸다. “알킬” 및 “헤테로사이클로알킬”에 대해서는 상기 정의한 바와 같다.
- [0048] 본 명세서에서, 상기 “치환 또는 비치환된 아민기”는 모노알킬아민기, -NH₂, 디알킬아민기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, “알킬”에 대하여는 상기 정의한 바와 같다. 상기 치환 또는 비치환된 아민기의 구체적인 예로는 NH₂, 메틸아민기, 디메틸아민기, 에틸아민기, 디에틸아민기 등이 있으며 또한 카복실과 질소원자가 합성된 아마이드(amide) 및 카복실에 2개의 질소원자가 합성된 요소(Urea)를 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0049] 본 명세서에서, 상기 “알킬렌기”는 알킬기에 결합 위치가 두 개 있는 것, 즉 2가기를 의미한다. 이들은 각각 2가기인 것을 제외하고는 전술한 알킬기의 설명이 적용될 수 있다.
- [0050] 본 명세서에서, 용어 “치환”은, 화합물의 탄소 원자에 결합된 수소 원자가 다른 치환기로 바뀌는 것을 의미하며, 치환되는 위치는 수소 원자가 치환되는 위치 즉, 치환기가 치환 가능한 위치라면 한정하지 않으며, 2 이상 치환되는 경우, 2 이상의 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있으며, 동일하거나 상이한 2 이상의 치환기가 연결되어 치환될 수 있다.
- [0051] 본 명세서에서 용어 “치환된 알킬”은 C1-C10 직쇄 또는 분지된 알킬의 탄소원자에 다음의 치환기로 치환된 형태이다. 구체적으로는 중수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, 카복실, 치환 또는 비치환된 아민, 치환 또는 비치환된 C5-C20 아릴 또는 C5-C20 헤테로아릴, C1-C5 알콕시, C1-C5 할로알킬에서 선택되는 1개 이상의 치환기 또는 같거나 상이한 2 이상의 치환기가 연결되어 치환된 형태이다. 예시적인 치환기로는 트리플루오로메틸, 할로젠, 시아노, 메톡시, 카복실, 메틸, 아미노, 나이트로, 다이메틸아미노, 사이클로프로필 치환된 이미다졸, 피리딘, 치환 또는 비치환된 술폰일 등이 사용될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0052] 본 명세서의 용어 “치환된 사이클로알킬”은 C3-C8 사이클로알킬에 중수소, 할로젠, 시아노, 나이트로, 카복실, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 C5-C20 아릴 또는 C5-C20 헤테로아릴, C1-C5 알콕시, C1-C5 할로알킬에서 선택되는 1개 이상의 치환기 또는 같거나 상이한 2 이상의 치환기가 연결되어 치환된 형태이다. 예시적인 치환기로는 트리플루오로메틸, 할로젠, 시아노, 메톡시, 카복실, 메틸, 아미노, 나이트로 다이메틸아미노, 사이클로프로필 치환된 이미다졸, 치환 또는 비치환된 술폰일 등이 사용될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0053] 본 명세서의 용어 “치환된 아릴” 또는 “치환된 헤테로아릴”은 C5-C20 아릴 또는 C5-C50 헤테로아릴에 중수소, 할로, 시아노, 나이트로, 카복실, 치환 또는 비치환된 아미노, C1-C5 알콕시, C1-C5 할로알킬, C1-C10 알킬, C3-C8 사이클로알킬 또는 C3-C8 헤테로사이클로알킬, C3-C8 사이클로알킬 C1-C10 알킬, C5-C20 아릴 C1-C10 알킬에서 선택되는 1개 이상의 치환기, 또는 같거나 상이한 2 이상의 치환기가 연결되어 치환된 형태이다. 예시적인 치환기로는 트리플루오로메틸, 할로젠, 시아노, 메톡시, 카복실, 메틸, 아미노, 나이트로, 다이메틸아미노, 사이클로프로필 치환된 이미다졸, 메틸피페라진 치환된 이미다조 피리미딘, 치환 또는 비치환된 술폰일 등이 사용될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0054] 본 명세서에서, “인접한” 기는 해당 치환기가 치환된 원자와 직접 연결된 원자에 치환된 치환기, 해당 치환기와 입체구조적으로 가장 가깝게 위치한 치환기, 또는 해당 치환기가 치환된 원자에 치환된 다른 치환기를 의미할 수 있다. 예컨대, 벤젠고리에서 오쏘(ortho)위치로 치환된 2개의 치환기 및 지방족 고리에서 동일 탄소에 치환된 2개의 치환기는 서로 “인접한” 기로 해석될 수 있다.
- [0055] 화합물과 관련하여 사용되는 경우 “유효량”은 본 명세서에 기재된 바와 같이 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양이다
- [0056] 본 발명의 A1 아데노신 수용체 길항제로의 1,3,5-트리아진 유도체는, 4-(piperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-amine을 기본 골격으로 하여, 하기 [화학식1]로 표시되는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 이의 용매화물, 이의 동위원소변형체, 이의 호변이성질체, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 구조를 제공한다.



[0057]

[0058]

[화학식1]

[0059]

이와 같은 4-(piperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-amine은, A1 아데노신 수용체에 선택적 길항제로서 작용하여, 다양한 약제에 응용될 수 있다.

[0060]

상기 [화학식1]에서 R1은 치환된 아릴을 의미하며, R2는 알킬을 의미하며, R3는 아릴을 의미한다.

[0061]

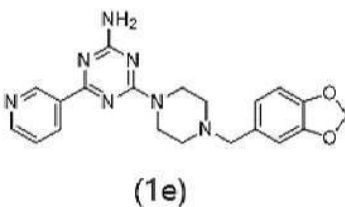
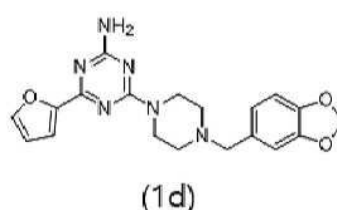
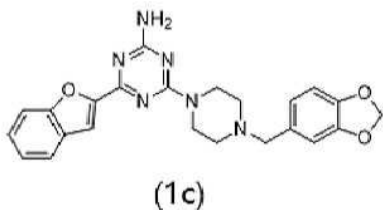
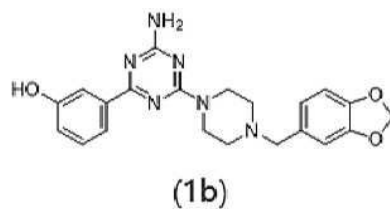
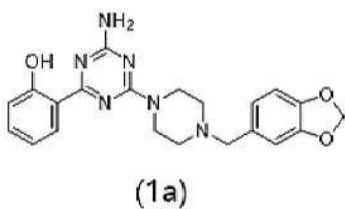
한편, 상기 [화학식1]의 피페라진(Piperazin)은 두 개의 아미노 그룹을 포함하며, 이로 인해 다양한 화학적 반응성을 나타내며, 다양한 약물 및 화학제품의 합성에 사용되며, 특히 중추 신경계 활성을 가진 약물의 합성에 널리 사용될 수 있다.

[0062]

또한, 피페라진은 트리아진 유도체 내에 결합된 상태로 다양한 유도체로 합성될 수 있으며, 일 예로, 페닐피페라진, 디페닐피페라진, 카르복시피페라진, N-아세틸피페라진, 클로로피페라진, 메틸피페라진, 벤질피페라진, 트리아졸피페라진, 피페라진일퀴놀린, 플루오루피페라진 등을 골격으로 하여 화학적 변형을 이룰 수 있고, 본 발명에서는 메틸피페라진으로 전제하여 실시예를 기재하나 다양하게 변형될 수 있음은 물론이다.

[0063]

한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 4-(piperazin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-amine은, 하기의 다양한 실시예에 의해 제조된 것을 아데노신과의 결합 특이성에 대한 실험데이터를 통해 도출된 효과를 발생시키는 기본골격 구조를 의미한다.

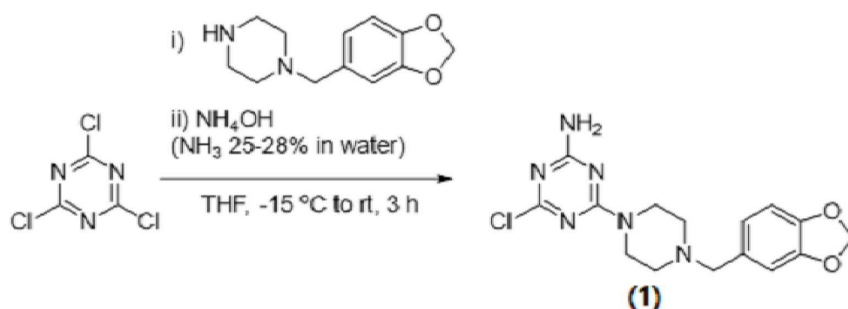


[0064]

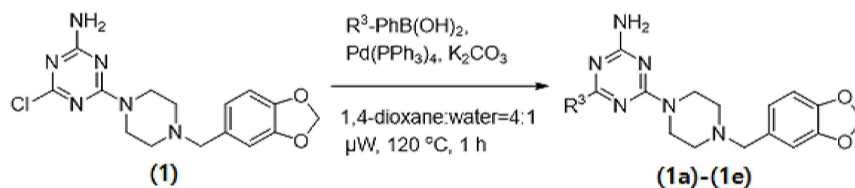
[0065]

[화학식 (1a) 내지 (1e)의 구조]

[0066] [실시예 1] (1a) 내지 (1e)의 제조



[0067]

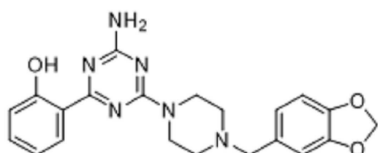


[0068]

[0069] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15°C 로 냉각하고, 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine (1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH_3 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(1)을 획득한다.

[0070]

이후, 마이크로파 튜브에 중간체(1)(1등분), R^3 -phenyl boronic acid(2 등분), Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(5 mol %), 탄산칼륨(2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:물=4:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120°C 로 1시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, Cl부분에 대하여 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 각각 (1a) 내지 (1e)를 얻을 수 있다.



[0071]

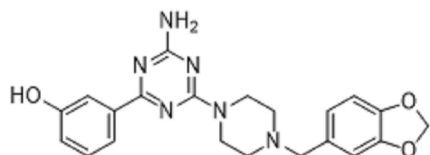
[0072] [(1a)의 제조에 대한 실시예]

[0073]

상술한, (1a) 내지 (1e)의 제조의 [실시예1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (1a)인 2-(4-amino-6-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0074]

수율: 58%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.72 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.80 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.42 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 164.48, 163.24, 161.24, 147.22, 146.21, 133.38, 131.71, 128.84, 122.02, 118.21, 117.62, 117.42, 109.10, 107.85, 100.77, 61.60, 52.34, 42.59, 14.06.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$: 407.1824 [M+H]⁺. Found 407.1879.

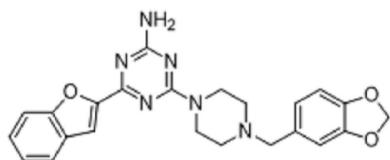


[0075]

[0076] [(1b)의 제조에 대한 실시예]

[0077] 상술한, (1a) 내지 (1e)의 제조의 [실시예1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (1b)인 3-(4-amino-6-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0078] 수율: 26%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.48 (t, J = 5.2 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.37, 165.08, 156.00, 147.85, 146.94, 138.65, 129.70, 125.67, 122.59, 120.77, 118.85, 115.16, 109.76, 108.08, 101.09, 62.92, 53.57, 30.47, 29.85; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₂N₆O₃: 407.1827 [M+H]⁺. Found 407.1861.

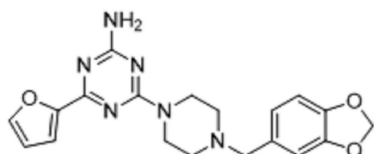


[0079]

[0080] [(1c)의 제조에 대한 실시예]

[0081] 상술한, (1a) 내지 (1e)의 제조의 [실시예1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (1c)인 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-6-(benzofuran-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amine을 하기와 같이 수득하였다.

[0082] 수율: 34%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 - 7.57 (m, 3H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.92 (d, J = 47.3 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.49 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.22, 164.76, 164.55, 155.87, 153.19, 147.84, 146.86, 131.80, 128.07, 126.45, 123.46, 122.41, 122.25, 112.36, 110.69, 109.62, 108.05, 101.07, 62.93, 52.89, 43.26.

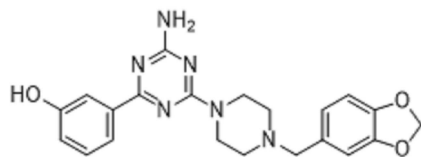


[0083]

[0084] [(1d)의 제조에 대한 실시예]

[0085] 상술한, (1a) 내지 (1e)의 제조의 [실시예1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (1d)인 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-6-(furan-2-yl)-1,3,5-triazin-2-amine을 하기와 같이 수득하였다.

[0086] 수율: 45%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.81 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.38 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.87, 164.37, 162.97, 151.52, 147.23, 146.20, 145.45, 131.79, 122.00, 113.85, 111.97, 109.09, 107.86, 100.78, 61.69, 52.28, 42.58; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₁₉H₂₀N₆O₃: 381.1677 [M+H]⁺. Found 381.1694.



[0087]

[0088]

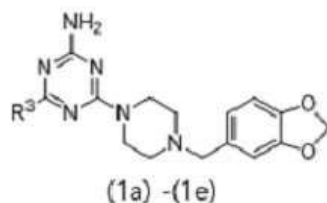
[(1e)의 제조에 대한 실시예]

[0089]

상술한, (1a) 내지 (1e)의 제조의 [실시예1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (1e)인 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-6-(pyridin-3-yl)-1,3,5-triazin-2-amine을 하기와 같이 수득하였다.

[0090]

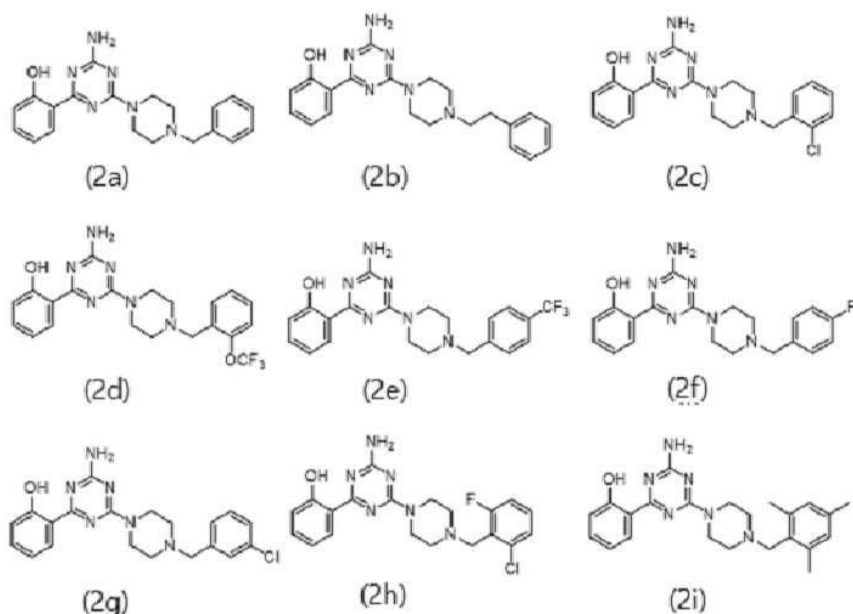
수율: 41%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.81 (d, J = 50.4 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.40 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.33, 167.03, 164.49, 151.82, 149.09, 147.23, 146.21, 135.13, 132.34, 131.77, 123.42, 122.02, 109.10, 107.86, 100.79, 61.68, 52.13, 42.55.; HRMS (ES $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: 392.1838 [M+H] $^+$. Found 392.1838.



Compound	R^3	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
		hA_1	hA_{2A}	hA_{2B}	hA_3
(1a)		93 $\pm$ 1 (K_i = 226.1 nM)	38 $\pm$ 4	13 $\pm$ 2	31 $\pm$ 6
(1b)		98 $\pm$ 1 (K_i = 212.4 nM)	29 $\pm$ 3	36 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3
(1c)		61 $\pm$ 4	12 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2	56 $\pm$ 5
(1d)		80 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1	41 $\pm$ 6	20 $\pm$ 2
(1e)		58 $\pm$ 1	16 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3	51 $\pm$ 5

[0091]

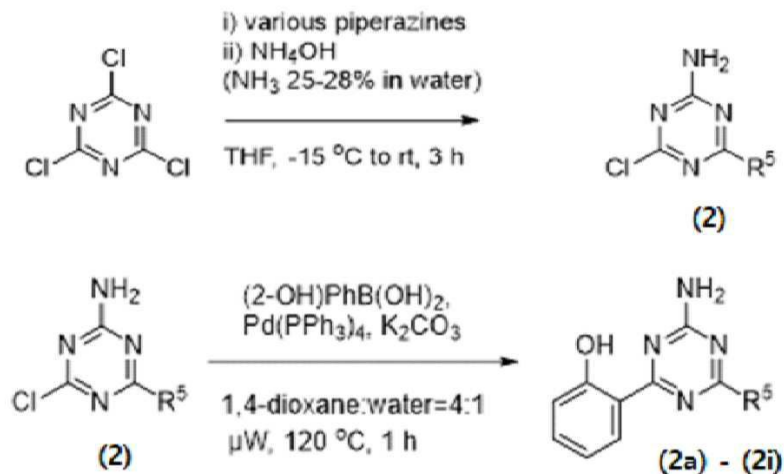
[0092] [표1- (1a) 내지 (1e)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)과 결합친화도(Ki) 값]



[0093]

[0094] [화학식 (2a) 내지 (2i)의 구조]

[0095] [실시예 2] (2a) 내지 (2i)의 제조



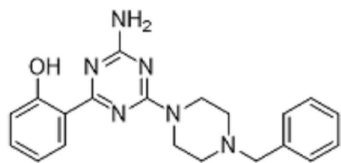
[0096]

[0097] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각하고, 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazine (1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(2)를 획득한다.

[0098]

이후, 마이크로파 튜브에 중간체(2)(1등분), (2-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), potassium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=4:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃로 1시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 R₅를 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행

하면 각각 (2a) 내지 (2i)를 얻을 수 있다.

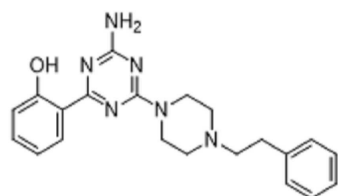


[0099]

[0100] [(2a)의 제조에 대한 실시예]

[0101] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2a)인 2-(4-amino-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0102] 수율: 29%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.46 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 6H), 6.94 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.51 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.39, 165.38, 163.55, 161.76, 133.82, 129.40, 129.36, 128.49, 127.45, 118.78, 118.09, 117.78, 63.13, 52.89, 43.39, 31.07. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₂N₆O: 363.1928 [M+H]⁺. Found 363.1968.

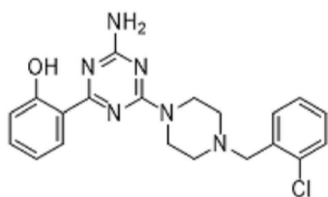


[0103]

[0104] [(2b)의 제조에 대한 실시예]

[0105] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2b)인 2-(4-amino-6-(4-phenethylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0106] 수율: 7%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.88 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.1 Hz, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.43, 165.41, 163.58, 161.76, 140.16, 133.86, 129.42, 128.83, 128.60, 126.32, 118.80, 118.08, 117.80, 60.51, 53.04, 43.53, 33.68. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₄N₆O: 377.2086 [M+H]⁺. Found 377.2134.



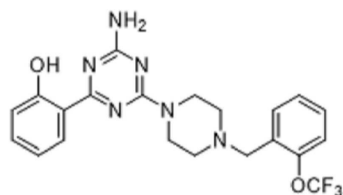
[0107]

[0108] [(2c)의 제조에 대한 실시예]

[0109] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2c)인 2-(4-amino-6-(4-(2-chlorobenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0110] 수율: 68%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.46 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.32 – 7.15 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.59 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.89, 164.48, 163.25, 161.25, 135.36, 133.40, 133.36, 130.92, 129.30, 128.86, 128.70, 127.05, 118.23, 117.62, 117.43, 58.55, 52.34, 42.95. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₁ClN₆O: 397.1538

[M+H]⁺. Found 397.1576.

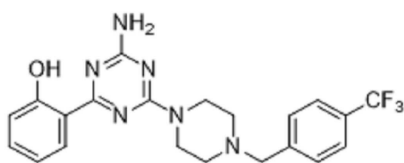


[0111]

[0112] [(2d)의 제조에 대한 실시예]

[0113] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2d)인 2-(4-amino-6-(4-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0114] 수율: 73%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (s, 3H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.54 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.89, 164.47, 163.26, 161.25, 147.08, 133.41, 131.22, 130.59, 128.88 (d, J = 5.1 Hz), 127.40, 121.48, 120.67, 118.93, 118.22, 117.61, 117.43, 55.27, 52.21, 42.93; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₁F₃N₆O₂: 447.1753 [M+H]⁺. Found 447.1793.

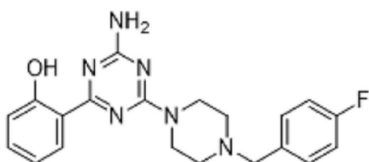


[0115]

[0116] [(2e)의 제조에 대한 실시예]

[0117] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2e)인 2-(4-amino-6-(4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0118] 수율: 66%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.44 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.51 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.39, 165.37, 163.59, 161.74, 142.19, 133.85, 129.68 (q, J = 32.3 Hz), 129.39, 129.34, 125.43 (q, J = 3.6 Hz), 124.34, 118.79, 118.06, 117.79, 62.51, 52.95, 43.59; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₁F₃N₆O: 431.1802 [M+H]⁺. Found 431.1875.



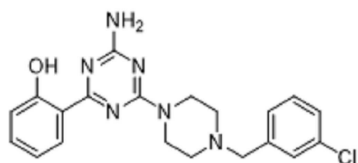
[0119]

[0120] [(2f)의 제조에 대한 실시예]

[0121] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2f)인 2-(4-amino-6-(4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0122] 수율: 34%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.47 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.49 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.87, 164.47, 163.25, 161.30 (d, J = 242.8 Hz), 161.24, 134.08 (d, J = 2.9 Hz), 133.40, 130.71 (d, J = 8.1

Hz), 128.84, 118.22, 117.61, 117.43, 114.93 (d, J = 20.9 Hz), 60.98, 52.24 (d, J = 27.9 Hz), 42.74 (d, J = 36.7 Hz) ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₁FN₆O: 381.1835 [M+H]⁺. Found 381.1850.



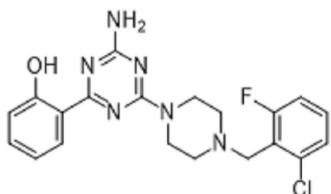
[0123]

[0124] [(2g)의 제조에 대한 실시예]

[0125] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2g)인 2-(4-amino-6-(4-(3-chlorobenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0126]

수율: 43%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.46 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.50 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.88, 164.48, 163.25, 161.25, 140.72, 133.39, 132.97, 130.08, 128.85, 128.47, 127.46, 126.99, 118.21, 117.62, 117.43, 61.08, 52.24 (d, J = 27.9 Hz), 42.74 (d, J = 36.7 Hz) ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₁CIN₆O: 397.1539 [M+H]⁺. Found 397.1560.



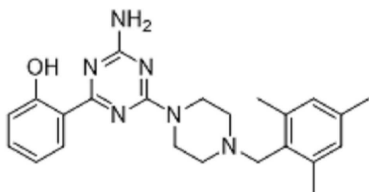
[0127]

[0128] [(2h)의 제조에 대한 실시예]

[0129] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2h)인 2-(4-amino-6-(4-(2-chloro-6-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0130]

수율: 11%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.48 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.01 (dt, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.62 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.37, 165.38, 163.45 (d, J = 3.3 Hz), 161.74, 160.99, 136.80 (d, J = 5.9 Hz), 133.79, 129.50 (d, J = 9.9 Hz), 129.40, 125.64 (d, J = 3.7 Hz), 123.55 (d, J = 18.0 Hz), 118.76, 118.09, 117.76, 114.17 (d, J = 23.5 Hz), 52.57, 43.62, 29.83. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₀ClFN₆O: 415.1445 [M+H]⁺. Found 415.1461.



[0131]

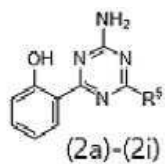
[0132] [(2i)의 제조에 대한 실시예]

[0133] 상술한, (2a) 내지 (2i)의 제조의 [실시예2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (2i)인 2-(4-amino-6-(4-(2,4,6-trimethylbenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0134]

수율: 80%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.52 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.50 (s, 2H),

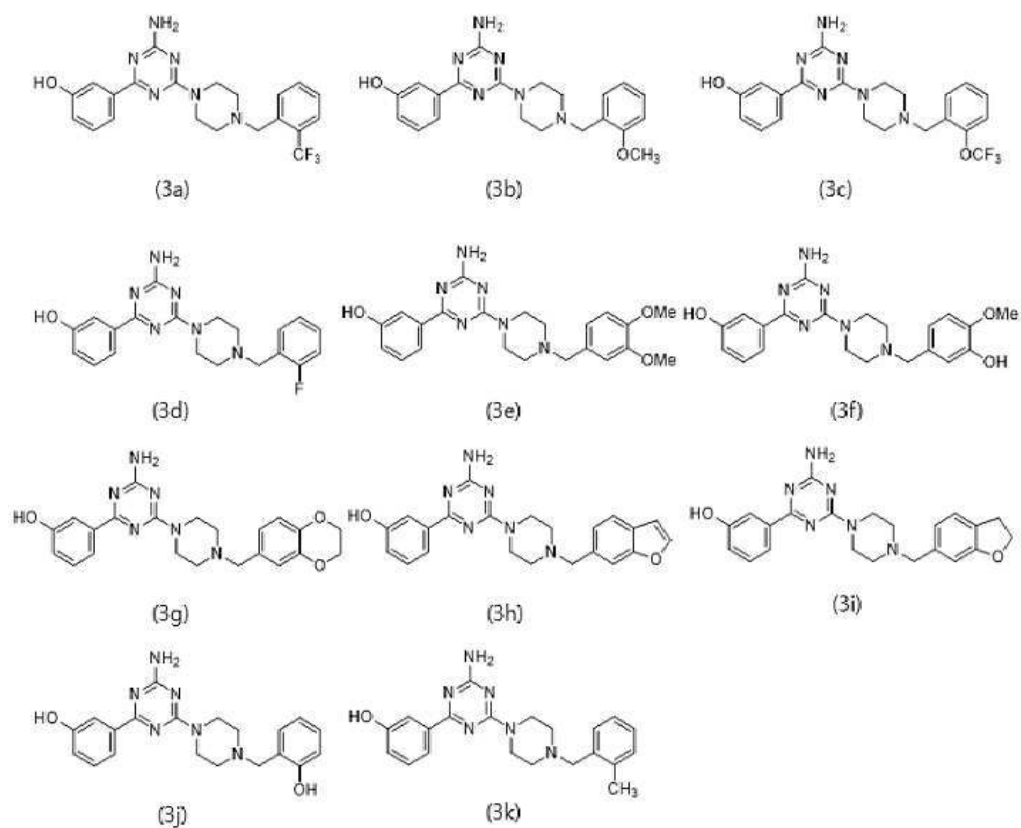
2.50 (s, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.28 (s, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.37, 165.41, 163.43, 161.75, 138.26, 136.75, 133.79, 131.44, 129.40, 129.11, 118.78, 118.12, 117.77, 55.96, 52.60, 43.97, 21.05, 20.21. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₈N₆O: 405.2397 [M+H]⁺. Found 405.2496.



Compound	R ⁵	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
		hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(2a)		63±2	44±3	44±2	38±5
(2b)		55±3	56±3	57±1	32±3
(2c)		86±1	61±3	35±2	15±2
(2d)		94±1	73±5	45±4	26±2
(2e)		31±1	26±5	27±1	21±3
(2f)		43±2	45±3	39±1	43±3
(2g)		86±4	72±1	78±1	36±5
(2h)		84±1	70±1	68±5	40±1
(2i)		45±1	61±1	73±3	47±6

[0135]

[0136] [표2- (2a) 내지 (2i)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)]



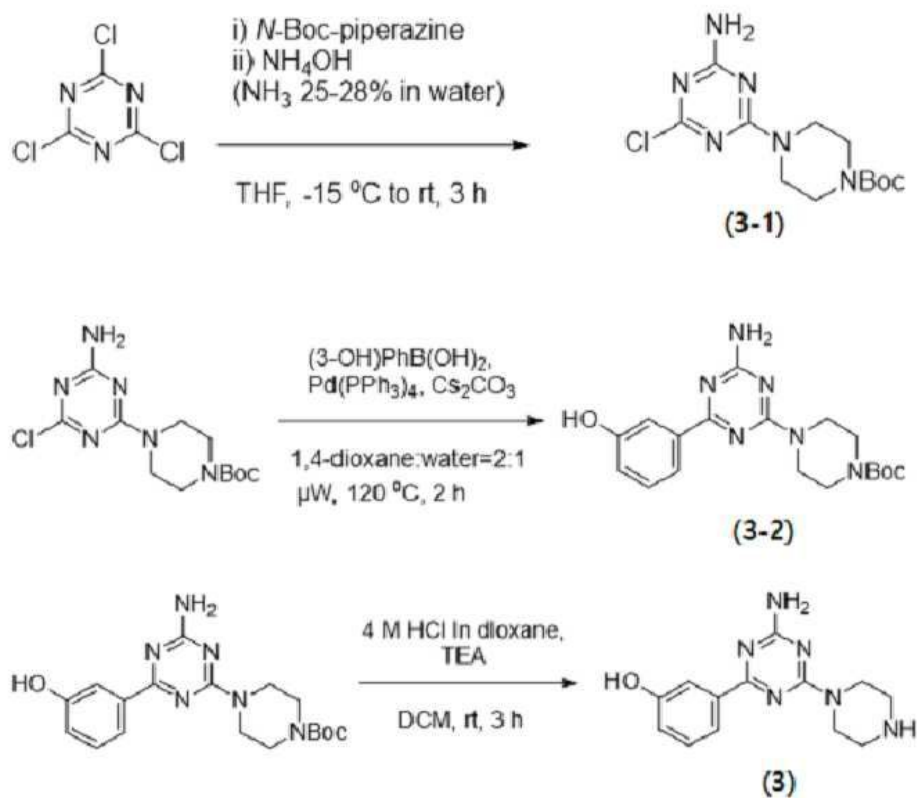
[0138]

[0139]

[화학식 (3a) 내지 (3k)의 구조]

[0140]

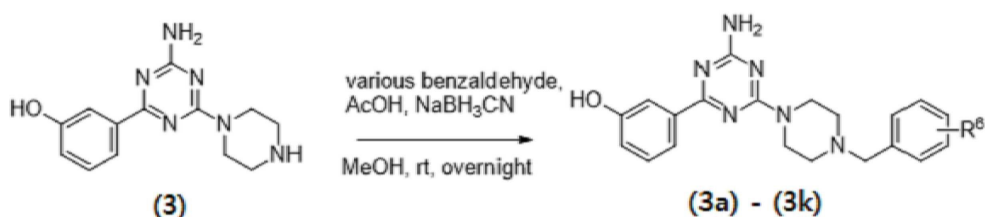
[실시예 3] (3a) 내지 (3k)의 제조



[0141]

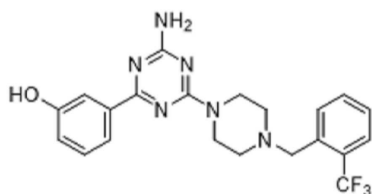
[0142] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각한 후, N-Boc-piperazine(1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(3-1)을 획득한다.

[0143] 이후, 마이크로파 튜브에 중간체(3-1)(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃로 2시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(3-2)를 얻고, 중간체(3-2)는 DCM(dichloromethane)에 용해되었고 0℃로 냉각된 후, dioxane에 있는 4 M HCl을 천천히 첨가하며, 실온에서 3시간 동안 계속 저어지고, 이들 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되며, 잔여물은 MeOH와 DCM에 용해되었고, pH가 7이 될 때까지 TEA가 첨가되었고, 진공에서 농축되어 중간체(3)을 획득한다.



[0144]

[0145] 중간체(3)와 다양한 benzaldehyde가 AcOH 점적으로 첨가함으로써 pH를 5로 조절된 MeOH에 용해되고, 이어서 NaBH₃CN을 부분적으로 첨가하여 저어주어 반응을 완료되도록 한 후, 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 R6를 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 각각 (3a) 내지 (3k)를 얻을 수 있다.

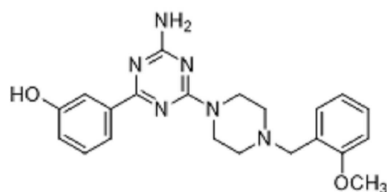


[0146]

[0147] [(3a)의 제조에 대한 실시예]

[0148] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3a)인 3-(4-amino-6-(4-(2-(trifluoromethyl)benzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0149] 수율: 11%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.54 (t, J = 5.1 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.59, 166.80, 164.82, 156.17, 138.11, 137.38, 131.96, 130.61, 129.74, 128.90 (d, J = 30.1 Hz), 127.15, 125.98 (d, J = 5.9 Hz), 123.20, 120.75, 119.15, 115.24, 58.34, 53.11, 43.42; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₁F₃N₆O: 431.1812 [M+H]⁺. Found 431.1859.

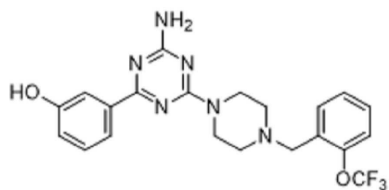


[0150]

[0151] [(3b)의 제조에 대한 실시예]

[0152] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3b)인 3-(4-amino-6-(4-(2-methoxybenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol (25b)을 하기와 같이 수득하였다.

[0153] 수율: 10%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.60 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.07, 167.36, 164.98, 158.11, 156.31, 138.53, 131.38, 129.67, 128.91, 124.72, 120.49, 120.46, 119.06, 115.28, 110.70, 56.35, 55.51, 52.80, 42.91. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₄N₆O₂: 393.2033 [M+H]⁺. Found 393.2082.

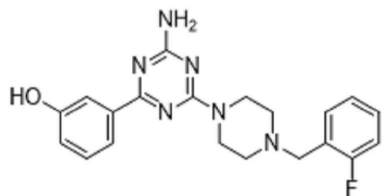


[0154]

[0155] [(3c)의 제조에 대한 실시예]

[0156] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3c)인 3-(4-amino-6-(4-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0157] 수율: 10%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.1, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.64 (s, 2H), 2.54 (t, J = 4.8 Hz, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.91, 167.09, 164.83, 156.29, 148.06, 138.28, 131.44, 130.28, 129.70, 128.72, 126.93, 120.72, 120.71 (q, J = 257.4 Hz), 119.85 (d, J = 138.4 Hz), 115.33, 56.04, 52.80, 43.17, 31.05. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₁F₃N₆O₂: 447.1761 [M+H]⁺. Found 447.1839.

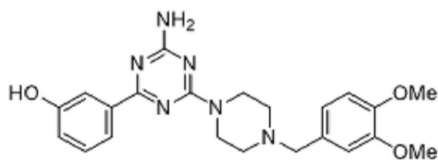


[0158]

[0159] [(3d)의 제조에 대한 실시예]

[0160] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3d)인 3-(4-amino-6-(4-(2-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0161] 수율: 24%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.7, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.2, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.63 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.81, 167.20, 164.73, 160.84 (d, J = 245.0 Hz), 157.22, 138.42, 131.69 (d, J = 4.4 Hz), 131.63 - 128.28 (m), 129.22 (d, J = 8.1 Hz), 129.06, 124.22 (d, J = 3.7 Hz), 118.70, 118.22, 115.21 (d, J = 22.0 Hz), 114.62, 54.75 (d, J = 31.2 Hz), 52.23, 42.55. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₀H₂₁FN₆O: 381.1842 [M+H]⁺. Found 381.1886.

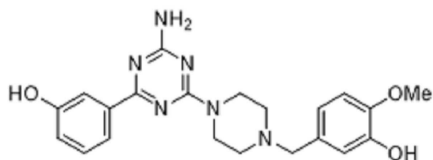


[0162]

[0163] [(3e)의 제조에 대한 실시예]

[0164] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3e)인 3-(4-amino-6-(4-(3,4-dimethoxybenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0165] 수율: 52%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.38 - 7.56 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.63 (m, 6H), 3.84 (s, 4H), 3.74 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 3.44 (s, 2H), 2.40 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 : MeOD=5:1) δ 171.10, 167.01, 164.65, 156.77, 146.66, 145.65, 138.01, 129.29, 121.06, 119.68, 118.63, 116.14, 114.79, 110.91, 62.47, 55.76, 52.51, 42.69; HRMS (ES $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 423.2149 [M+H] $^+$. Found 423.2147.

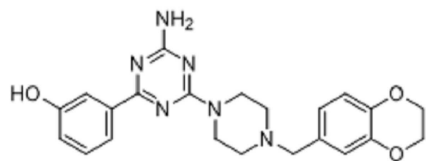


[0166]

[0167] [(3f)의 제조에 대한 실시예]

[0168] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3f)인 5-((4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)-2-methoxyphenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0169] 수율: 26%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 4H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.38 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 : MeOD=5:1) δ 171.13, 167.04, 164.69, 156.82, 146.61, 145.68, 138.03, 129.60, 129.35, 121.05, 119.73, 118.70, 116.10, 114.79, 110.91, 62.53, 55.83, 52.59, 42.78; HRMS (ES $^+$): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$: 409.1983 [M+H] $^+$. Found 409.2011.

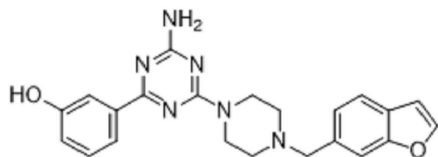


[0170]

[0171] [(3g)의 제조에 대한 실시예]

[0172] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3g)인 3-(4-amino-6-(4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0173] 수율: 18%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.70 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.56 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.77, 167.17, 164.72, 157.20, 143.06, 142.38, 138.43, 130.90, 129.04, 121.68, 118.67, 118.18, 117.40, 116.66, 114.60, 64.03, 61.42, 42.62, 29.02, 28.82, 26.55.

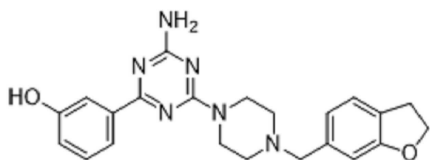


[0174]

[0175] [(3h)의 제조에 대한 실시예]

[0176] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3h)인 3-(4-amino-6-(4-(benzofuran-6-ylmethyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0177] 수율: 12%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 - 6.91 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 181.27, 171.00, 167.32, 165.03, 156.12, 154.60, 145.53, 138.53, 129.70, 127.66, 125.97, 122.13, 120.69, 118.96, 115.21, 111.32, 106.66, 63.19, 52.89, 43.04.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₂N₆O₂: 403.1877 [M+H]⁺. Found 403.1932.

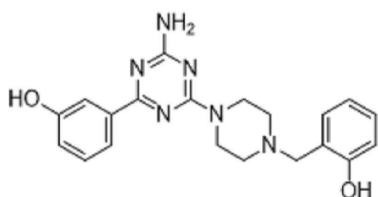


[0178]

[0179] [(3i)의 제조에 대한 실시예]

[0180] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3i)인 3-(4-amino-6-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-6-ylmethyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0181] 수율: 10%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.79, 167.19, 164.73, 158.83, 157.22, 138.45, 129.58, 129.06, 128.58, 127.18, 125.83, 118.69, 118.20, 114.62, 108.33, 70.86, 61.82, 52.21, 42.65, 29.05.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₄N₆O₂: 405.2035 [M+H]⁺. Found 405.2065.



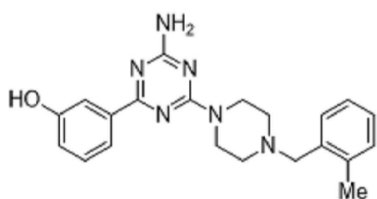
[0182]

[0183] [(3j)의 제조에 대한 실시예]

[0184] 상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3j) 2-((4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0185] 수율: 4%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 4.0, 2.4 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.59 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.94, 167.11, 164.89, 157.43, 156.30, 138.05, 129.78, 129.22, 128.98, 120.87, 120.56, 119.65, 119.28, 116.30, 115.23, 61.53, 52.37, 43.02.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for

C₂₀H₂₂N₆O₂: 379.1878 [M+H]⁺. Found 379.1891.



[0186]

[0187]

[(3k)의 제조에 대한 실시예]

[0188]

상술한, (3a) 내지 (3k)의 제조의 [실시예3]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (3k)인 3-(4-amino-6-(4-(2-methylbenzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0189]

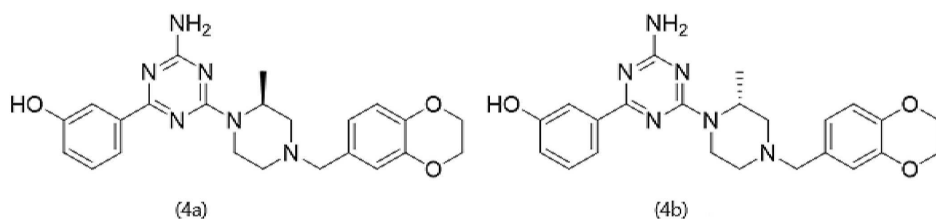
수율: 39%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 7.06 - 6.79 (m, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.79, 167.19, 164.70, 157.23, 138.44, 137.11, 136.07, 130.10, 129.63, 129.03, 127.01, 125.42, 118.65, 118.19, 114.62, 60.12, 52.61, 42.68, 18.87.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₄N₆O: 377.2093 [M+H]⁺. Found 377.2143.

Compound	R ⁶	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
		hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(3a)	2-CF ₃	97±1	18±1	49±1	32±2
(3b)	2-OCH ₃	99±1	17±1	37±4	41±2
(3c)	2-OCF ₃	93±2	28±4	40±4	19±4
(3d)	2-F	90±1	9±3	17±1	21±4
(3e)	3,4-diOCH ₃	98±1	13±1	46±5	36±5
(3f)	3-OH-4-OCH ₃	90±2	8±2	41±5	31±5
(3g)	3,4-O(CH ₂) ₂ O	99±2	16±2	17±2	38±2
(3h)	3,4-CH=CHO	97±1	19±1	30±1	39±2
(3i)	3,4-(CH ₃) ₂ O	88±1	19±2	53±5	43±3
(3j)	2-OH	93±1	11±3	4±3	22±3
(3k)	2-CH ₃	93±2	17±3	25±3	45±5

cAMP Assay						
hA ₁ AR		hA _{2A} AR		hA _{2B} AR		
Agonist Mode	Antagonist Mode	Agonist Mode	Antagonist Mode	Agonist Mode	Antagonist Mode	
compound	%Estimulation	%inhibition	%Estimulation	%inhibition	%Estimulation	%inhibition
(3a)	9±3	99±2			N/A	

[0190]

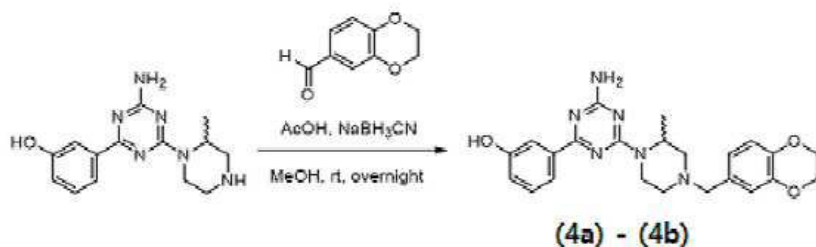
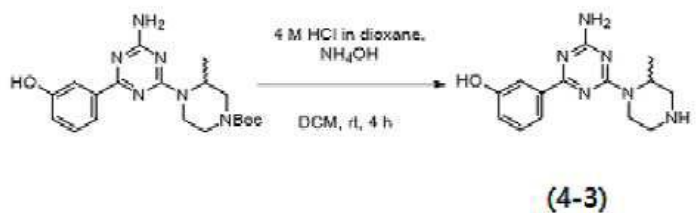
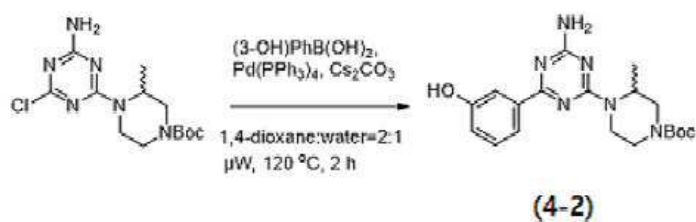
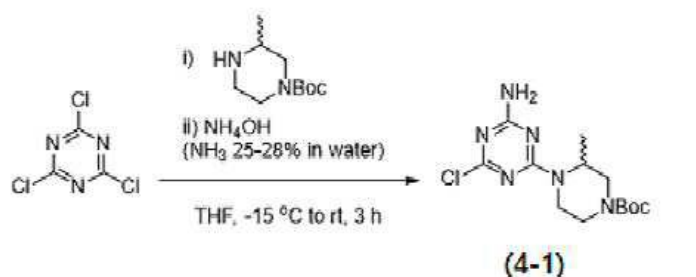
[0191] [표3- (3a) 내지 (3k)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)]



[0192]

[0193] [화학식 (4a) 내지 (4b)의 구조]

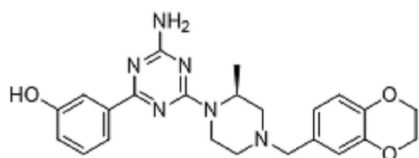
[0194] [실시예 4] (4a) 내지 (4b)의 제조



[0195]

[0196] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각한 후 tert-butyl (S or R)-3-methylpiperazine-1-carboxylate (1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(4-1)을 획득한다.

[0197] 이후, 마이크로파 튜브에 중간체(4-1)(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃로 2시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(4-2)를 얻고, 중간체(4-2)는 DCM(dichloromethane)에 용해되었고 0℃로 냉각된 후, dioxane에 있는 4 M HCl을 천천히 첨가하며, 실온에서 4 시간 동안 계속 저어지고, 이들 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되며, pH가 7이 될 때까지 NH₄OH가 조절 첨가되었고, 에틸 아세테이트로 추출하여 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(4-3)을 얻고, 중간체(4-3)은 AcOH를 점적으로 첨가함으로써 pH를 5로 조절된 MeOH에 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carbaldehyde가 용해되었고, 이어서 NaBH₃CN을 부분적으로 첨가하여 저어주어 반응을 완료되도록 한 후, 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 이후 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 (4a)와 (4b)를 얻을 수 있다.

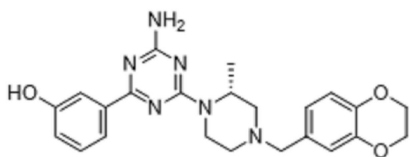


[0198]

[0199] [(4a)의 제조에 대한 실시예]

[0200] 상술한, [실시예4]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (4a)인 (S)-3-(4-amino-6-(4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0201] 수율: 16%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 8.1, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.26 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 3.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.90, 167.26, 164.64, 156.14, 143.45, 142.84, 138.58, 131.12, 129.71, 122.08, 120.66, 118.96, 117.83, 117.13, 115.25, 64.52, 64.48, 62.30, 57.40, 53.18, 46.47, 38.61, 15.73.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₆N₆O₃: 435.2149 [M+H]⁺. Found 435.2202.



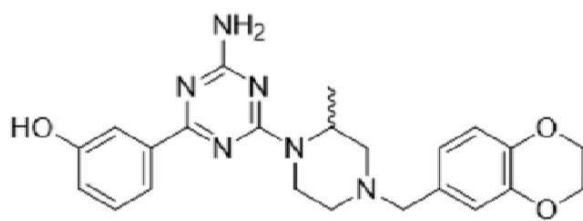
[0202]

[0203] [(4b)의 제조에 대한 실시예]

[0204] 상술한, [실시예4]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (4b)인 (R)-3-(4-amino-6-(4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0205] 수율: 22%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 5.02 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.46 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.86, 167.26, 164.68, 156.16, 143.43, 142.74,

138.61, 131.55, 129.69, 122.00, 120.66, 118.95, 117.75, 117.08, 115.25, 64.53, 64.49, 62.33, 57.50, 53.22, 46.56, 38.75, 15.76. ; HRMS (ES+): m/z calculated for C₂₃H₂₆N₆O₃: 435.2140 [M+H]⁺. Found 435.2191.



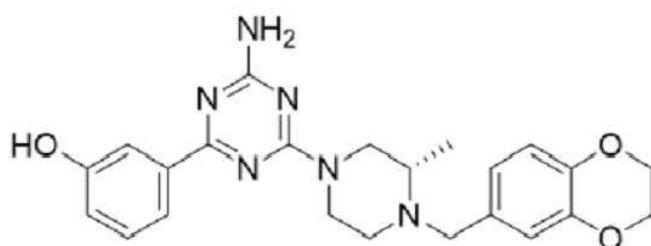
(4a) – (4b)

Compound	Percentage Inhibition (%) at 10 μ M			
	hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(4a)	96 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2	13 $\pm$ 1	46 $\pm$ 4
(4b)	99 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4	22 $\pm$ 4	39 $\pm$ 5

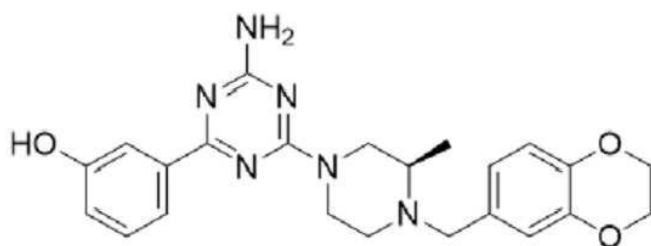
[0206]

[0207]

[표4- (4a) 내지 (4b)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μ M)]



(5a)



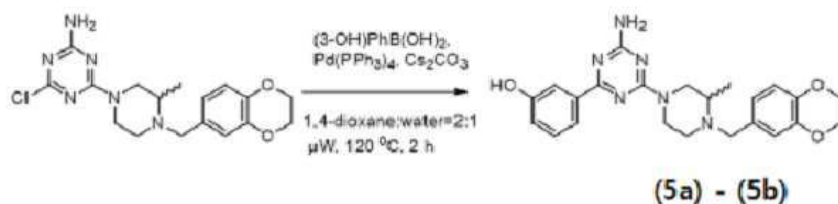
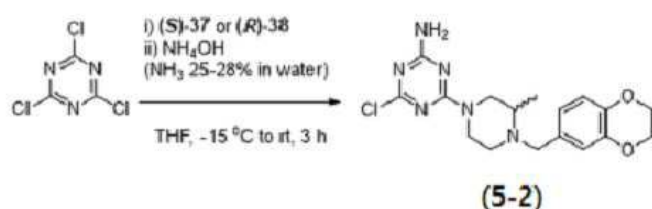
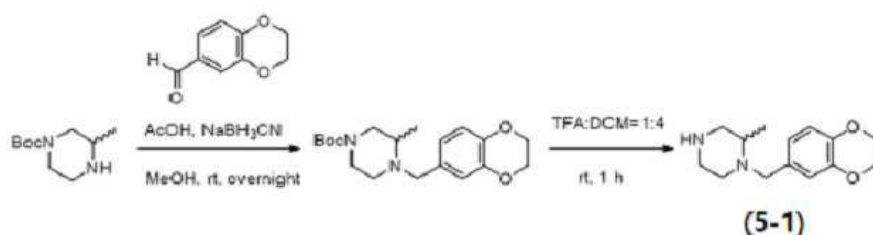
(5b)

[0208]

[0209]

[화학식 (5a) 내지 (5b)의 구조]

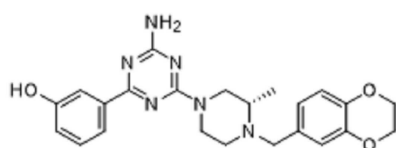
[0210] [실시예 5] (5a) 내지 (5b)의 제조



[0211]

[0212]

와 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carbaldehyde AcOH 점적으로 첨가함으로써 pH를 5로 조절된 MeOH에 용해되고, 이어서 NaBH₃CN을 부분적으로 첨가하여 저어주어 반응을 완료되도록 한 후, 포화된 NaHCO₃ 용액이 첨가하며, 이후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고, 이들에 CH₂Cl₂ 및 CF₃COOH (CH₂Cl₂: CF₃COOH =4:1)이 첨가되어, 25° C에서 용액의 pH 값은 포화된 NaHCO₃로 9로 조절되어 1시간 동안 저어진다. 이 후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각한 용액에 첨가되어, 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액 (NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 수집되었고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후, 마이크로파 튜브에 정제된 화합물(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물(1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120 °C로 2시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 각각 (5a) 내지 (5b)를 얻을 수 있다.

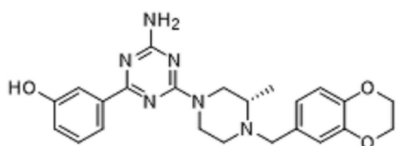


[0213]

[0214] [(5a)의 제조에 대한 실시예]

[0215] 상술한, (5a) 내지 (5b)의 제조의 [실시예5]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (5a)인 (S)-3-(4-amino-6-(4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-3-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0216] 수율: 40%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.93 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.23 (d, J = 23.5 Hz, 3H).

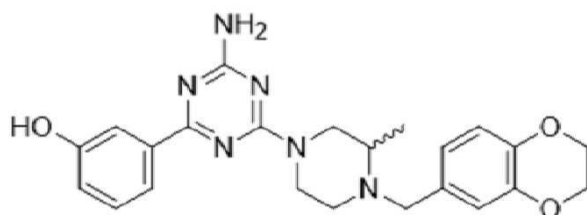


[0217]

[0218] [(5b)의 제조에 대한 실시예]

[0219] 상술한, (5a) 내지 (5b)의 제조의 [실시예5]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (5b)인 (R)-3-(4-amino-6-(4-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-3-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0220] 수율: 34%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 1.25 (s, 3H).

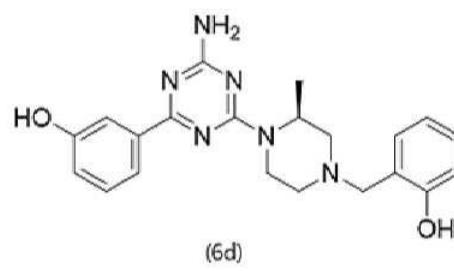
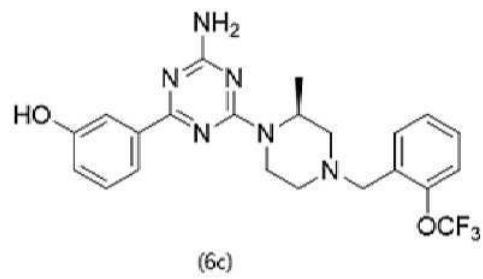
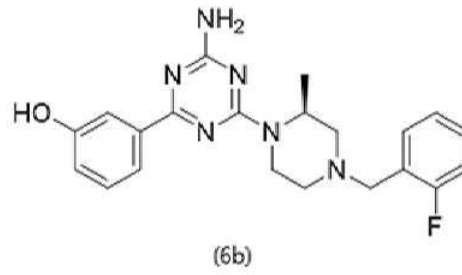
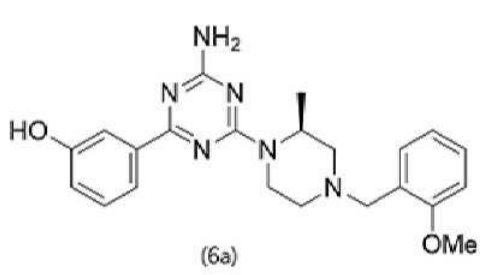


(5a) – (5b)

Compound	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
	hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(5a)	94 $\pm$ 2	33 $\pm$ 2	31 $\pm$ 3	92 $\pm$ 1
(5b)	99 $\pm$ 1	26 $\pm$ 4	18 $\pm$ 4	47 $\pm$ 5

[0221]

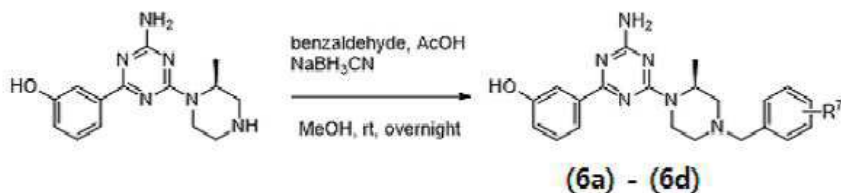
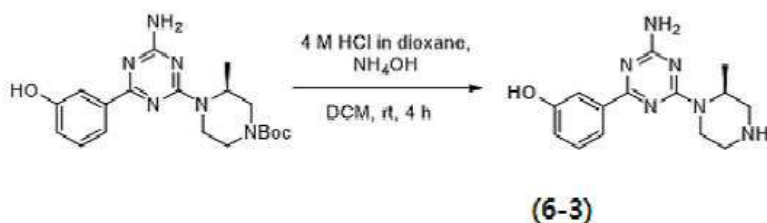
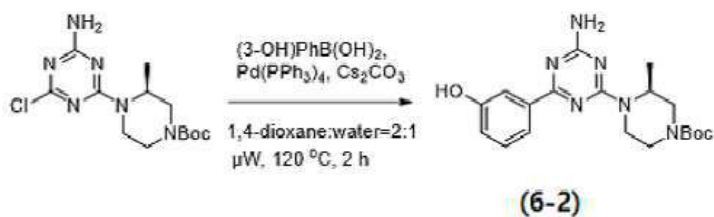
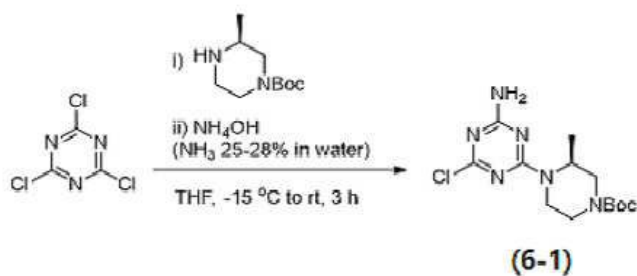
[0222] [표5- (5a) 내지 (5b)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μ M)]



[0223]

[0224] [화학식 (6a) 내지 (6d)의 구조]

[0225] [실시예 6] (6a) 내지 (6d)의 제조



[0226]

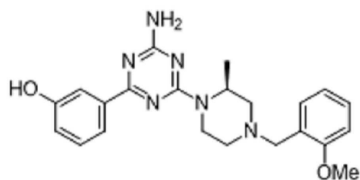
[0227] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각하고, tert-butyl (S)-3-methylpiperazine-1-carboxylate(1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(6-1)를 획득한다.

[0228]

이후, 마이크로파 튜브에 중간체(6-1)(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2등분), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물 (1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃로 2시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(6-2)를 획득한다.

[0229]

이후, 중간체(6-2)는 dichloromethane에 용해하여 0 °C로 냉각된 후에 dioxane 내의 4 M HCl을 천천히 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 계속 저어지고, 이후 반응 혼합물은 감압 하에서 농축되며, pH가 7이 될 때까지 NH₄OH가 조절 첨가되었고, 에틸 아세테이트로 추출하여 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(6-3)을 얻고, 중간체(6-3)와 benzaldehyde는 AcOH를 점적으로 첨가함으로써 pH를 5로 조절된 메탄올에 용해되었고, 이어서 NaBH₃CN을 부분적으로 첨가하여 저어주어 반응을 완료되도록 한 후, 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 이후 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 (6a)와 (6b)를 얻을 수 있다.



[0230]

[0231]

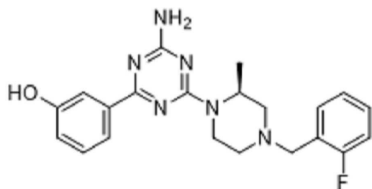
[(6a)의 제조에 대한 실시예]

[0232]

상술한, [실시예6]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (6a)인 (S)-3-(4-amino-6-(4-(2-methoxybenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0233]

수율: 22%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 2.01 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.79, 167.23, 164.42, 157.30, 157.22, 138.54, 129.12, 129.06, 127.91, 125.80, 120.22, 118.70, 118.18, 114.63, 110.81, 57.31, 55.34, 53.06, 38.12, 30.97, 22.08, 15.45.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₆N₆O₂: 407.2192 [M+H]⁺. Found 407.2260.



[0234]

[0235]

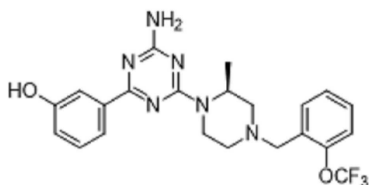
[(6b)의 제조에 대한 실시예]

[0236]

상술한, [실시예6]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (6b)인 (S)-3-(4-amino-6-(4-(2-fluorobenzyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0237]

수율: 20%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.32 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 6.98 - 6.71 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.03 (t, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.87, 167.29, 164.49, 160.85 (d, J = 244.3 Hz), 157.27, 138.56, 131.22, 129.14, 129.06, 124.59 (d, J = 13.9 Hz), 124.31 (d, J = 3.7 Hz), 118.78, 118.26, 115.25 (d, J = 21.6 Hz), 114.69, 57.04, 54.59, 52.71, 45.60, 38.06, 15.41.; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₃FN₆O: 395.1989 [M+H]⁺. Found 395.2060.



[0238]

[0239]

[(6c)의 제조에 대한 실시예]

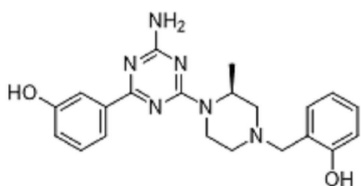
[0240]

상술한, [실시예6]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (6c)인 (S)-3-(4-amino-6-(2-methyl-4-(2-(trifluoromethoxy)benzyl)piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0241]

수율: 15%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.98 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (td, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.69 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.2

Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.82, 167.25, 164.46, 157.23, 147.10, 138.52, 130.88, 129.05, 128.83, 127.41, 121.53, 120.69, 118.99, 118.70, 118.18, 114.64, 57.27, 55.48, 52.79, 45.54, 38.00, 15.23. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₃F₃N₆O₂: 461.1918 [M+H]⁺. Found 461.2010.



[0242]

[0243]

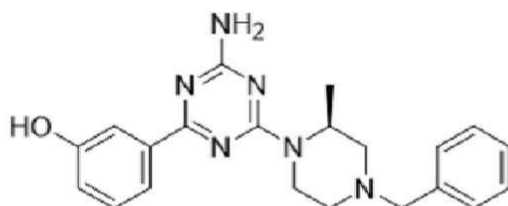
[(6d)의 제조에 대한 실시예]

[0244]

상술한, [실시예6]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (6d)인 (S)-2-((4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0245]

수율: 16%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.01 - 7.62 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.84 (m, 3H), 6.82 - 4.98 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.85, 167.23, 164.45, 157.22, 156.63, 138.47, 129.17, 129.07, 128.19, 122.37, 118.88, 118.71, 118.21, 115.33, 114.63, 58.62, 56.88, 52.43, 45.27, 37.75, 15.10. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₄N₆O₂: 393.2041 [M+H]⁺. Found 393.2119.



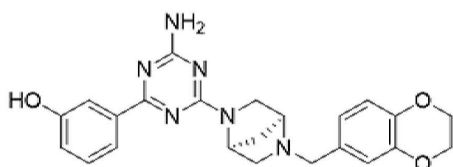
(6a) - (6d)

Compound	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
	hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(6a) 2-OCH ₃	70±1	2±2	29±1	9±3
(6b) 2-F	85±4	16±4	24±4	16±2
(6c) 2-OCF ₃	70±5	5±2	55±1	20±3
(6d) 2-OH	22±2	14±3	19±1	16±1

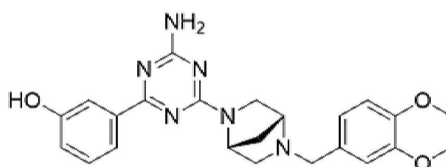
[0246]

[0247]

[표6- (6a) 내지 (6d)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)]



(7a)



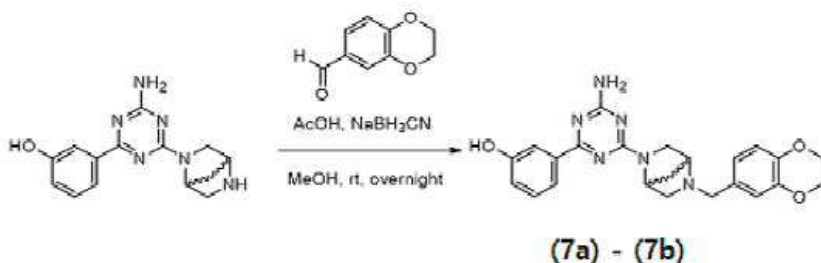
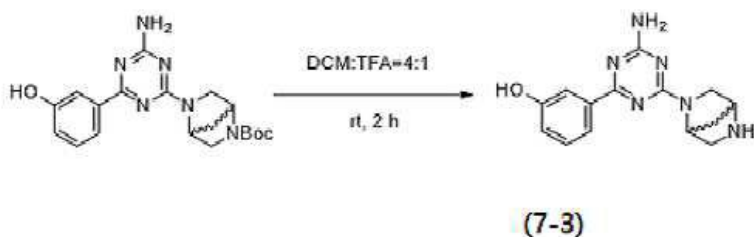
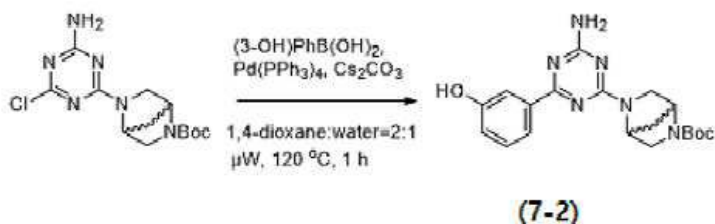
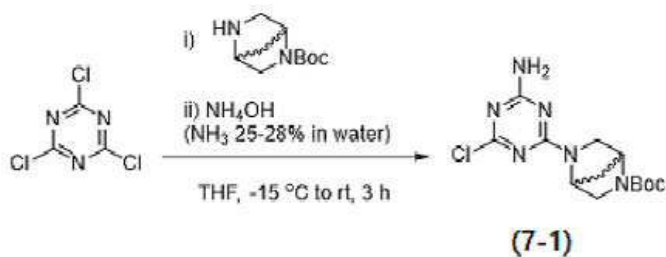
(7b)

[0248]

[0249]

[화학식 (7a) 내지 (7b)의 구조]

[0250] [실시예 7] (7a) 내지 (7b)의 제조



[0251]

[0252] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15℃로 냉각하고, tert-butyl (1S,4S or 1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH₃ 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(7-1)를 획득한다.

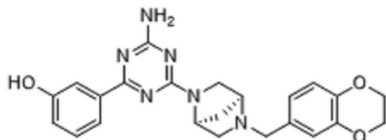
[0253]

이후, 마이크로파 튜브에 중간체(7-1)(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2 equiv.), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물 (1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120℃로 1시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(7-2)를 획득한다.

[0254]

이후, 원통형 플라스크에 중간체(7-2)(1등분), CH₂Cl₂ 및 CF₃COOH (CH₂Cl₂: CF₃COOH =4:1)이 결합되어, 용액의 pH 값은 포화된 NaHCO₃로 9로 조절되어 25 ° C에서 2시간 동안 저어진다. 이후, 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(7-3)를 획득한다.

[0255] 이후, 중간체(7-3)과 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-6-carbaldehyde는 AcOH를 점적으로 첨가함으로써 pH를 5로 조절된 MeOH에 용해되고, 이어서 NaBH₃CN을 부분적으로 첨가하여 저어주어 반응을 완료되도록 한 후, 포화 된 NaHCO₃ 용액이 첨가하며, 이후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 일반적인 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 각각 (7a) 내지 (7b)를 얻을 수 있다.

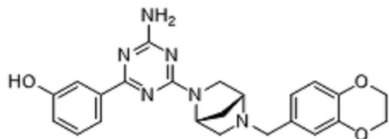


[0256]

[0257] [(7a)의 제조에 대한 실시예]

[0258] 상술한, (7a) 내지 (7b)의 제조의 [실시예7]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (7a)인 3-(4-amino-6-((1S,4S)-5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0259] 수율: 23%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 - 9.35 (m, 1H), 7.90 - 7.60 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 5H), 4.80 (d, J = 80.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.78 - 3.55 (m, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.35 (ddd, J = 43.4, 10.6, 2.3 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 11.2, 10.5, 2.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.55 (d, J = 44.4 Hz), 167.02 (d, J = 37.8 Hz), 163.49 (d, J = 19.8 Hz), 157.18, 143.08, 142.11, 138.51, 132.79 (d, J = 8.1 Hz), 129.01, 120.85 (d, J = 6.6 Hz), 118.70, 118.11 (d, J = 5.5 Hz), 116.71, 116.66, 114.63, 63.99 (d, J = 5.9 Hz), 60.32 (d, J = 9.5 Hz), 59.07 (d, J = 19.1 Hz), 57.06, 56.59 (d, J = 36.3 Hz), 50.43, 35.01. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₄N₆O₃: 433.1984 [M+H]⁺. Found 433.2068.

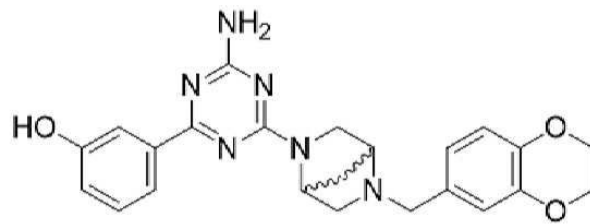


[0260]

[0261] [(7b)의 제조에 대한 실시예]

[0262] 상술한, (7a) 내지 (7b)의 제조의 [실시예7]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (7b)인 3-(4-amino-6-((1R,4R)-5-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)phenol을 하기와 같이 수득하였다.

[0263] 수율: 25%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 - 7.60 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 6.89 (ddt, J = 5.4, 3.8, 2.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 5H), 4.80 (d, J = 80.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.78 - 3.57 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 3.14 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.55 (d, J = 44.4 Hz), 167.03 (d, J = 38.1 Hz), 163.50 (d, J = 19.4 Hz), 157.19, 143.09, 142.14, 138.51, 132.71, 129.02, 120.89 (d, J = 7.0 Hz), 118.70, 118.12 (d, J = 5.1 Hz), 116.75, 116.67, 114.64, 64.00 (d, J = 5.9 Hz), 60.37 (d, J = 10.7 Hz), 59.09 (d, J = 19.1 Hz), 57.06, 56.58 (d, J = 35.9 Hz), 50.42, 35.01. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₃H₂₄N₆O₃: 433.1983 [M+H]⁺. Found 433.2047.

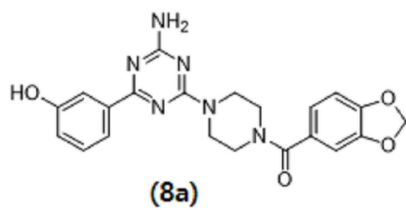


(7a) – (7b)

Compound	Percentage Inhibition (%) at 10 μ M			
	hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(7a)	70 $\pm$ 3	5 $\pm$ 4	7 $\pm$ 2	33 $\pm$ 4
(7b)	95 $\pm$ 1	1 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3	26 $\pm$ 2

[0264]

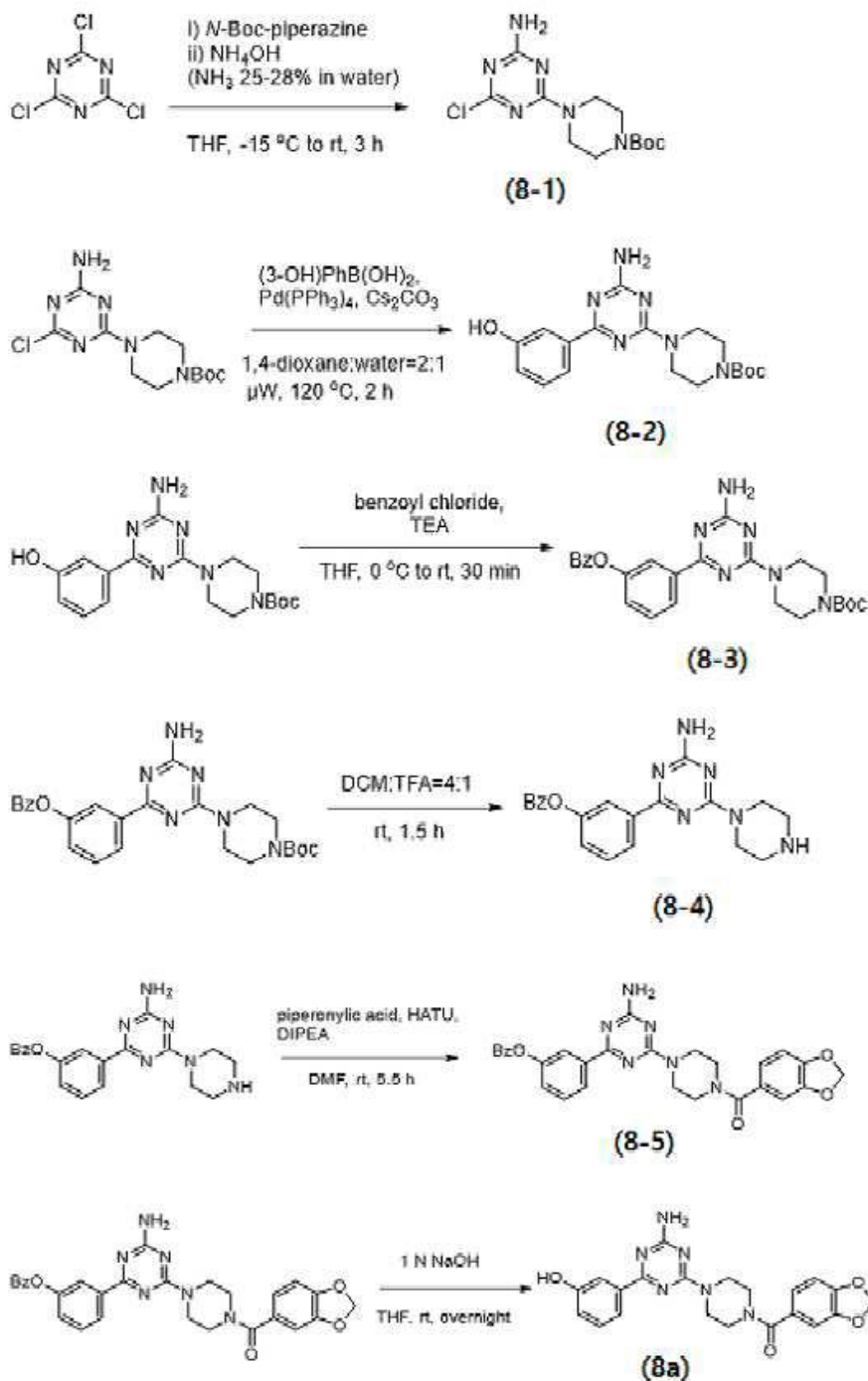
[0265] [표7- (7a) 내지 (7b)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μ M)]



[0266]

[0267] [화학식 (8a)의 구조]

[0268] [실시예 8-1] (8a)의 제조



[0269]

[0270] THF(Tetrahydrofuran, 테트라히드로푸란)에 녹인 Cyanuric chloride(1등분) 용액을 저어가며 -15°C 로 냉각하고, *N*-Boc-piperazine(1등분)을 첨가하며, 이들 혼합물을 같은 온도에서 0.5-1시간 동안 저어가며 반응시키며, 이후 암모니아 수용액(NH_3 25-28% in water)을 첨가하고, 실온에서 1-2시간 동안 저어가며 반응시킨다. 이후 용매를 감압 하에서 제거한 후, 결과로 나온 고체를 여과하여 건조시켜 중간체(8-1)를 획득한다.

[0271]

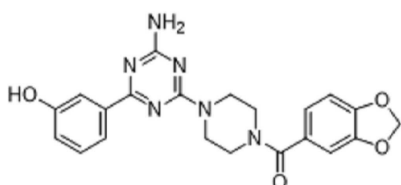
이후, 마이크로파 튜브에 중간체(8-1)(1등분), (3-hydroxyphenyl)boronic acid (2 equiv.), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mol %), cesium carbonate (2등분), 1,4-dioxane 및 물 (1,4-dioxane:water=2:1)을 첨가하고, 이들 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120°C 로 2시간 동안 가열하고, 용리액(eluent) 용매로서 에틸 아세테이트를 용매로 사용하여 Celite를 통해 여과한다. 이후, 여과기를 물로 씻고 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(8-2)를 획득한다.

[0272] 이후, 중간체(8-2)는 무수 THF에 용해된 후 TEA(Triethanolamine)가 첨가된 후, benzoyl chloride가 0 °C에서 반응 혼합물에 점적으로 첨가되어 실온에서 30분 동안 저어지고, DCM으로 추출한 후 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(8-3)를 획득한다.

[0273] 이후, 원통형 플라스크에 중간체(8-3)(1등분), CH₂Cl₂ 및 CF₃COOH (CH₂Cl₂: CF₃COOH =4:1)이 결합되어 용액의 pH 값은 포화된 NaHCO₃로 9로 조절되어 25 ° C에서 1.5시간 동안 저어진다. 이후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(8-4)를 획득한다.

[0274] 이후, 중간체(8-4), HATU 및 DIPEA가 DMF(Dimethylformamide)에 있는 piperonylic acid 용액에 첨가된 반응 혼합물이 실온에서 5.5시간 동안 저어지며, 이후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(8-5)를 획득한다.

[0275] 이후, 중간체(8-5) 및 DMF가 있는 용액에 1 N NaOH 용액이 첨가되어, 저어진 후 혼합물에 포화된 NH₄Cl 용액에 첨가한 후 에틸 아세테이트로 추출하여 포화된 sodium bicarbonate 용액과 염수로 결합된 추출물을 세척하고, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 (8a)를 얻을 수 있다.

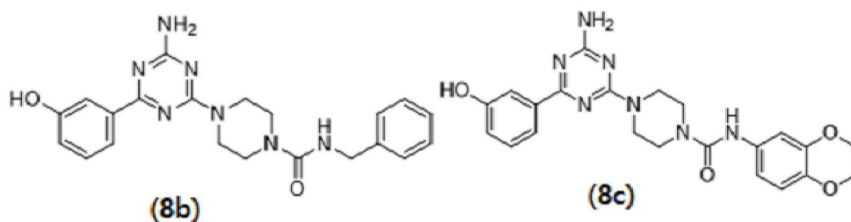


[0276]

[0277] [(8a)의 제조에 대한 실시예]

[0278] 상술한, [실시예8-1]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (8a)인 (4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)methanone을 하기와 같이 수득하였다.

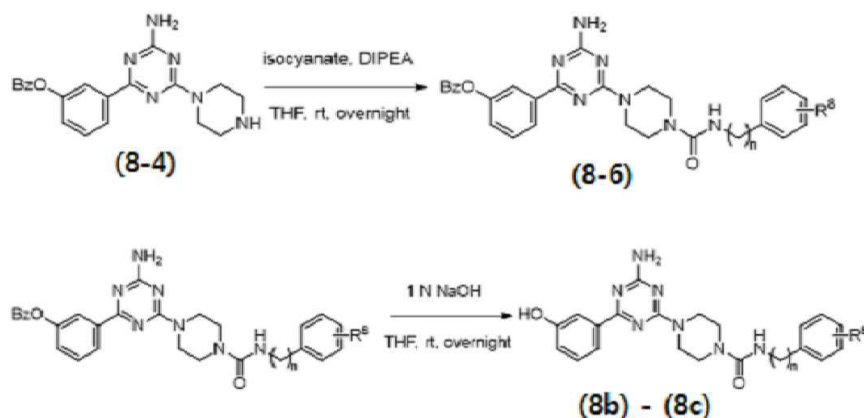
[0279] 수율: 43%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.73 (m, 6H), 6.09 (s, 2H), 3.86 (d, J = 46.7 Hz, 4H), 3.56 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.88, 168.75, 167.20, 164.92, 157.24, 148.32, 147.15, 138.32, 129.37, 129.08, 121.60, 118.74, 118.29, 114.68, 108.15, 107.87, 101.46, 42.53.



[0280]

[0281] [화합식 (8b) 내지 (8c)의 구조]

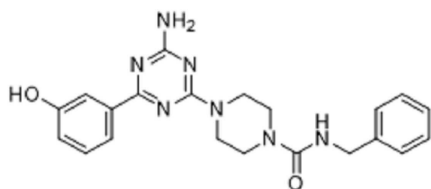
[0282] [실시예 8-2] (8b) 내지 (8c)의 제조



[0283]

[0284] 중간체(8-4)가 용해된 THF 용액에 DIPEA(diisopropylethylamine)와 isocyanate를 실온에서 첨가하고, 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 반응을 중단시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하여, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(8-6)을 획득하고,

[0285] 이후, 중간체(8-6)이 포함된 DMF 용액에 1 N NaOH 용액을 첨가하고 저어지며, 추가로, 혼합물을 포화된 NH₄Cl 용액에 첨가하고, 주었습니다. 에틸 아세테이트로 추출하여, 포화된 sodium bicarbonate 용액과 염수로 결합된 추출물을 세척하고, 결합된 유기층은 염수로 씻은 후 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하고 진공에서 농축하여, 결과로 나온 잔여물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이후 일반적 합성 절차에 의해 합성을 진행하면 각각 (8b) 내지 (8c)를 얻을 수 있다.

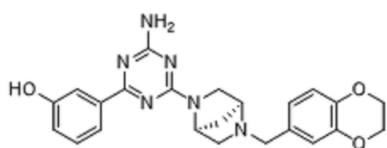


[0286]

[0287] [(8b)의 제조에 대한 실시예]

[0288] 상술한, (8b) 내지 (8c)의 제조의 [실시예8-2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (8b)인 4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-benzylpiperazine-1-carboxamide을 하기와 같이 수득하였다.

[0289] 수율: 40%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.09 (m, 6H), 6.90 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.42 (s, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.84, 167.17, 164.88, 157.45, 157.23, 140.91, 138.37, 129.09, 128.12, 127.03, 126.45, 118.72, 118.26, 114.63, 43.51, 43.25, 42.51. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₁H₂₃N₇O₂: 428.1804 [M+H]⁺. Found 428.1820.



[0290]

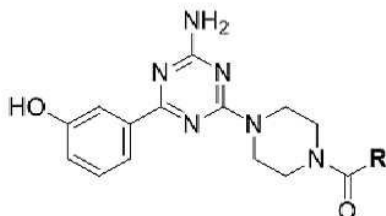
[0291] [(8c)의 제조에 대한 실시예]

[0292] 상술한, (8b) 내지 (8c)의 제조의 [실시예8-2]로부터 일반적 합성 절차에 따라 합성된 (8c)인 4-(4-amino-6-(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl)piperazine-1-carboxamide을 하기와 같이 수득하였다.

(3-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)piperazine-1-carboxamide을 하기과 같이 수득하였다.

[0293]

수율: 27%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 4H), 3.85 (s, 4H), 3.56 - 3.48 (m, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.83, 167.15, 164.87, 157.19, 155.09, 142.72, 138.42, 138.34, 133.97, 129.03, 118.69, 118.21, 116.29, 114.62, 113.11, 109.00, 64.13, 63.83, 43.44, 42.49. ; HRMS (ES⁺): m/z calculated for C₂₂H₂₃N₇O₄: 472.1707 [M+H]⁺. Found 472.1708.



Compound	Structure	Percentage Inhibition (%) at 10 μM			
		hA ₁	hA _{2A}	hA _{2B}	hA ₃
(8a)		79±1	5±3	9±2	22±5
(8b)		99±1	31±5	27±3	65±3
(8c)		1±1	10±2	8±3	14±3

[0294]

[0295]

[표8- (8a) 내지 (8c)의 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)]

[0296]

[상술한 화학 조성물의 특성]

[0297]

상술한 실시예 1 내지 실시예 8-2의 방법에 따라 제조된 1,3,5-트리아진 유도체는 아데노신 수용체에 대한 % inhibition 값 (10 μM)과 결합친화도(K_i)에 있어서, hA₁ 아데노신에 있어서 선택적으로 결합하는 특이성이 높을 수 있으며, 이를 통해 아데노신 수용체를 통한 신호 전달 경로를 보다 효과적으로 조절하여 약리학적 반응을 유도할 수 있고, A₁ 아데노신 수용체와의 높은 선택성은 다양한 질병 상태에서의 이 수용체의 역할을 타겟으로 하는 새로운 치료 전략의 개발이 가능하게 하는 역할을 할 수 있다.