

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/44
A61K 31/505

(11) 공개번호 특2000-0005037
(43) 공개일자 2000년01월25일

(21) 출원번호	10-1998-0707661		
(22) 출원일자	1998년09월26일		
번역문제출일자	1998년09월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/04852	(87) 국제공개번호	WO 1997/35539
(86) 국제출원출원일자	1997년03월25일	(87) 국제공개일자	1997년10월02일
(81) 지정국	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		
	국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 리투아니아 라트비아 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 폴란드 루마니아		
(30) 우선권주장	60/014,157	1996년03월27일	미국(US)
	08/646,612	1996년05월08일	미국(US)
	60/030,536	1996년10월31일	미국(US)
	60/039,124	1997년02월25일	미국(US)
(71) 출원인	듀폰 파마슈티칼스 캄파니 블레어 큐. 퍼거슨		
	미국 19898 델라웨어주 월밍톤 마킷트 스트리트 1007		
(72) 발명자	박타바찰람, 라자고팔		
	미국 19808 델라웨어주 월밍톤 베리 드라이브 125		
	아르바니티스, 아르기리오스, 게오르기오스		
	미국 19348 펜실바니아주 케네트 스퀘어 윌로우 글렌 드라이브 101		
	백, 제임스, 피터		
	미국 19702 델라웨어주 뉴아크 바이런 코트 5506		
	케인, 게리, 에이번		
	미국 19809 델라웨어주 월밍톤 웨인 드라이브8		
	초밭, 로버트, 존		
	미국 19382 펜실바니아주 웨스트 체스터 칼라니 레인 1193		
	질리건, 폴, 조제프		
	미국 19810 델라웨어주 월밍톤 페닝톤 드라이브 2629		
	올슨, 리차드, 에릭		
	미국 19809 델라웨어주 월밍톤 실버사이드 로드 600		
(74) 대리인	김영, 주성민		

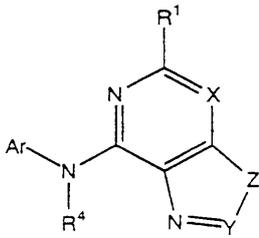
심사청구 : 없음

(54) 아릴아미노 융합된 피리딘 및 피리미딘

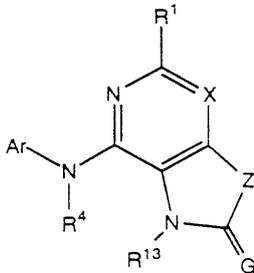
요약

본 발명은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 코르티코트로핀 방출 인자 (CRF) 길항제 및 그의 불안증, 우울증 및 다른 정신 및 신경 장애에서의 치료 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



<화학식 II>

**명세서****기술분야**

본 발명은 신규한 화합물, 억제학적 조성물 및 대다수의 우울증, 불안-관련 장애, 외상후 스트레스 질환, 핵상 마비 (supranuclear palsy) 및 섭식 장애를 포함하는, 정신 장애 및 신경학적 질병을 치료하는데 그를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

코르티코트로핀 방출 인자 (본 명세서에서 CRF로서 언급됨)인, 아미노산 41개로 된 펩티드는 뇌하수체 후엽으로부터의 프로피오멜라노코르틴 (POMC)-유도된 펩티드 분비에 대한 주된 생리학적 조절 물질이다 [J. River et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80:4851 (1983); W. Vale et al., Science 213:1394 (1981)]. 뇌하수체에서의 내분비 역할외에도, CRF의 면역 조직화학적 위치 측정으로 호르몬이 중추 신경계내에서 광범위하게 시상하부 외에 분포하고, 뇌에서 신경 전달 물질 또는 신경 조절 물질 역할과 일치하는 광범위한 자율 신경, 전기 생리학적 및 행동 효과를 나타냄이 입증되어 왔다 [W. Vale et al., Rec. Prog. Horm. Res. 39:245 (1983); G.F. Koob, Persp. Behav. Med. 2:39 (1985); E.B. De Souza et al., J. Neurosci. 5:3189 (1985)]. 또한, CRF가 생리학적, 심리학적 및 면역학적 스트레스 요인에 대한 면역계의 반응을 통합하는데 중요한 역할을 한다는 증거도 있다 [J.E. Blalock, Physiological Reviews 69:1 (1989); J.E. Morley, Life Sci. 41:527 (1987)].

임상 데이터는 CRF가 우울증, 불안-관련 장애 및 섭식 장애를 포함하는, 정신 장애 및 신경학적 질병에서 역할을 한다는 증거를 제공한다. CRF의 역할은 그들이 중추 신경계 중 CRF 뉴우런의 기능 장애에 관련되는 것과 같이 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 진행성 핵상 마비 및 이영양성 축색 경화증의 병인학 및 병태 생리학에서 가정되어 왔다 [문헌 참조: E.B. De Souza, Hosp. Practice 23:59 (1988)].

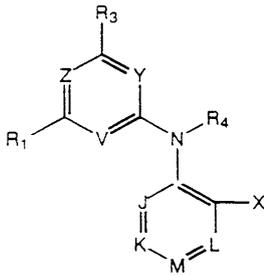
정신 장애 또는 대다수의 우울증에 있어서, CRF의 농도는 억제 투여가 없는 경우에 대뇌 척수액 (CSF)에서 상당히 증가한다 [C.B. Nemeroff et al., Science 226:1342 (1984); C.M. Banki et al., Am. J. Psychiatry 144:873 (1987); R.D. France et al., Biol. Psychiatry 28:86 (1988); M. Arato et al., Biol. Psychiatry 25:355 (1989)]. 더우기, CRF 수용체의 밀도는 자살자의 전두 피질에서 상당히 감소되는데, 이는 CRF의 과분비와 일관되는 것이다 [C.B. Nemeroff et al., Arch. Gen. Psychiatry 45:577 (1998)]. 이외에도, 우울증 환자에서 (정맥 투여된) CRF에 대한 아드레노코르티코트로핀 (ACTH) 반응이 무딘 것으로 관찰된다 [P.W. Gold et al., Am. J. Psychiatry 141:619 (1984); F. Holsboer et al., Psychoneuroendocrinology 9:147 (1984); P.W. Gold et al., New Eng. J. Med. 314:1129 (1986)]. 래트 및 사람이 아닌 영장류에서의 예비 임상 연구에서 CRF의 과분비가 사람의 우울증에서 나타나는 증상과 관련될 수 있다는 가설에 대한 지지가 추가로 제공된다 [R.M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry 46:1047 (1989)]. 트리스클릭 항 우울제가 CRF 수준을 변화시키고, 따라서 뇌의 CRF 수용체의 수를 조절할 수 있다는 예비 증거가 있다 [Grigoriadis et al., Neuropsychopharmacology 2:53 (1989)].

불안-관련 장애의 병인학에 있어서, CRF에 대해 가정된 역할도 또한 존재하였다. CRF는 동물에서 불안 발생 효과를 초래하고, 벤조디아제핀/비-벤조디아제핀 불안 완화제 및 CRF 사이의 상호 작용은 다양한 행동 불안 모델로 입증되어 왔다 [D.R. Britton et al., Life Sci. 31:363 (1982); C.W. Berridge and A.J. Dunn Regul. Peptides 16:83 (1986)]. 다양한 행동 패러다임에서 추정되고 있는 CRF 수용체 길항제 α -나선형 양의 CRF (9 - 41)를 사용하는 예비 연구는, 길항제가 벤조디아제핀과 정성적으로 유사한 "불안 완화제 유사" 효과를 나타냄을 입증하고 있다 [C.W. Berridge and A.J. Dunn Horm. Behav. 21:393 (1987), Brain Research Reviews 15:71 (1990)]. 신경화학적, 내분비 및 수용체 결합 연구는 모두 CRF 및 벤조디아제핀 불안 완화제 사이의 상호 작용을 입증하여 이러한 장애에 CRF가 관련된다는 증거를 추가로 제공하

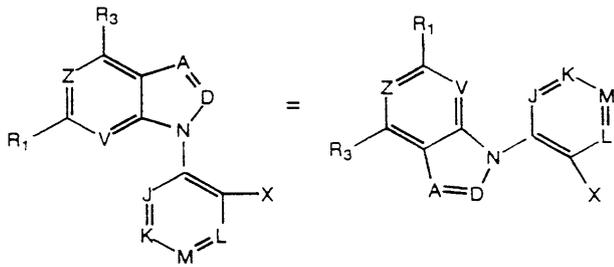
고 있다. 클로르디아제폭시드는 래트에서 충돌 (conflict) 시험 [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 86:170 (1985); K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)] 및 어쿠스틱 스타틀 (acoustic startle) 시험 [N.R. Swerdlow et al., *Psychopharmacology* 88:147 (1986)]에서 모두 CRF의 "불안 발생" 효과를 감소시킨다. 오퍼런트 (operant) 충돌 시험에서 단독으로는 행동 활성이 없는 벤조디아제핀 수용체 길항제 (Ro15-1788)는 투여 의존적 방식으로 CRF의 효과를 역전시킨 반면, 벤조디아제핀 역 작용제 (FG7142)는 CRF의 작용을 향상시켰다 [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)].

표준 불안 완화제 및 항우울제가 치료 효과를 나타낸다는 것을 통해 작용의 기전 및 부위가 설명되어야 한다. 그러나, 그들은 이러한 장애에서 관찰되는 CRF 과분비의 억제에 관련되는 것으로 가정되어 왔다. 특히 흥미로운 것은 다양한 행동 패러다임 내에서의 CRF 수용체 길항제 (α -나선형 CRF₉₋₄₁)의 효과를 조사하는 예비 연구가, CRF 길항제가 벤조디아제핀과 정성적으로 유사한 "불안 완화제 유사" 효과를 나타냄을 입증하여 왔다는 것이다 [문헌 참조: G.F. Koob and K.T. Britton, In: *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide*, E.B. De Souza and C.B. Nemeroff eds., CRC Press 221 페이지 (1990)].

듀폰 머크 (DuPont Merck)의 PCT 출원 US94/11050호에는 하기 화학식의 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 화합물, 정신 장애 및 신경학적 질병을 치료하는 그의 용도가 기재되어 있다.

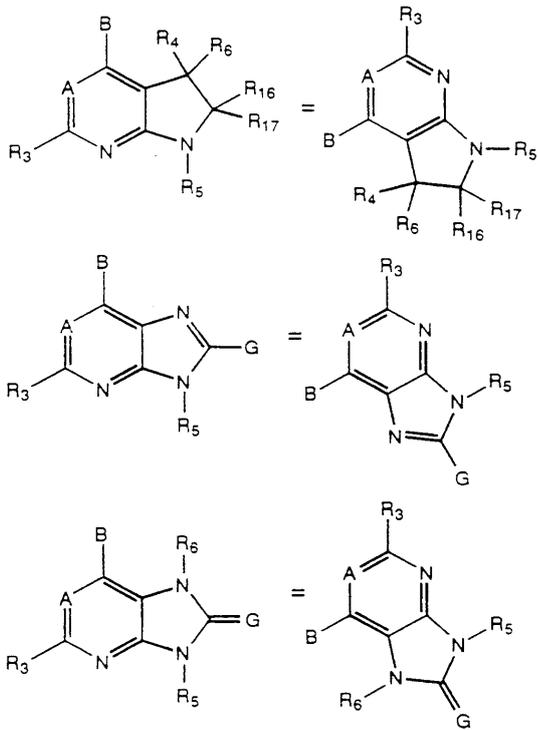


그 기재에는 하기 화학식의 융합된 피리딘 및 피리디민이 포함된다.

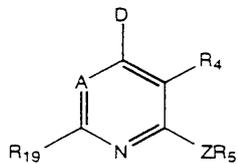


상기 식 중, V는 CR^{1a} 또는 NO이고; Z는 CR² 또는 NO이고; A는 CR³⁰ 또는 NO이며; D는 CR²⁸ 또는 NO이다.

화이저 (Pfizer)의 WO 95/33750호에는 CNS 및 스트레스 장애를 치료하는데 유용한 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 화합물이 기재되어 있다. 그 기재에는 하기 화학식의 화합물이 포함된다.

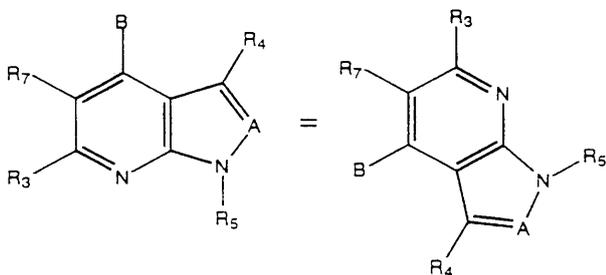


상기 식 중, A는 CR⁷ 또는 N이고; B는 -NR₁R₂이고; R₁은 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고; R₂는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고; R₃는 메틸, 할로, 시아노, 메톡시 등이고; R₄는 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 할로, 아미노, 니트로 등이고; R₅는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 헤테로아릴이고; R₆는 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고; R₇은 H, 메틸, 할로, 시아노 등이고; R₁₆ 및 R₁₇은 함께 옥소 (=O)기를 형성하며; G는 =O, =S, =NH, =NCH₃, 수소, 메틸, 메톡시 등이다. 화이저의 WO 95/33750호에는 하기 화학식의 중간체도 또한 기재되어 있다.



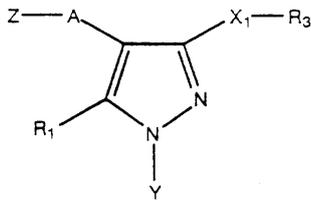
상기 식 중, A는 N일 수 있고, D는 아일 수 있고, R₄는 니트로일 수 있고, R₁₉는 메틸 또는 에틸이고, Z는 NH 또는 N(CH₃)일 수 있으며, R₅는 치환된 페닐 또는 치환된 피리딜로서, 각각 C₁-C₄ 알킬, 클로로 및 브로모로부터 선택된 2 내지 3개의 치환체로 치환된다.

화이저의 WO 95/34563호에는 하기 화학식의 화합물을 포함하는, 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 화합물이 기재되어 있다.



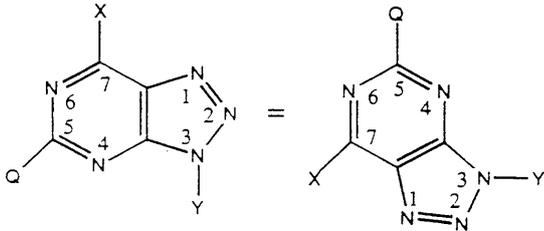
상기 식 중, A, B 및 R₇는 WO 95/33750호에 기재된 것과 유사한 정의를 갖는다.

화이저의 WO 95/33727호에는 하기 화학식의 코르티코트로핀 방출 인자 길항제 화합물이 기재되어 있다.



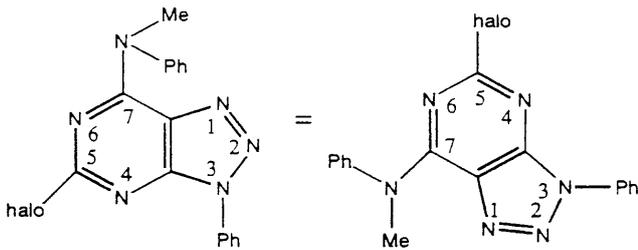
상기 식 중, A는 CH₂이며, Z는 헤테로아릴 잔기일 수 있다.

갱걸리 등 (Ganguly et al.)의 미국 특허 제 4,076,711호에는 하기 화학식의 트리아졸로[4,5-d]피리미딘이 기재되어 있다.



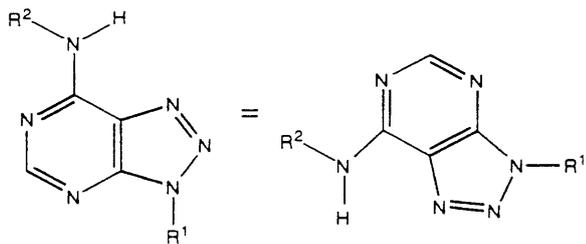
상기 식 중, X는 할로, -NR₁R 또는 알콕시로서, R₁ 및 R은 각각 H 또는 알킬이고; Y는 알킬, 시클로알킬, 히드록시시클로알킬, 페닐, 비시클로알킬, 페닐알킬 또는 비시클로알킬알킬이며; Q는 H 또는 Y이다. 그 특허에는 이들 화합물이 건선을 치료하는데 유용하다고 언급되어 있다.

문헌 [Tanji et al., Chem. Pharm. Bull. 39(11) 3037-3040 (1991)]에는 하기 화학식의 트리아졸로[4,5-d]피리미딘이 기재되어 있다.



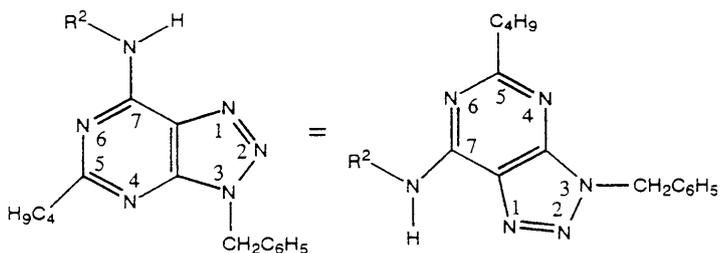
상기 식 중, 할로는 I, Br 또는 Cl이고, Ph는 페닐이며, Me는 메틸이다. 화합물의 효용은 기재되어 있지 않다.

문헌 [Settimo et al., Il Farmaco, Ed. Sc., 35(4), 308-323 (1980)]에는 하기 화학식의 8-아자아데닌 (트리아졸로[4,5-d]피리미딘)이 기재되어 있다.



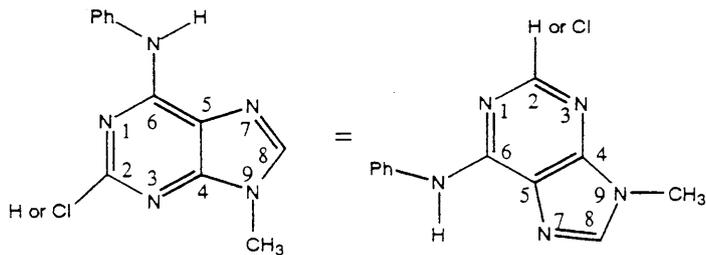
상기 식 중, R¹은 H 또는 벤질이며, R²는 p-메틸페닐이다.

문헌 [Biagi et al., Il Farmaco, 49 (3) 183-186 (1994)]에는 하기 화학식의 N(6)-치환된 2-n-부틸-9-벤질-8-아자아데닌이 기재되어 있다.



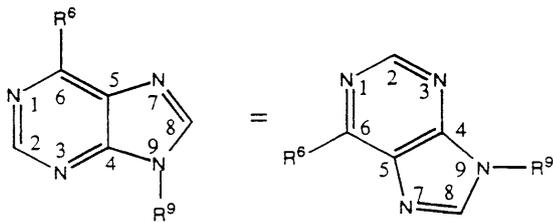
상기 식 중, R^2 는 알킬, 페닐 또는 벤질일 수 있다. 이 문헌에는 이들 화합물이 아데노신 수용체에 대해 친화도를 갖는 것으로 언급되어 있다.

문헌 [Thompson et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2877-2882]에는 하기 화학식의 N6,9-이치환된 아데닌이 기재되어 있다.



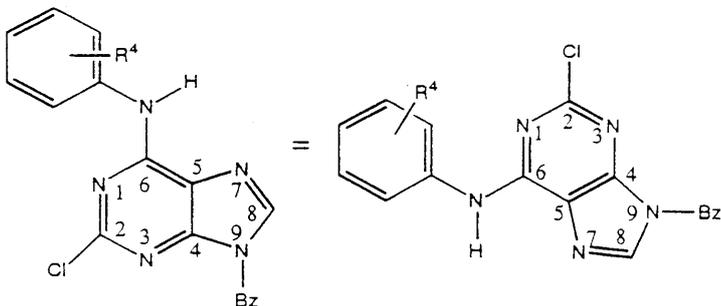
상기 식 중, Ph는 페닐 또는 (C-2가 치환되지 않은 경우에) 2-플루오로페닐이다. 이 문헌에는 이들 화합물이 A_1 아데노신 수용체에 대해 선택적 친화도를 갖는 것으로 언급되어 있다.

문헌 [Kelley et al., J. Med. Chem. 1990, 31, 606-612]에는 하기 화합물이 기재되어 있다.



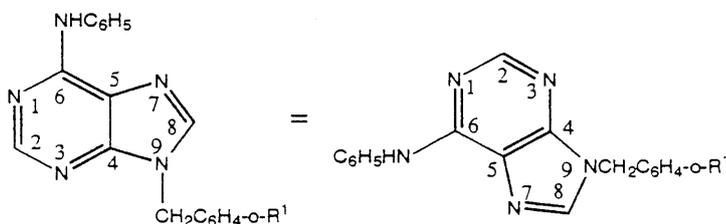
상기 식 중, R^6 는 NHC_6H_5 이고, R^9 은 $CH_2C_6H_5$ 이며, 이들 화합물은 항경련 활성 시험에서 불활성인 것으로 보고되었다. 이 문헌에는 상기 화합물의 다양한 6-(알킬아미노)-9-벤질-9H-퓨린 유사 물질이 항경련 활성을 나타냈음이 보고되어 있다.

문헌 [Kelley et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1360-1363]에는 하기 화학식의 6-아닐리노-9-벤질-2-클로로-9H-퓨린이 기재되어 있다.



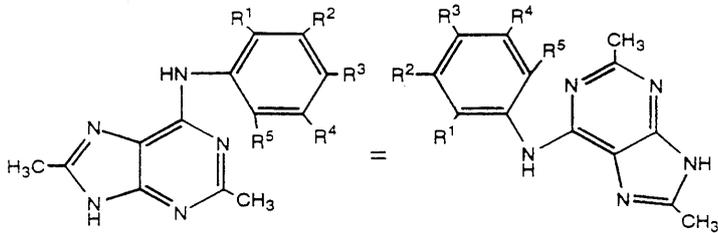
상기 식 중, Bz는 벤질 또는 (R^4 가 H인 경우에) p-메틸벤질이며, R^4 는 H 또는 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로 등이다. 이들 화합물의 항경련 활성 시험이 보고되어 있다.

문헌 [Kelley et al., J. Heterocyclic Chem., 28, 1099 (1991)]에는 하기 화학식의 6-치환된-9-(3-포름아미도벤질)-9H-퓨린이 기재되어 있다.



상기 식 중, R^1 은 NH_2 또는 $NHCHO$ 이다. R^1 이 $NHCHO$ 인 화합물을 벤조디아제핀 수용체 결합에 대해 시험한 결과는 불활성이었지만, 다양한 유사 물질은 활성을 나타냈다.

문헌 [Khairy et al., J. Heterocyclic Chem., 22, 853 (1985)]에는 하기 화학식의 특정한 9-아릴-9H-퓨린-6-아민의 합성이 기재되어 있다.

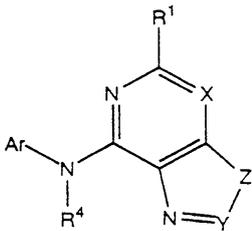


상기 식 중, R₁는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 클로로 또는 플루오로이다.

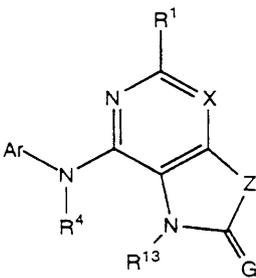
<발명의 요약>

본 발명은 CRF 수용체 길항제이며, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)로 표시될 수 있는 신규한 화합물 부류, 그의 약제학상 허용되는 염 또는 전구 약물 형태이다.

화학식 I



화학식 II



상기 식 중,

X는 N 또는 CR¹이고;

Y는 N 또는 CR²이고;

Z는 NR³, O 또는 S(O)_n이고;

G는 O 또는 S이고;

Ar은 각각 1 내지 5개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고,

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R²는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₆ 시클로알킬, CN, -NR⁶R⁷, NR⁹COR¹⁰, C₁-C₄ 할로알킬, -OR⁷, SH 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R³는 H이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷,

$-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_4-C_{12} 시클로알킬알킬이고;

R^4 는 H, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 C_3-C_6 시클로알킬로 임의로 치환되고, C_1-C_4 알킬은 $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$ 또는 $-CO_2R^7$ 으로 임의로 치환됨)이고;

R^5 는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 또는 $-S(O)_nR^7$ (여기서, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 및 C_4-C_{12} 시클로알킬알킬은 C_1-C_4 알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ 또는 $-S(O)_nR^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R^6 및 R^7 는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_8 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-이거나; NR^6R^7 은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R^8 는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 는 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R^{11} 는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^{12} 는 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;

R^{13} 는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_8 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-이고;

아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

헤테로시클릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 포화 또는 부분 포화된 헤테로아릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

단,

- (a) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR^3 이고, R^1 이 H이고, R^3 가 H 또는 벤질이며, Ar이 p-메틸페닐인 경우;
- (b) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR^3 이고, R^1 이 부틸이고, R^3 가 벤질이며, Ar이 페닐인 경우;
- (c) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR^3 이고, R^3 가 메틸이고, R^1 이 H이며, Ar이 페닐 또는 2-플루오로페닐인 경우;
- (d) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR^3 이고, R^3 가 메틸이고, R^1 이 Cl이며, Ar이 페닐인 경우;
- (e) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR^3 이고, R^1 이 Cl이고, R^3 가 벤질이며, Ar이 페닐 또는 치환된 페닐인 경우;
- (f) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR^3 이고, R^3 가 p-메틸벤질이며, Ar이 페닐인 경우;

(g) X가 N이고, Y가 CR²이고, Z가 NR³이고, R²가 CH₃이고, R³가 H이며, Ar이 페닐 또는 메틸, 에틸 이소프로필, 플루오로 또는 클로로로 치환된 페닐인 경우;

(h) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR³이고, R³가 클로로프로필메틸이고, R¹이 H이며, Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우; 또는

(i) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 S이고, R¹이 H이며, Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우에, 화학식 (1) 중의 R⁴는 H가 아니다.

본 발명의 바람직한 화합물은 독립적으로 또는 동시에

X는 N 또는 CR¹이고;

Y는 N 또는 CR²이고;

Z는 NR³, O 또는 S(O)_n이고;

G는 O 또는 S이고;

Ar은 각각 1 내지 3개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리달이고;

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁹R¹⁰, -OR¹¹ 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R²는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₆ 시클로알킬, 할로, CN, -NR^{6,7}, NR⁹COR¹⁰, C₁-C₄ 할로알킬, -OR⁷ 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R³는 H이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹³, -CO₂R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7}, 아릴 및 헤테로아릴 (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR⁷, -COR⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R⁷ 및 -NR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬이고;

R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길이고;

R⁵는 각각의 경우에 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₈ 시클로알킬 알킬, -NO₂, 할로, -CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR^{6,7}, COR⁷, -OR⁷, -CONR^{6,7}, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷ (여기서, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬은 C₁-C₄ 알킬, -NO₂, 할로, -CN, -NR^{6,7}, -COR⁷, -OR⁷, -CONR^{6,7}, CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R⁶ 및 R⁷는 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR^{6,7}은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R⁸는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R¹²는 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

R¹³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이고;

아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹², -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹² 및 -NR^{6,7}로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹², -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹² 및 -NR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리달, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴,

피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2인

화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물, 그의 약제학적 허용되는 염 및 전구 약물 형태이다.

이들 중 특히 더욱 바람직한 화합물은 Z가 NR³인 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적 허용되는 염 및 전구 약물 형태이다.

본 발명은 포유 동물에 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 정서 장애, 불안증, 우울증, 과민성 장 증후군, 외상후 스트레스 질환, 핵상 마비, 면역 억제, 알츠하이머병, 위장 장애, 신경성 식욕 부진 또는 다른 섭식 장애, 약물 또는 알코올 금단 증상, 약물 중독, 염증성 질환 또는 포유 동물에서의 수태 능력 문제의 치료 방법을 포함한다.

또한, 본 발명은 약제학적 허용되는 담체 및 치료 유효량의 임의의 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명은 하기 설명 및 청구의 범위에 기재된 바와 같이, CRF 길항제 화합물의 제조에 유용한 중간체 화합물 및 그들 중간체의 제조 방법을 포함한다.

본 발명으로 제공되는 CRF 길항제 화합물 (특히 본 발명의 표시된 화합물)은 CRF 수용체에 결합하는 잠재적인 약제학적 능력을 결정하는데 표준물질 및 시제로서도 또한 유용하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 많은 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 평면을 갖는다. 달리 지시되지 않으면, 키랄 (에난티오머성 및 디아스테레오머성) 및 라세미 형태가 모두 본 발명에 포함된다. 올레핀의 많은 기하학적 이성질체, C=N 이중 결합 등이 본 화합물 중에 존재할 수 있고, 그러한 안정한 이성질체는 모두 본 발명으로 생각된다. 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리할 수 있다. 라세미 형태를 분할하거나 광학 활성 출발 물질로부터 합성하는 것과 같은 광학 활성 형태의 제조 방법이 당 기술 분야에 잘 알려져 있다. 특이적 입체 화학 또는 이성질체 형태가 특별히 지시되지 않으면, 구조의 키랄 (에난티오머성 및 디아스테레오머성), 라세미 형태 및 기하학적 이성질체 형태를 모두 의도한다.

용어 "알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 알킬을 모두 포함한다. "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 배열의 탄화수소 사슬 및 에테닐, 프로페닐 등과 같이, 사슬을 따라 임의의 안정한 위치에 나타날 수 있는 1개 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 포함한다. "알킬닐"은 직쇄 또는 분지쇄 배열의 탄화수소 사슬 및 에테닐, 프로피닐 등과 같이, 사슬을 따라 임의의 안정한 위치에 나타날 수 있는 1개 이상의 3중 탄소-탄소 결합을 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 알킬을 모두 포함하는 것으로 의도되고; "알콕시"는 산소 브릿지를 통해 부착된 탄소 원자의 지시된 수의 알킬기를 표시하고; "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등과 같이, 모노-, 비- 또는 폴리시클릭 고리계를 포함하는 포화 고리를 포함하는 것으로 의도된다. "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

본 명세서에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 1개 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택된 치환체로 치환됨을 의미하는데, 단 지정된 원자의 정상 원자가는 초과되지 않고, 치환으로 안정한 화합물이 생성된다. 치환체가 케토 (즉, =O)인 경우라면, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다.

치환체 및(또는) 변이체의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리되고, 효능있는 치료제로 제조될 때 견뎌내는 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

용어 "적절한 아미노산 보호기" 아민 또는 카르복실산 기의 보호를 위한 유기 합성 분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 그러한 아민 보호기는 문헌 [Green and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991) 및 "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거되어 있고, 그의 개시는 본 명세서에 참고 문헌으로서 인용된다. 당 기술 분야에 공지된 임의의 아민 보호기를 사용할 수 있다. 아민 보호기의 예는 1) 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴 및 p-톨루엔술포닐과 같은 아실 유형; 2) 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc)과 같은 방향족 카르바메이트 유형; 3) 3급-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐 및 알릴옥시카르보닐과 같은 지방족 카르바메이트 유형; 4) 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐과 같은 시클릭 알킬 카르바메이트 유형; 5) 트리페닐메틸 및 벤질과 같은 알킬 유형; 6) 트리메틸실란과 같은 트리알킬실란; 및 7) 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일과 같은 티올 함유 유형을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 용어 "아미노산"은 염기성 아미노기 및 산성 카르복실기를 모두 함유하는 유기 화합물을 의미한다. 이 용어는 천연 아미노산, 변형 및 희귀 아미노산 뿐만 아니라, 유리 또는 결합형으로 생체내에 존재하지만 통상적으로는 단백질에 존재하지 않는 것으로 공지된 아미노산도 포함한다. 이 용어에는 문헌 [Roberts and Vellaccio (1983), The Peptides, 5:342-429]에 개시된 것과 같은 변형 및 희귀 아미노산도 포함되며, 그의 교시는 본 명세서에 참고 문헌으로서 인용된다. 본 발명의 실시예 사용될 수 있는 변형 및 희귀 아미노산은 D-아미노산, 히드록시리신, 4-히드록시프롤린, N-Cbz-보호된 아미노산, 오르니틴, 2,4-디아미노부티르산, 동종 아르기닌, 노르류신, N-메틸아미노부티르산, 나프틸알라닌, 페닐 글리신, β-페닐프롤린, 3급-류신, 4-아미노시클로헥실알라닌, N-메틸-노르류신, 3,4-데히드로프롤린, N,N-디메틸아미노글리신, N-메틸아미노글리신, 4-아미노피페리딘-4-카르복실산, 6-아미노카프로산, 트랜스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산, 2-, 3- 및 4-(아미노메틸)-벤조산, 1-아미노시클로펜탄카르복실산, 1-아미노시클로프로판카르복실산 및 2-벤질-5-아미노펜타노산을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 용어 "아미노산 잔기"는 펩티드에 존재하는 아미노산 (본 명세서에 정의된 바와 같음)의 일부를 의미한다.

본 명세서에 사용된 용어 "펩티드"는 펩티드 결합으로 연결된 2개 이상의 아미노산 (본 명세서에 정의된 바와 같음)으로 구성되는 화합물을 의미한다. 용어 "펩티드"는 슈도펩티드, 또는 펩티드 유사 잔기 또는 다른 비-아미노산 구성 요소와 같은 펩티드 및 비-펩티드 구성 요소를 모두 함유하는 화합물도 또한 포함한다. 펩티드 및 비-펩티드 구성 요소를 모두 함유하는 그러한 화합물을 "펩티드 유사체"로서 언급할 수도 있다.

용어 "펩티드 결합"은 한 아미노산의 카르복실기와 다음 아미노산의 아미노기 사이에서 물 1 분자가 손실되어 형성되는 공유적 아마이드 결합을 의미한다.

용어 "약제학적 허용되는 염"은 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 산 또는 염기 염을 포함한다. 약제학적 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기염 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물의 약제학적 허용되는 염은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있고; 통상적으로는 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적절한 염이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418]에 열거되어 있고, 그의 개시는 본 명세서에 참고 문헌으로서 인용된다.

"전구 약물"은 그러한 전구 약물이 표유 동물 피험자에 투여되는 경우에 화학식 (I) 또는 (II)의 모 약제를 생체내 방출하는 임의의 공유결합된 캐리어로 생각된다. 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 전구 약물은 화합물에 존재하는 관능기의 변형이 통상의 조작으로 또는 생체내에서 분해되는 방식으로 모 화합물로 제조된다. 전구 약물은 표유 동물 피험자에 투여되는 경우에 히드록시, 아민 또는 술폰히드릴기가 분해되어 각각 유리 히드록실, 아미노 또는 술폰히드릴기를 형성하는 임의의 기에 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 전구 약물의 예는 화학식 (I) 및 (II)의 화합물 중에 있는 알코올 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체 등을 포함한다.

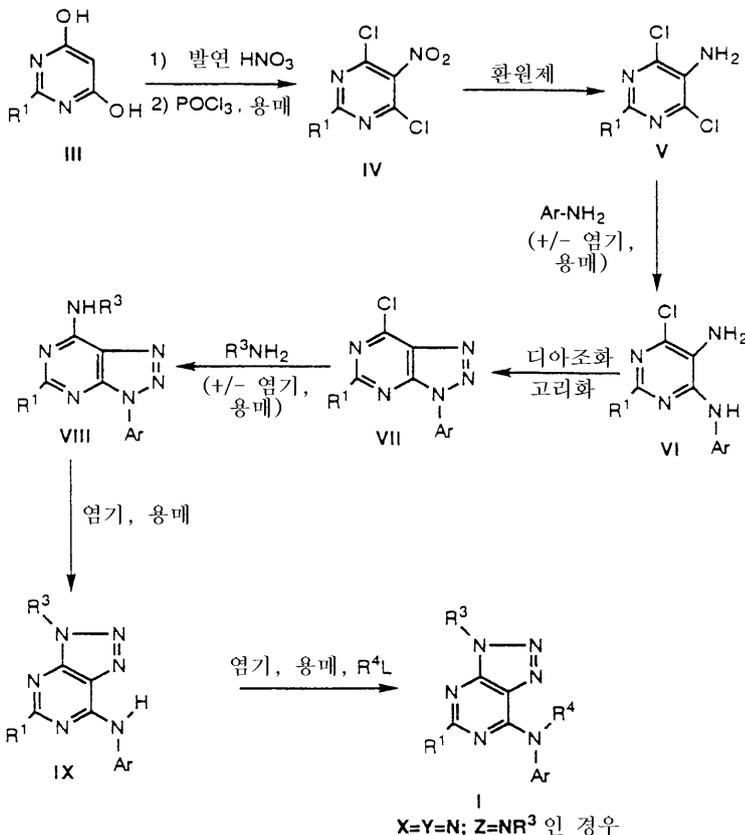
용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 숙주에서 CRF의 비정상적인 수준을 길항하거나, 정서 장애, 불안증 또는 우울증의 증상을 치료하는데 유효한 양을 의미한다.

<합성예>

본 발명의 비시클릭 융합된 피리미딘 및 피리딘은 다음에 개설되는 일반 반응식 (반응식 1 내지 9) 중 임의의 것에 의해 제조할 수 있다.

X 및 Y가 N이며, Z가 NR³인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다.

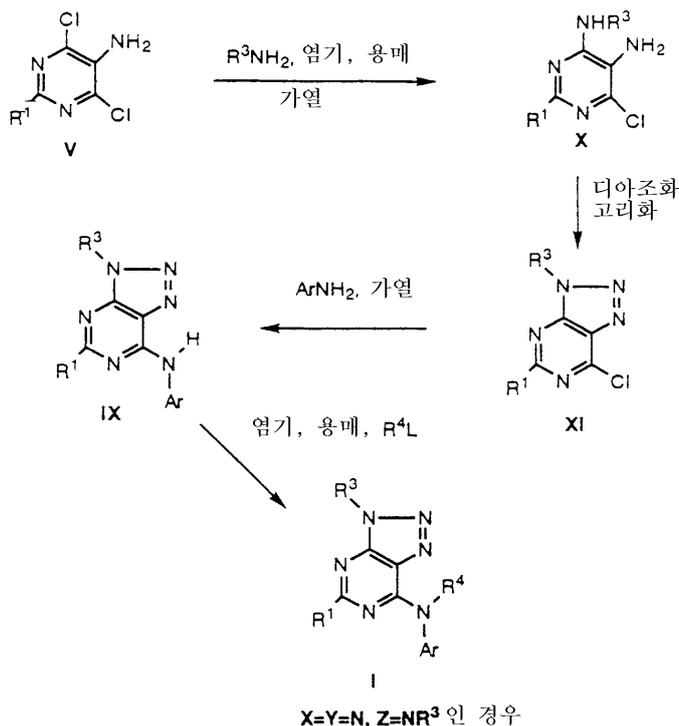
<반응식 1>



4,6-디히드록시피리미딘 (III)은 발연 질산을 사용하여 니트로화시킨 다음, 경우에 따라서는 디알킬아닐린과 같은 촉매를 사용하여 옥시염화인의 작용으로 중간체로 전환시킬 수 있다 (참조: Brown, D.J. et al., J. Chem. Soc., 1954, 3832). 화학식 (V)의 피리미딘의 아미노기는 환원제 (예를 들면, 나트륨 디티오네이트, 철 또는 아연이나, 이에 한정되는 것은 아님)로 처리하거나, 촉매적 수소화 반응에 의해 상응하는 니트로 화합물 (IV)로부터 제조할 수 있다 (참조: Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989, 411). $Ar-NH_2$ 과 반응시켜 화학식 (VI)의 화합물을 제조하는데 얻을 수 있다. 이러한 전환을 촉진시킬 수 있는 조건은 경우에 따라서는 양성자성 또는 비양성자성 산; 또는 알칼리 금속 수소화물, 트리알킬아민, 알칼리 금속 탄산염, 또는 알칼리 금속 비스(트리에틸실릴)아미드 (여기서, 금속은 나트륨, 리튬 또는 칼륨일 수 있음)와 같은 염기의 존재를 포함한다. 이러한 반응은 반응 물질만으로, 또는 경우에 따라서는 용매 (예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 시클릭 에테르, 디알킬포름아미드, 에틸렌 글리콜, 2-에톡시에탄올, 할로탄소, 알칸니트릴 또는 알킬 알코올이나, 이에 한정되는 것은 아님)의 존재하에 실온 또는 사용되는 용매의 비등점 이하의 고온에서 수행할 수 있다. 유기 합성 분야의 숙련인들은 이러한 전환의 최적 조합을 쉽게 이해하여 다수의 화학식 (VI)의 화합물을 제조할 것이다. 화학식 (VII)의 트리아졸로피리미딘으로의 고리화 반응은 화학식 (VI)의 디아미노 화합물을 할로탄소 또는 시클릭 에테르와 같은 유기 조용매의 존재 또는 부재하에, 물 중에서 산의 존재하에 알칼리 금속 아질산염으로 디아조화 반응 및 고리화 반응시켜 쉽게 수행할 수 있다. 화학식 (VII)의 화합물은 (V)를 (VI)로 전환시키는데 사용되는 것과 유사한 반응 조건하에 1급 아민으로 처리하여 중간체 (VIII)를 얻을 수 있다. 화학식 (IX)의 전위된 트리아졸로피리미딘은 화학식 (VIII)의 트리아졸로피리미딘을 0 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 디알킬포름아미드, 디알킬아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서 염기 (예를 들면, 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 토금속 수소화물, 알칼리 금속 디알킬 아미드이나, 이에 한정되는 것은 아님)로 처리하여 얻을 수 있다. 마지막으로, 0 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 디알킬포름아미드 또는 디알킬아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서, 염기 (예를 들면, 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 토금속 수소화물, 알칼리 금속 디알킬 아미드이나, 이에 한정되는 것은 아님)의 존재 또는 부재하에 적절한 R^4L (여기서, L은 할로, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 트리플레이트와 같은 적절한 이탈기)과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

다른 방법으로는, X 및 Y가 N이며, Z가 NR^3 인 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 반응식 2에 개설된 바와 같이 제조할 수 있다.

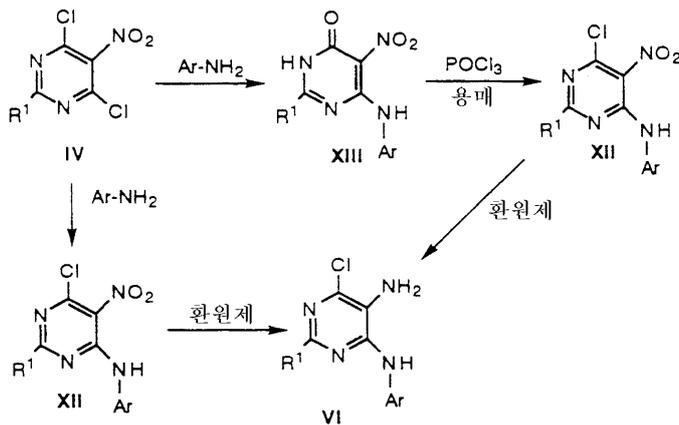
<반응식 2>



화학식 (V)의 화합물을 1급 아민으로 처리하여 디아미노 치환된 피리미딘 (X)을 얻을 수 있다. 이 전환을 촉진시키는 조건은 (VII)을 (VIII)로 전환시키는 조건에서 이미 상술하였다. 화학식 (XI)의 트리아졸로피리미딘으로의 고리화 반응은 반응식 1에서 (VI)의 (VII)로의 전환에 이미 기재된 조건에 따라 쉽게 성취할 수 있다. 이탈기 (예를 들면, 할로겐이나, 이에 한정되는 것은 아님)를 (V)의 (VI)로의 전환에 기재된 조건하에 $Ar-NH_2$ 의 첨가로 치환시켜 화학식 (IX)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (IX)의 화합물은 반응식 1과 동일한 방법으로 (I)로 전환시킬 수 있다.

화학식 (VI)의 화합물은 $Ar-NH_2$ 를 (IV)에 가하여 화학식 (VXI)의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 또 다른 방법 (반응식 3)으로 제조할 수 있다.

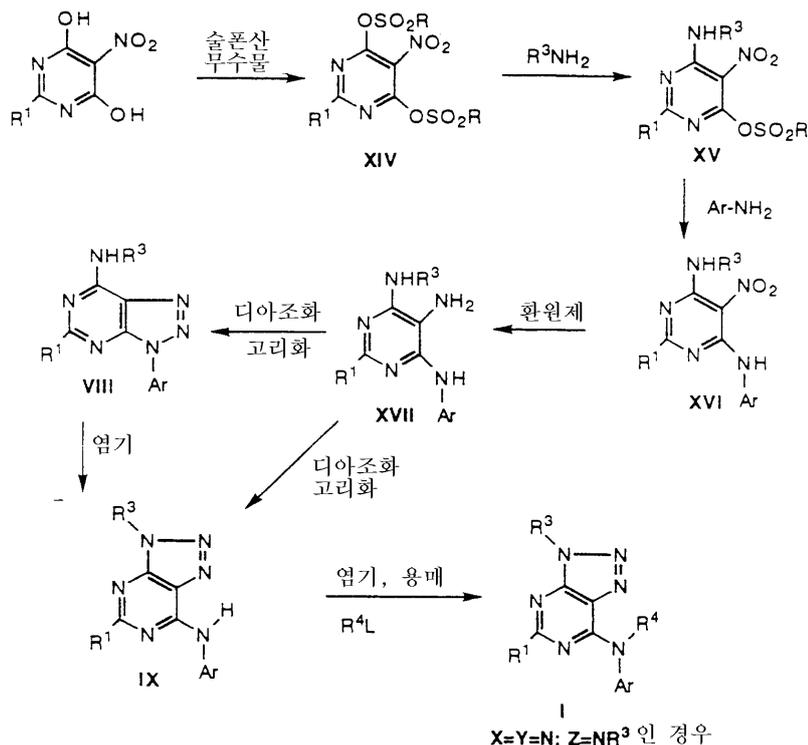
<반응식 3>



(XII) 중의 니트로기를 반응식 1에서 (IV)의 (V)로의 전환에 기재된 것과 유사한 조건하에 환원시켜 화학식 (VI)의 화합물을 얻을 수 있다. 다른 방법으로는, 반응식 3에 나타난 바와 같이, Ar-NH₂를 화학식 (IV)의 화합물에 가하여 동일 반응계내에 피리미돈 (XIII)을 생성시킬 수 있다. 예를 들면, 화학식 (IV)의 디클로로피리미돈을 용매 (예를 들면, 디알킬술폭시드, 디알킬포름아미드 및 알킬 알코올이나, 이에 한정되는 것은 아님)의 존재하에 1 당량의 Ar-NH₂로 처리하여 피리미돈 (XIII)을 쉽게 생성시킨다. 화학식 (XIII)의 화합물은 불활성 용매의 존재 또는 부재하에, 경우에 따라서는 디알킬아닐린과 같은 촉매를 사용하여 옥시염화인의 작용으로 (IV)로 쉽게 전환시킬 수 있다. 화학식 (VI)의 화합물은 반응식 1에 이미 나타난 바와 같이 반응시켜 화학식 (I)의 구조로 제조한다.

반응식 4에는 본 발명의 화합물의 융합된 트리아졸로피리미딘 유형으로의 또 다른 경로가 개설되어 있다.

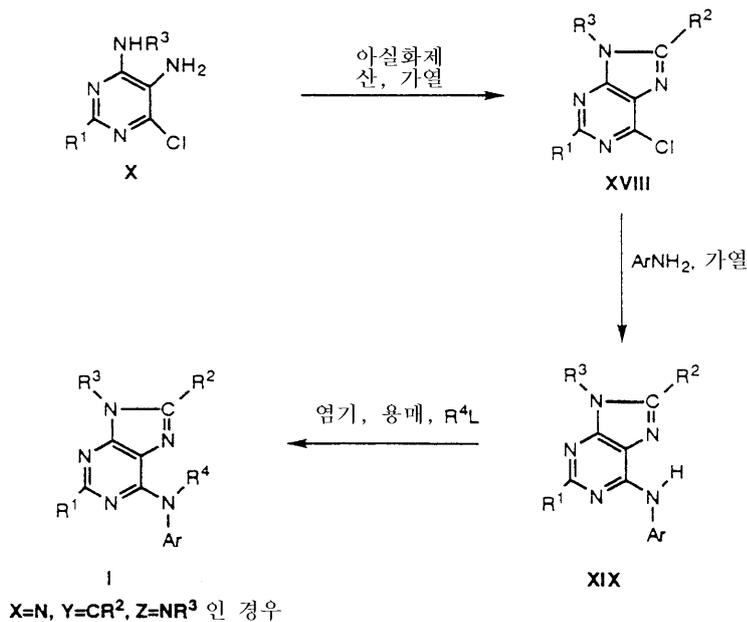
<반응식 4>



4,6-디하이드록시-5-니트로피리미딘을 0 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 디알킬포름아미드, 디알킬아세트아미드와 같은 불활성 용매 중에서 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 금속 디알킬아미드와 같은 염기의 존재 또는 부재하에, 아릴 술폰산 무수물, 아릴 술폰닐 클로라이드, 알킬 술폰산 무수물 또는 아릴 술폰닐 클로라이드로 처리하여 화학식 (XIV)의 중간체를 얻을 수 있다. 화학식 (XIV)의 화합물을 1급 아민으로 처리하여 아미노니트로피리미딘 (XV)을 얻는다. (XV)를 Ar-NH₂로 처리하여 화학식 (XVI)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (XVI)의 화합물은 반응식 1에서 (IV)의 (V)로의 전환에 기재된 시약으로 아미노 유도체 (XVII)로 환원시킬 수 있다. 중간체 (VIII)를 디아조화 및 고리화에 의해 (VIII) 및 (IX)의 혼합물로 환원시킬 수 있다. 화학식 (VIII)의 화합물은 불활성 용매 중에서 염기 (예를 들면, 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 토금속 수소화물, 알칼리 금속 디알킬아미드이나, 이에 한정되는 것은 아님)로 처리하여 (IX)로 전환시킬 수 있다. 화학식 (IX)의 화합물을 반응식 1에 기재된 바와 같이 반응시켜 (I)을 얻는다.

X가 N이고, Y가 CR²이며, Z가 NR³인 화학식 (1)의 융합된 이미다졸로피리미딘은 반응식 5에 나타난 바와 같이 화합물 (X)로부터 제조할 수 있다.

<반응식 5>

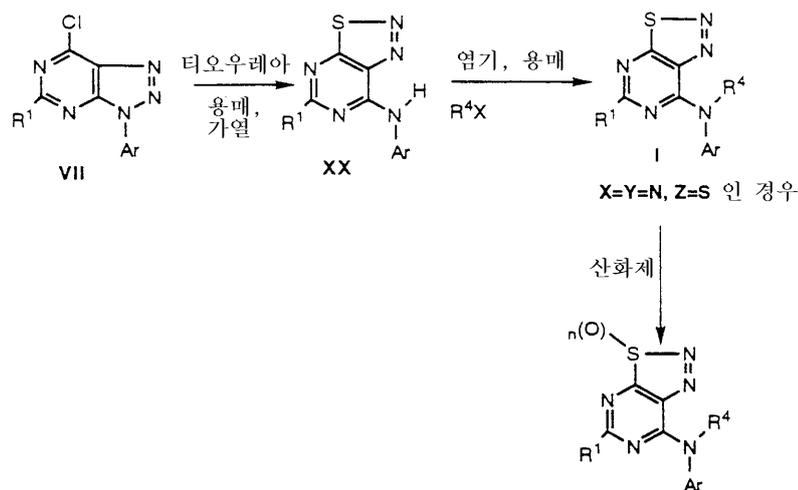


(X)를 0 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 알킬 알코올, 시클릭 에테르 또는 방향족 용매와 같은 유기 조 용매 존재 또는 부재하에, 또한 산 (예를 들면, HOAc, HCl, H₂SO₄)의 존재 또는 부재하에, 아실화제 (예를 들면, 알킬 무수물, 할로알킬 무수물, 아킬아미드, 할로알킬 아미드, 트리알킬오르토에스테르 R²(OR)³ (여 기서, R은 C₁-C₄임), 구아니딘, 브롬화시아노겐, R²COOH, 우레아 또는 티오우레아이나, 이에 한정되는 것 은 아님)로 처리한다. (XVIII)를 Ar-NH₂로 처리하여 화학식 (XIX)의 화합물을 얻을 수 있다.

마지막으로, 화합물 (XIX)을 알킬화시켜 X가 N이고, Y가 CR²이며, Z가 NR³인 이미다졸로피리미딘 (I)을 얻 을 수 있다.

X 및 Y가 N이며, Z가 S인 화학식 (1)의 1,2,3-티아디아졸로[5,4-d]피리미딘을 반응식 6에 나타난 바와 같 이 제조할 수 있다.

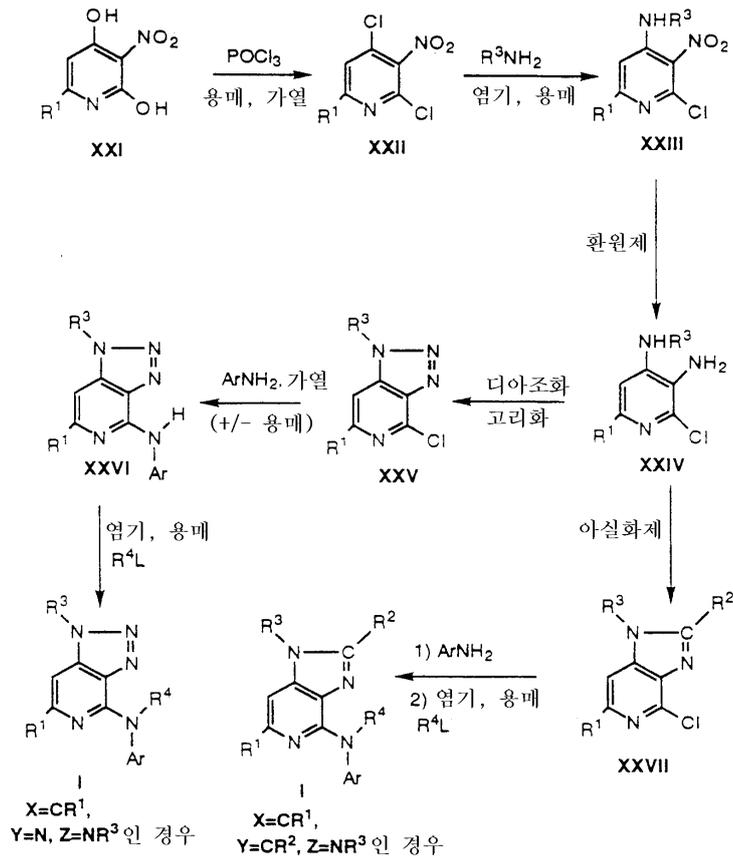
<반응식 6>



화학식 (VII)의 화합물을 용매 (예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 시클릭 에테르; 디메틸포름아미드 와 같은 디알킬포름아미드; 디알킬아세트아미드; 에틸렌 글리콜; 2-에톡시에탄올; 메틸렌 클로라이드와 같은 할로카본; 아세토니트릴과 같은 알칸리트릴; 또는 메탄올, 에탄올과 같은 알킬 알코올이나, 이에 한 정되는 것은 아님)의 존재하에 가열하면서 티오우레아로 처리하여 화합물 (XX)를 얻고, (XX)를 알킬화시 켜 X 및 Y가 N이며, Z가 S인 티아디아졸로피리미딘 (I)을 얻을 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 다양한 산화제 (예를 들면, NaIO₄, KMnO₄ 또는 m-클로로퍼벤조산이나, 이에 한정되는 것은 아님)의 존재하에 슬픈 뿐만 아니라 숭폭시드으로도 전환시킬 수 있다.

본 발명의 트리아졸로피리딘의 합성 방법은 반응식 7에 나타낸다.

<반응식 7>

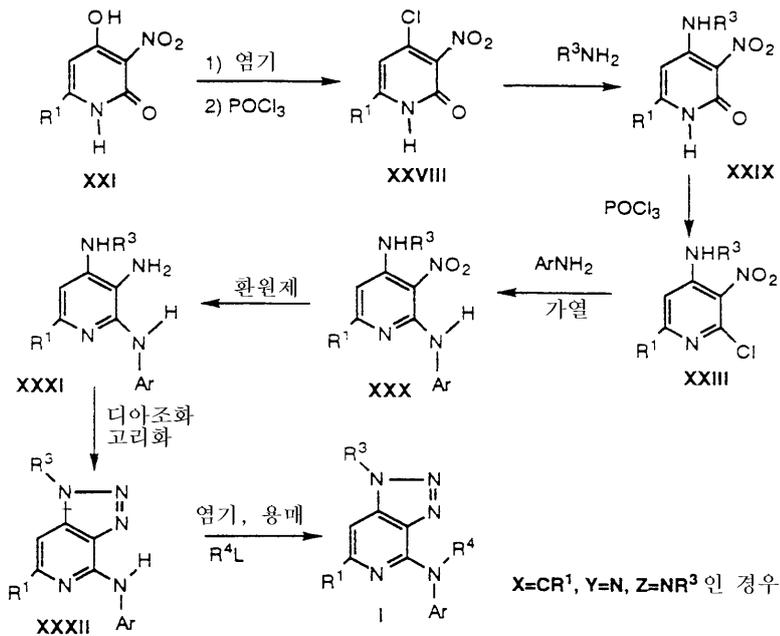


(XXI) 중의 히드록시기를 경우에 따라서는 디알킬아닐린과 같은 촉매를 사용하여 옥시염화인의 작용으로 클로로기로 전환시켜 (참조: Brown, D.J. et al., J. Chem. Soc., 1954, 3832) 화학식 (XXII)의 화합물을 얻을 수 있다. 1급 아민을 화합물 (XXII)에 가하여 알킬아미노니트로피리딘 (XXIII)을 얻을 수 있다. (XXIII) 중의 니트로기를 (IV)를 (V)로 전환시키는데 사용된 조건하에 환원시켜 (XXIV)를 얻을 수 있다. (XXIV)를 반응식 1에서 (VI)의 (VII)로의 전환에 기재된 바와 같이 디아조화 및 고리화시켜 클로로트리아졸로피리딘 유도체를 얻을 수 있다. 클로로기를 Ar-NH₂의 첨가로 치환시켜 화합물 (XXVI)를 얻은 다음, R⁴로 처리하여 (I)을 얻을 수 있다.

본 발명의 이미다졸로피리딘은 반응식 5에서 (X)의 (XVIII)로의 전환에 개설된 조건하에 반응식 7에 나타낸 바와 같이 화합물 (XXIV)로부터 제조할 수 있다. 화합물 (XXVII)을 반응식 1에 개설된 조건하에 Ar-NH₂로 처리하여 R⁴가 H인 화학식 (I)을 얻을 수 있다. R⁴L로 알킬화시켜 R⁴는 H가 아닌 화학식 (I)의 이미다졸로피리딘을 얻을 수 있다.

다른 방법으로, 트리아졸로피리딘을 반응식 8에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다.

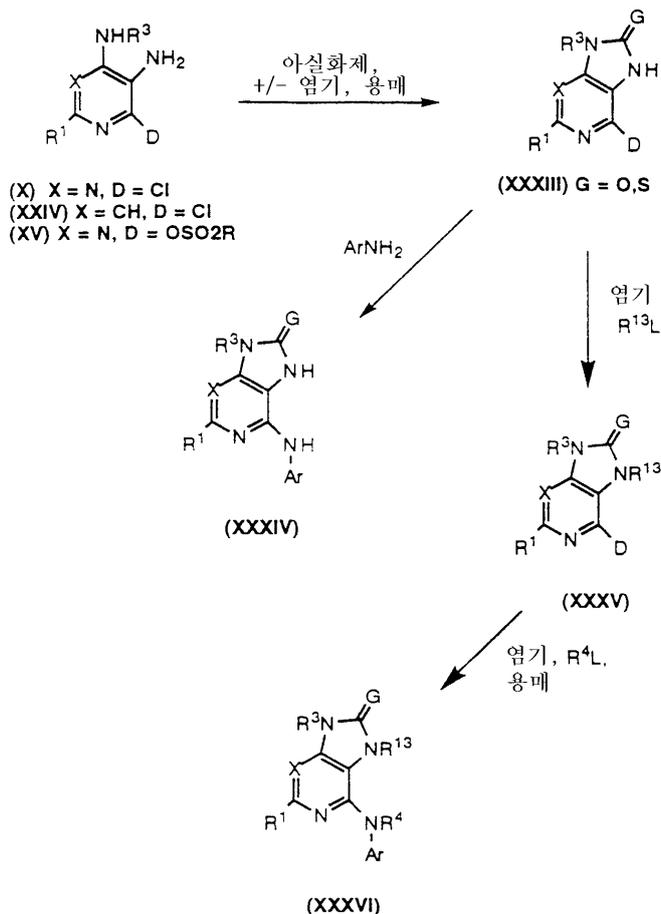
<반응식 8>



화학식 (XXI)의 화합물을 적절한 유기 용매 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올과 같은 알킬 알코올; 에틸 아세테이트와 같은 알킬 알카노에이트; 아세토니트릴과 같은 알칸니트릴; DMF와 같은 디알킬 포름아미드이나, 이에 한정되는 것은 아님) 중에서 지방족 또는 방향족 아민으로 처리하여 상응하는 암모늄염을 얻고, 이를 25 °C 내지 120 °C의 온도에서 POCl₃로 처리하여 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻는다. 화학식 (XXVIII)의 화합물을 25 °C 내지 120 °C의 온도에서 유기 용매 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올과 같은 알킬 알코올; 에틸 아세테이트와 같은 알킬 알카노에이트; 아세토니트릴과 같은 알칸니트릴; DMF와 같은 디알킬 포름아미드; 디알킬술폰시드이나, 이에 한정되는 것은 아님) 중에서 적절한 1급 아민으로 처리하여 (XXIX)를 얻는다. 이를 25 °C 내지 120 °C의 온도에서 POCl₃로 처리하여 (XXIII)로 전환시킨다. 화학식 (XXIII)의 화합물을 25 °C 내지 120 °C의 온도에서 용매의 존재 또는 부재하에 Ar-NH₂와 커플링시켜 생성물 (XXX)을 얻을 수 있다. 이 생성물을 반응식 1에서 (IV)를 (V)로 전환 시키는데 사용된 것과 같은 다양한 환원 조건하에 니트로기를 환원시켜 중간체 (XXXI)로 전환시킬 수 있다. 마지막 고리화 반응은 반응식 1에서 (VI)의 (VII)로의 전환에 기재된 바와 같이 수행한다.

화학식 (I)의 화합물은 반응식 9에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

<반응식 9>



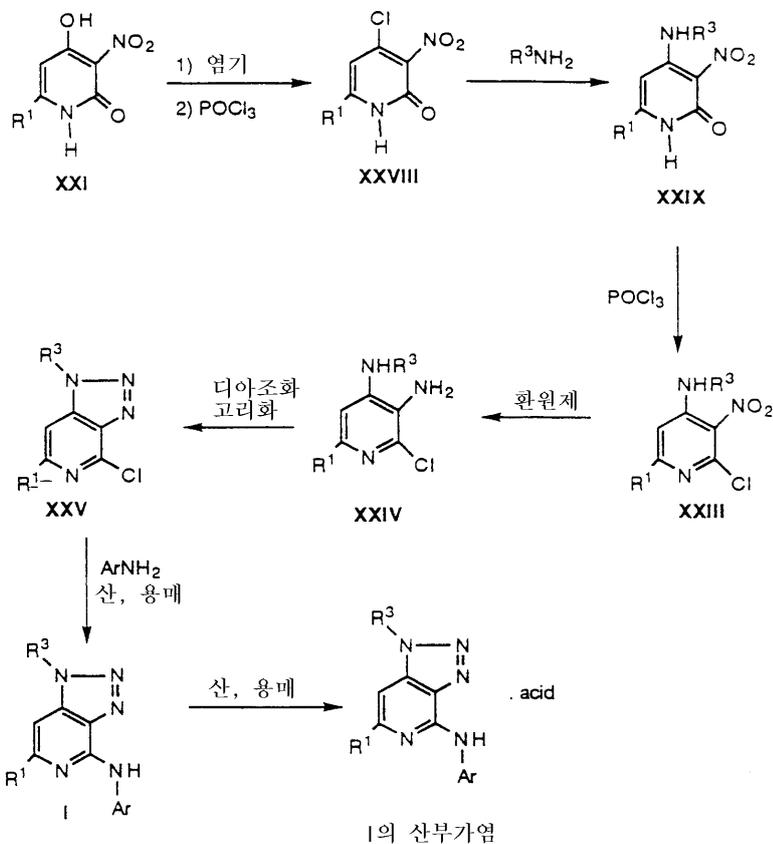
화학식 (X), (XV) 또는 (XXIV)의 중간체를 -78°C 내지 200°C 범위의 반응 온도에서 불활성 용매 중에서, 염기의 존재 또는 부재하에 아실화제로 처리하여 화학식 (XXXIII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 아실화제는 포스겐, 티오포스겐, 디포스겐, 트리포스겐, 카르보닐 디이미다졸, 티로카르보닐 디이미다졸, 디알킬카르보네이트 (예를 들면, 디에틸 카르보네이트) 또는 $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{C}=\text{G})\text{OR}^c$ (여기서, G는 O 또는 S이고; R^a , R^b 및 R^c 는 독립적으로 C_1 - C_8 알킬임)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 염기는 알칼리 금속 알콕사이드, 알칼리 금속 수소화물, 트리알킬 아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 알칼리 금속 디알킬 아미드 또는 알칼리 금속 비스(트리메틸실릴)아미드를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 불활성 용매는 할로카본; 알칸니트릴; 디알킬포름아미드; 디알킬아세트아미드; 디알킬 에테르; 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 시클릭 에테르; 또는 알킬 알코올을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. (XXXIII)의 중간체를 반응식 1에서 화합물 (V)의 (VI)로의 전환에 기재된 조건하에 ArNH_2 와 반응시켜 화학식 (XXXIV) (R^4 가 H인 화학식 (II))의 화합물로 전환시킬 수 있다.

화학식 (XXXV)의 화합물은 구조 (XXXIII)의 화합물을 불활성 용매 중에서 염기의 존재 또는 부재하에 R^4L (여기서, L은 할라이드, 알칸술포네이트 또는 아릴술포네이트와 같은 이탈기임)과 반응시켜 제조할 수 있다. 염기 및 불활성 용매는 (XXXIII)의 제조에 상기 열거된 것들과 동일할 수 있다. 화학식 (XXXV)의 중간체를 반응식 1에서 화합물 (V)의 (VI)로의 전환에 기재된 조건하에 ArNH_2 와 반응시켜 화학식 (XXXVI) (R^4 가 H인 화학식 (II))의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (XXXVI)의 화합물을 불활성 용매 중에서 염기의 존재 또는 부재하에 R^4L (여기서, L은 할라이드, 알칸술포네이트 또는 아릴술포네이트임)로 처리하여 화학식 (XXXVII) (R^4 가 H가 아닌 화학식 (II))의 화합물로 전환시킬 수 있다. 염기 및 불활성 용매는 (XXXIII)의 제조에 상기 열거된 것과 동일할 수 있다.

반응식 10에 예시된 바와 같이, 화학식 (XXI)의 화합물을 적절한 유기 용매 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올과 같은 알킬 알코올; 에틸 아세테이트와 같은 알킬 알카노에이트; 아세토니트릴과 같은 알칸니트릴; DMF와 같은 디알킬 포름아미드이나, 이에 한정되는 것은 아님) 중에서 지방족 또는 방향족 아민으로 처리하여 상응하는 암모늄염을 얻고, 이를 25°C 내지 120°C 의 온도에서 POCl_3 로 처리하여 화학식 (XXVIII)의 화합물을 얻는다. 화학식 (XXVIII)의 화합물을 25°C 내지 120°C 의 온도에서 유기 용매 (예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올과 같은 알킬 알코올; 에틸 아세테이트와 같은 알킬 알카노에이트; 아세토니트릴과 같은 알칸니트릴; DMF와 같은 디알킬 포름아미드; 디알킬술포사이드이나, 이에 한정되는 것은 아님) 중에서 적절한 1급 아민 R^3NH_2 로 처리하여 화학식 (XXIX)의 화합물을 얻는다. 이를 25°C 내지 120°C 의 온도에서 POCl_3 로 처리하여 (XXIII)로 전환시킬 수 있다. 화학식 (XXIII)의 화합물

은 반응식 10에서 (IV)을 (V)로 전환시키는데 사용된 것과 같은 다양한 환원 조건하에 니트로기를 환원시켜 중간체 (XXIV)로 전환시킬 수 있다. (XXIV)를 반응식 1에서 (VI)의 (VII)로의 전환에 기재된 바와 같이 디아조화 및 고리화시켜 클로로트리아졸로피리딘 (XXV)을 얻을 수 있다. 클로로기를 0 °C 내지 200 °C 범위의 온도에서 톨루엔, 크실렌과 같은 불활성 용매 중에서, 산 (예를 들면, HCl, H₂SO₄, AcOH, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산이나, 이에 한정되는 것은 아님)의 존재하에 Ar-NH₂의 첨가로 치환시켜 생성물 (I)을 얻을 수 있다. (I)의 얻은 유리 염기를 적절한 유기 용매 중에서 적절한 산과 결합시켜 제조한다.

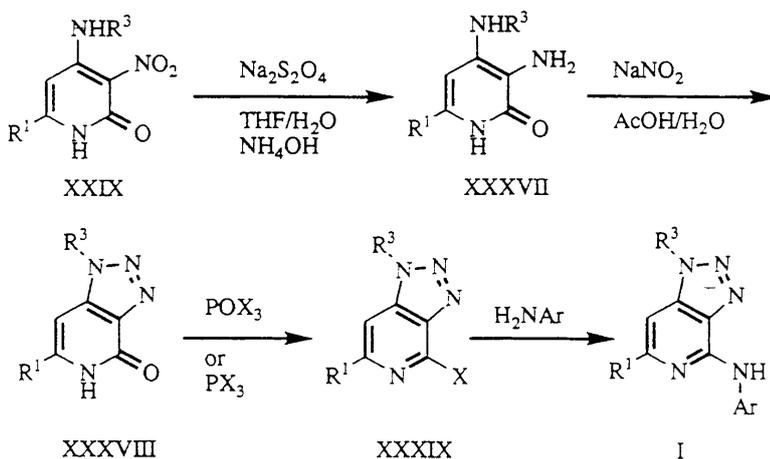
<반응식 10>



X=CR¹, Y=N, Z=NR³인 경우

반응식 11에 나타낸 바와 같이, 화학식 (XXIX)의 4-아미노-3-니트로-피리돈을 Na₂S₂O₄와 같은 환원제와 반응시켜 화학식 (XXXVII)의 4-아미노-3-아미노-피리돈을 얻는다. 이 전환은 당 기술 분야의 숙련인에게 공지되어 있는 촉매적 수소화 반응, 환원 금속 반응 (Fe, Sn, Zn), 수소화물 반응 (NaBH₄, LiAlH₄) 등의 다양한 환원 조건하에 수행할 수 있다. 4-아미노-3-아미노-피리돈을 산성 조건하에 NaNO₂와 같은 알칼리 금속 아질산염으로 처리하여 화학식 (XXXVIII)의 트리아졸로피리돈으로 전환시킬 수 있다. 생성된 트리아졸로피리돈은 POCl₃, PBr₃, POBr₃와 같은 할로겐화제로 처리하여 상응하는 할로-트리아졸로피리딘으로 전환시킬 수 있다. 다른 방법으로, X는 염기의 존재하에 트리아졸로피리돈을 트리플루오로메틸술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 메틸술폰산 무수물로 처리하여 생성된 적절한 이탈기일 수 있다. 트리아졸로피리딘을 산성, 염기성 또는 열성 촉매 작용하에 아릴아민 ArNH₂와 커플링시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻을 수 있다.

<반응식 11>

**실시에**

<실시에 1>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-3-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 4,6-디히드록시-2-메틸피리미딘 60 g을 0 °C에서 반응 플라스크를 냉각시키면서 발연 질산 120 ml에 일부씩 가하였다. 첨가를 완료한 후, 이를 0 °C에서 1 시간 동안 추가로 교반한 후, 실온에서 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 200 g 상에 붓고, 얼음을 녹였다. 연분홍색 고체를 여과로 단리하고, 냉수 100 ml로 세척하였다. 고체를 진공 오븐중에서 밤새 건조시켜 4,6-디히드록시-2-메틸-5-니트로피리미딘 72.5 g을 얻었다.

단계 B: 단계 A의 생성물을 질소 분위기하에 옥시염화인 400 ml에 일부씩 가한 후, N,N-디에틸아닐린 80 ml를 적가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 2.5 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 얼음 2.0 kg 상에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 수성층을 디에틸 에테르 4회 × 500 ml로 추출하고, 추출물을 합하였다. 합한 추출물을 염수 500 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 스트립핑하여 4,6-디클로로-2-메틸-5-니트로피리미딘을 불쾌한 냄새가 나는 황색 고체 68.8 g으로서 얻었다.

단계 C: 단계 B의 생성물 42 g을 아세트산 77 ml 및 메탄올 350 ml에 가하였다. 이 혼합물에 철 분말 42 g을 일부씩 가하고, 60 내지 65 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 스트립핑하여 갈색 고체를 얻었고, 이를 에틸 아세테이트 2×500 ml로 추출하고, 1 N NaOH 250 ml 및 염수 500 ml로 세척하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 스트립핑하여 5-아미노-4,6-디클로로-2-메틸피리미딘을 연황색 고체 25.4 g으로서 얻었다.

단계 D: 단계 C의 생성물 14.2 g 및 2-브로모-4-이소프로필아닐린 17.1 g을 2-에톡시에탄올 60 ml 중에 용해시키고, 135 °C에서 30 분 동안 재환류하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매를 제거하고, 잔사를 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 추출물을 여과하고, 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 상에서 메탄올 + CH₂Cl₂ (1:100)를 사용하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-4-(2-브로모-4-이소프로필페닐)-아미노-6-클로로-2-메틸피리미딘을 크림색 고체 16.05 g으로서 얻었다.

단계 E: 단계 D의 생성물 12.5 g을 디클로로메탄 125 ml 및 50 % 수성 아세트산 125 ml 중에 용해시켰다. 이 교반 혼합물에 물 10 ml 중의 아질산나트륨 2.55 g을 실온에서 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 15 분 동안 추가로 교반하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂)로 정제하여 밝은 갈색 오일을 얻었다. 이 오일을 1:1 헥산 + 펜탄 15 ml로부터 결정화하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-7-클로로-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘을 연회색 고체 12.15 g으로서 얻었다.

단계 F: 단계 E의 생성물 0.65 g을 디클로로메탄 20 ml 중에 용해시킨 다음, 1-프로필아민 1.0 g을 실온에서 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 스트립핑하여 백색 고체를 얻었다. 조질의 고체를 2-프로판올 2 ml로부터 재결정화하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-N-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 침상물 0.58 g (용점 156-157 °C)으로서 얻었다. C₁₇H₂₁BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.45, H: 5.45, N: 21.59. 실측치: C: 52.47, H: 5.33, N: 21.46.

단계 G: 생성물 F의 전위 반응: 단계 F의 생성물 0.40 g을 무수 DMF 10 ml 중에 용해시키고, 실온에서 질소 분위기하에 NaH 0.103 g (오일 중의 60 %)을 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 25 ml와 물 25 ml 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하여 고체를 얻었다. 이 고체를 2-프로판올 0.5 ml로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 결정형 고체 0.35 g (용점: 80-81 °C)으로서 얻었다. C₁₇H₂₁BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.45, H: 5.45, N: 21.59. 실측치: C: 52.19, H: 5.37, N: 21.48.

<실시예 2>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-5-메틸-3-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 1의 표제 화합물 0.30 g을 무수 DMF 10 mL 중에 용해시키고, 실온에서 질소 분위기하에 NaH 62 mg (오일 중의 60%)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, EtI 0.2 mL를 가하고, 24 시간 동안 추가로 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 25 mL와 물 25 mL 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트리핑하여 연황색 오일을 얻었다. 시료를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (1:100 MeOH + CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 0.16 g으로서 얻었다. C₁₉H₂₅BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.68, H: 6.05. 실측치: C: 54.66, H: 6.02.

<실시예 3>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-부틸-N-에틸-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 단계 F와 동일한 방법으로 1-부틸아민으로 처리하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-부틸-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 (용점 149-151 °C)로서 얻었다. C₁₈H₂₃BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.60, H: 5.76, N: 20.84. 실측치: C: 53.46, H: 5.62 N: 20.80.

단계 B: 실시예 3의 단계 A의 생성물 0.34 g을 무수 DMF 10 mL 중에 용해시키고, 실온에서 질소 분위기하에 NaH 67 mg (오일 중의 60%)을 가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 교반한 다음, EtI 0.1 mL를 가하고, 24 시간 동안 추가로 교반을 계속하였다. 표제 화합물을 실시예 2에 기재된 바와 같은 방법으로 단리하여 무색 오일 0.21 g을 얻었다. C₂₀H₂₇BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 55.69, H: 6.32, N: 19.48. 실측치: C: 55.61, H: 6.19, N: 19.23.

<실시예 4>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-(시클로프로필메틸)-N-에틸-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 단계 F와 동일한 방법으로 아미노메틸시클로프로판과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-(시클로프로필-메틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]-피리미딘-7-아민을 백색 침상물 (용점 166-167 °C)로서 얻었다. C₁₈H₂₁BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.87, H: 5.27, N: 20.94. 실측치: C: 54.11, H: 5.32, N: 21.08.

단계 B: 실시예 4의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (용점 100-101 °C)로서 얻었다. C₁₈H₂₁BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.87, H: 5.27, N: 20.94. 실측치: C: 53.93, H: 5.28, N: 20.78.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. C₂₀H₂₅BrN₆에 대한 원소 분석: 이론치 C: 55.95, H: 5.88, N: 19.57. 실측치: C: 56.11, H: 6.04, N: 19.23.

<실시예 5>

N-[2-브로모-4-(1-메틸)에틸페닐]-5-메틸-3-[(1-메톡시메틸)-2-메톡시에틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 세리놀 3.42 g을 무수 DMF 75 mL 중의 트리틸 클로라이드 8.36 g 및 트리에틸아민의 용액에 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물 중으로 붓고, 톨루엔으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 건조 상태로 농축하였다. 비등 1:1 벤젠/헥산으로부터 재결정화 (2회)하여 N-트리페닐메틸세리놀 7.59 g을 얻었다.

단계 B: 메틸 요오다이드 2.60 mL를 무수 DMSO 95 mL 중의 N-트리페닐메틸세리놀 6.34 g 및 분말화된 수산화나트륨 7.60 g의 현탁액에 가하였다. 밤새 교반한 후, 메틸 요오다이드를 추가로 가하였다 (0.35 mL). 24 시간 동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 가하고, 톨루엔, 톨루엔/에테르에 이어 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1,3-디메톡시-2-트리페닐메틸아미노프로판 7.00 g을 고점도 오일로서 얻었다.

단계 C: 메탄올 32 mL 중의 단계 B의 생성물 1.45 g의 용액에 에테르 8.4 mL 중의 1 M HCl를 가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 헥산에 가하고, 1:1 메탄올/물로 추출하였다. 메탄올/물 층을 헥산으로 2회 세척하고, 건조 상태로 농축하여 1,3-디메톡시-2-아미노프로판 히드로클로라이드 600 mg을 왁스질 고체로서 얻었다.

단계 D: 단계 C의 생성물 576 mg, 3-[2-브로모-4-(1-메틸)에틸페닐]-7-클로로-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘 0.733 g (실시예 1의 단계 E) 및 트리에틸아민 0.56 mL를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 인산이수소나트륨에 가하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 에테르/헥산으로부터 재결정화한 다음, 비등 메탄올로 재결정화하여 N-(1-메톡시메틸)-2-메톡시에틸-3-[2-브로모-4-(1-메틸)에틸페닐]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민 855 mg을 용점 156.0-158.5 °C의 결정체로서 얻었다. C₁₉H₂₅N₆O₂Br에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.79 %, H: 5.62 %, N: 18.70 %. 실측치: C: 50.48 %, H: 5.65 %, N: 18.41 %.

단계 E: 단계 D의 생성물 449 mg, 무수 t-부탄올 8 mL 및 1 M t-부톡시화칼륨 2 mL를 환류 온도에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄에 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 건조 상태로 농축하였다. 잔사는 디클로로메탄/에테르/헥산 용액을 부분 증발시킨 후에 재결정화하여 표제 화합물 403 mg을 용점 53.5-60.0 °C의 무정형 백색 고

체로서 얻었다. $C_{19}H_{25}N_6O_2Br$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.79 %, H: 5.62 %, N: 18.70 %. 실측치: C: 50.92 %, H: 5.62 %, N: 18.77 %.

<실시예 6>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 단계 F와 동일한 방법으로 2-메톡시에틸아민과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 (용점 134-136 °C)로서 얻었다. $C_{17}H_{21}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.38, H: 5.22, N: 20.74. 실측치: C: 50.37, H: 5.32, N: 20.52.

단계 B: 실시예 6의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (용점 94-95 °C)로서 얻었다. $C_{17}H_{21}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.38, H: 5.22, N: 20.74. 실측치: C: 50.40, H: 5.31, N: 20.65.

<실시예 7>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 6의 단계 B의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.66, H: 5.81, N: 19.39. 실측치: C: 52.85, H: 5.96, N: 19.02.

<실시예 8>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-(3-메톡시프로필)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 단계 F와 동일한 방법으로 3-메톡시에틸아민으로 처리하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-N-(3-메톡시프로필)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 (용점 109-110 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{23}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.56, H: 5.54, N: 20.04. 실측치: C: 51.57, H: 5.40, N: 20.23.

단계 B: 실시예 8의 단계 A의 생성물을 단계 B와 동일한 방법으로 전위 반응시키고, 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{20}H_{27}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.69, H: 6.08, N: 18.79. 실측치: C: 53.63, H: 5.98, N: 18.59.

<실시예 9>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(1-메톡시에틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물 0.72 g을 에탄올 10 ml 및 트리에틸아민 0.21 g의 혼합물에 용해시키고, 2-아미노-1-메톡시부탄 0.23 g을 가하였다. 반응 혼합물을 8 시간 동안 재환류시키고, 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 25 ml와 물 25 ml 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (1:100 MeOH + CH_2Cl_2)로 정제하여 (+/-)-3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-(1-메톡시에틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 (용점 132-134 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.66, H: 5.81, N: 19.39. 실측치: C: 52.52, H: 5.72, N: 19.46.

단계 B: 실시예 9의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G와 유사한 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (용점 115-116 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.66, H: 5.81, N: 19.39. 실측치: C: 52.61, H: 5.70, N: 19.41.

<실시예 10>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-(1-메톡시에틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 9의 단계 B의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.66, H: 6.35, N: 18.21. 실측치: C: 54.76, H: 6.86, N: 17.85.

<실시예 11>

(S)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(1-메톡시에틸)-2-페닐에틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 동일한 방법으로 S-(+)-2-아미노-1-메톡시-3-페닐프로판 히드로클로라이드로 처리하여 (S)-3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-(1-메톡시에틸)-2-페닐에틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 (용점 67-69 °C)로서 얻었다. $C_{24}H_{27}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.18, H: 5.49, N: 16.96. 실측치: C: 57.79, H: 5.39, N: 16.77.

단계 B: 실시예 11의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G와 동일한 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합

물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{24}H_{27}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.18, H: 5.49, N: 16.96. 실측치: C: 57.94, H: 5.49, N: 16.43.

<실시예 12>

(S)-메틸 7-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-[2-(메틸티오)에틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-아세테이트

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 동일한 방법으로 L-메티오닌 메틸 에스테르 히드로클로라이드로 처리하여 (S)-메틸 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-[2-(메틸티오)에틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아세테이트를 백색 고체 (융점 135-137 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{25}BrN_6O_2S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 48.68, H: 5.12, N: 17.03. 실측치: C: 48.73, H: 5.21, N: 16.90.

단계 B: 실시예 12의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G와 동일한 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{20}H_{25}BrN_6O_2S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 48.68, H: 5.12, N: 17.03. 실측치: C: 48.55, H: 5.19, N: 16.82.

<실시예 13>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 단계 F와 동일한 방법으로 3-아미노헵탄과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-에틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 결정형 고체 (융점 137-138 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 56.53, H: 6.54, N: 18.79.

단계 B: 실시예 13의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 56.78, H: 6.58, N: 18.79.

<실시예 14>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-에틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 13의 단계 B의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. 질량 스펙트럼 (ESI): 473.4

<실시예 15>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-프로필부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 동일한 방법으로 4-아미노헵탄과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-프로필부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 결정형 고체 (융점 162-163 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 56.64, H: 6.56, N: 18.81.

단계 B: 실시예 15의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 69-70 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 56.69, H: 6.48, N: 18.97.

<실시예 16>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-부틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 동일한 방법으로 5-아미노노난과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-부틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 결정형 고체 (융점 132-133 °C)로서 얻었다. $C_{23}H_{33}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.35, H: 7.04, N: 17.75. 실측치: C: 58.19, H: 7.00, N: 17.97.

단계 B: 실시예 16의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{23}H_{33}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.35, H: 7.04, N: 17.75. 실측치: C: 58.58, H: 7.12, N: 17.47.

<실시예 17>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 유사한 방법으로 3-아미노헵산과 반응시켜 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-에틸부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 결정형 고체 (융점 154-155 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{27}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 55.69, H: 6.32, N: 19.48. 실측치: C: 55.57, H: 6.31, N: 19.41.

단계 B: 실시예 17의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 87-88 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{27}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 55.69, H: 6.32,

N: 19.48. 실측치: C: 55.70, H: 6.36, N: 19.40.

<실시예 18>

(+/-)-7-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-에탄올

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 유사한 방법으로 DL-2-아미노-1-펜탄올로 처리하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-에탄올을 백색 결정형 고체 (용점 154-155 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.66, H: 5.83, N: 19.39. 실측치: C: 52.54, H: 5.64, N: 19.12.

단계 B: 실시예 18의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.66, H: 5.83, N: 19.39. 실측치: C: 52.46, H: 5.83, N: 19.18.

<실시예 19>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물을 실시예 9의 단계 A와 동일한 방법으로 3-아미노펜탄올로 처리하여 3-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-[1-에틸프로핀]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 결정형 고체 (용점 171-172 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.68, H: 6.05, N: 20.14. 실측치: C: 54.54, H: 5.73, N: 20.18.

단계 B: 실시예 19의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 G의 방법으로 전위 반응시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (용점 117-118 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 54.86, H: 5.93, N: 20.17.

<실시예 20>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 19의 단계 B의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. $C_{21}H_{29}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.63, H: 6.56, N: 18.87. 실측치: C: 56.63, H: 6.33, N: 18.78.

<실시예 21>

N-(2-브로모-4,6-디메틸페닐)-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 D의 생성물 9g을 에탄올 100 ml 및 N,N-디이소프로필에틸아민 8g 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 4-아미노헵탄 7.65 g을 가하고, 7 일 동안 재환류시켰다. 에탄올을 진공하에 스트립핑하고, 잔사를 에틸 아세테이트 250 ml와 물 150 ml 사이에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 염수 100 ml로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하여 연황색 고체를 얻었다. 2-프로판올 20 ml로부터 재결정화하여 5-아미노-4-클로로-6-(4-헵틸)아미노-2-메틸피리미딘을 백색 결정형 고체 12.5 g (용점 162-163 °C)으로서 얻었다. $C_{12}H_{21}ClN_4$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.13, H: 8.24, N: 21.82. 실측치: C: 55.94, H: 8.22, N: 21.78.

단계 B: 실시예 21의 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 E의 방법으로 고리화시켜 7-클로로-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘을 연황색 고체 (용점 92-93 °C)로서 얻었다. $C_{12}H_{18}ClN_5$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.83, H: 6.79, N: 26.16. 실측치: C: 53.81, H: 6.60, N: 25.98.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물 0.27 g을 4-브로모-2,6-디메틸아닐린 0.2 g과 합하고, 150 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 20 ml와 물 20 ml 사이에 분배시키고, 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (1:100 MeOH + CH_2Cl_2)로 정제하여 표제 화합물을 연회색 고체 0.26 g (용점 141-142 °C)으로서 얻었다. $C_{20}H_{27}BrN_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 55.69, H: 6.32, N: 19.48. 실측치: C: 56.05, H: 6.26, N: 19.71.

<실시예 22>

5-메틸-N-[4-(1-메틸에틸-2-(메틸티오)페닐)-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 21의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 4-이소프로필-2-메틸티오아닐린으로 처리하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 얻었다. $C_{22}H_{32}N_6S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 64.04, H: 7.83, N: 20.37. 실측치: C: 64.12, H: 7.54, N: 20.41.

<실시예 23>

N-[2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 21의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-트리플루오로메틸아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (용점 84-85 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{22}BrF_3N_6$ 에 대한 원소

분석: 이론치 C: 48.42, H: 4.70, N: 17.83. 실측치: C: 48.58, H: 4.50, N: 17.78.

<실시예 24>

N-[2-브로모-4,6-(디메톡시)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 21의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 146-147 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{27}BrN_6O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.84, H: 5.87, N: 18.14. 실측치: C: 51.95, H: 5.68, N: 18.15.

<실시예 25>

N-[2,6-디메틸-4-(메틸티오)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 21의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2,6-디메틸-4-메틸티오아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 크림색 고체 (융점 139-140 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{30}N_6S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 63.28, H: 7.60, N: 21.09. 실측치: C: 62.98, H: 7.32, N: 21.38.

<실시예 26>

N-(4-아세틸-2-브로모페닐)-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 A와 유사한 방법으로 3-아미노펜탄으로 처리하여 5-아미노-4-클로로-2-메틸-6-(3-펜틸)아미노피리미딘을 백색 결정형 고체 (융점 155-156 °C)로서 얻었다. $C_{10}H_{17}ClN_4$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 52.51, H: 7.49, N: 24.50. 실측치: C: 52.43, H: 7.31, N: 24.59.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 E와 유사한 방법으로 고리화시켜 7-클로로-5-메틸-3-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘을 백색 결정형 고체 (융점 96-97 °C)로서 얻었다. $C_{10}H_{14}ClN_5$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.11, H: 5.90, N: 29.22. 실측치: C: 50.40, H: 5.78, N: 29.53.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 4-아세틸-2-브로모아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 연황색 고체 (융점 153-154 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{21}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.81, H: 5.07, N: 20.14. 실측치: C: 51.86, H: 5.87, N: 19.84.

<실시예 27>

(+/-)-N-(4-아세틸-2-브로모페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 A와 유사한 방법으로 2-아미노-1-메톡시부탄으로 처리하여 5-아미노-4-클로로-6-(1-메톡시-2-부틸)아미노-2-메틸피리미딘을 주황색 고체 (융점 128-130 °C)로서 얻었다.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 E와 유사한 방법으로 고리화시켜 7-클로로-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘을 연회색 결정형 고체 (융점 66-87 °C)로서 얻었다. $C_{10}H_{14}ClN_5O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 46.97, H: 5.53, N: 27.39. 실측치: C: 47.22, H: 5.43, N: 27.47.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 4-아세틸-2-브로모아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 연황색 고체 (융점 133-134 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{21}BrN_6O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 49.89, H: 4.90. 실측치: C: 50.13, H: 4.99.

<실시예 28>

(+/-)-N-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 27의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 4-브로모-2,6-디메틸아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 137-138 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{23}BrN_6O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.56, H: 5.54, N: 20.04. 실측치: C: 51.75, H: 5.43, N: 19.99.

<실시예 29>

(+/-)-N-[2,6-디메틸-4-(메틸티오)페닐]-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 27의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2,6-디메틸-4-메틸티오아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 128-129 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{26}BrN_6OS$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 59.04, H: 6.78. 실측치: C: 58.49, H: 6.48.

<실시예 30>

(+/-)-N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 27의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 154-155 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{23}BrN_6O_3$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 47.90, H: 5.14, N: 18.62. 실측치: C: 48.28, H: 5.20, N: 18.91.

<실시예 31>

(+/-)-N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 27의 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-클로로-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 백색 결정형 고체 (융점 149-150 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{23}ClN_6O_3$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.14, H: 5.70, N: 20.66. 실측치: C: 53.36, H: 5.72, N: 20.49.

<실시예 32>

(+/-)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 4,6-디클로로-2-메틸-5-니트로피리미딘 10 g (48 밀리몰)을 DMSO/물 (480 ml/48 ml) 중에 용해시킨 후, 2,4,6-트리메틸아닐린 7.43 ml (52.8 밀리몰)를 주사기를 통해 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체는 여과된 부피가 600 ml가 될 때까지 물로 세척하였다. 150 ml 분량을 옮기고, 물 1.5 l 및 포화 염수 100 ml로 희석하고, 메틸렌 클로라이드 4×100 ml로 추출하였다. 이 공정은 여액의 잔여부가 마무리 처리될 때까지 반복하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 조질의 고체를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (350 g, 97/3 메틸렌 클로라이드/메탄올)하여 목적하는 황색 결정형 생성물 10.53 g (76 %)을 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d 12.23 (bs, 1H), 10.60 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 6H).

단계 B: 단계 A의 생성물 3.1 g (11 밀리몰)을 옥시염화인 25 ml 중에 현탁하고, 환류 온도 직전의 온도로 1 시간 동안 가열하여 진한색 균질물을 얻었다. 이 반응 혼합물을 피펫으로 천천히 조심스럽게 700 ml 얼음/물 상으로 옮기고, 실온에서 30 분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드 200 ml로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 3×50 ml로 추출 및 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 일정한 중량으로 농축하여 생성물 3.18 g (97 %)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d 8.79 (bs, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 6H).

단계 C: 단계 B의 생성물 2.73 g (8.9 밀리몰)을 메탄올 60 ml에 현탁시킨 후, 아세트산 3.4 ml를 가하고, 얼음/아세트산 배드 중에서 0 °C로 냉각시키고, 질 1.84 g을 가하였다. 균질하지 않은 반응 혼합물을 0 °C에서 5 분 동안 교반한 다음, 3 시간 동안 재환류시키고, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트 500 ml로 세척하였다. 진한색 여액을 진공하에 건조 상태에 가깝게 농축하고, 에틸 아세테이트/물에 재용해시키고, 추출하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 수회 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (300 g, 1/1 에틸 아세테이트/헥산)하여 생성물 2.18 g (88 %)을 연회색 고체로서 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d 6.93 (s, 2H), 6.25 (bs, 1H), 3.13 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

단계 D: 단계 C의 생성물 1.28 g (4.60 밀리몰)을 메틸렌 클로라이드 20 ml에 용해시킨 후, 50 % 수성 아세트산 14 ml 및 물 1ml 중의 아질산나트륨 338 mg (4.89 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 분리 깔때기로 옮기고, 물 100 ml 및 메틸렌 30 ml로 희석하고, 추출하였다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 3×30 ml로 재추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (200 g, 2/8 에틸 아세테이트/헥산)하여 생성물 1.32 g (88 %)을 연회색 결정형 고체로서 얻었다 (융점 186-188 °C). $C_{14}H_{15}N_5Cl_1$ 에 대한 CI-HRMS 계산치 (M+H): 288.1016. 실측치: 288.1008.

단계 E: 단계 D의 생성물 425 mg (1.48 밀리몰)을 환류 온도에서 2 시간 동안 메탄올 10 ml 중의 트리아졸로[4,5-d]피리미딘 0.247 ml (1.78 밀리몰) 및 2-아미노-1-메톡시 부탄 0.183 ml (1.78 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (150 g, 1/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 392 mg (75 %)을 결정형 고체 (융점 156-157.5 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{26}N_6O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 64.38, H: 7.39, N: 23.71. 실측치: C: 64.27, H: 7.47, N: 23.62.

단계 F: 단계 E의 생성물 250 mg (0.70 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중의 수소화나트륨 42 mg (1.40 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 및 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 239 mg (96 %)을 결정형 고체로서 얻었다 (융점 144.5-147 °C). $C_{19}H_{26}N_6O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 64.38, H: 7.39, N: 23.71. 실측치: C: 64.32 H: 7.33, N: 23.78.

<실시예 33>

(+/-)-N-메틸-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 32의 단계 F의 생성물 125 mg (0.35 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 3 ml 중에서 수소화나트륨 13 mg (0.42 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 42 ml (0.42 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50 ml로 희석하고, 메틸렌 클로라이드 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다.

실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 3/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 목적하는 생성물 111 mg (80 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. $C_{21}H_{31}N_6O_4$ 에 대한 CI-HRMS 이론치 (M+H): 383.2559. 실측치: 383.2567.

<실시예 34>

3-[1-(1-에틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 32의 단계 D의 생성물 500 mg (1.74 밀리몰)을 환류 온도에서 2 시간 동안 에탄올 10 ml 중에서 트리에틸아민 0.29 ml (2.09 밀리몰) 및 3-아미노펜탄 0.243 ml (2.09 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (100 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 462 mg (79 %)을 결정형 고체 (융점 184.5-186.5 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{26}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 67.43, H: 7.74, N: 24.83. 실측치: C: 67.11, H: 7.59, N: 24.57.

단계 B: 단계 A의 생성물 300 mg (0.89 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중에서 수소화나트륨 53 mg (1.78 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 72 시간 동안 교반한 후, 물 125 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×40 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (75 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 239 mg (80 %)을 결정형 고체 (융점 160-162 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{26}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 67.43, H: 7.74, N: 24.83. 실측치: C: 67.07, H: 7.85, N: 24.51.

<실시예 35>

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 32의 단계 D의 생성물 525 mg (1.82 밀리몰)을 50 °C에서 18 시간 동안 에탄올 8 ml 중에서 트리에틸아민 0.305 ml (3.64 밀리몰) 및 3-아미노헥산 0.219 ml (3.64 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (140 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 450 mg (70 %)을 결정형 고체 (융점 170.5-172 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{28}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.15, H: 8.02, N: 23.84. 실측치: C: 68.10, H: 7.80, N: 23.94.

단계 B: 단계 A의 생성물 300 mg (0.85 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중에서 수소화나트륨 64 mg (2.13 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 및, 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 125 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (60 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 266 mg (89 %)을 결정형 고체 (융점 156-157.5 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{26}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.15, H: 8.01, N: 23.84. 실측치: C: 68.51, H: 8.10, N: 23.94.

<실시예 36>

(+/-)-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 32의 단계 D의 생성물 500 mg (1.74 밀리몰)을 50 °C에서 18 시간 동안 에탄올 8 ml 중에서 트리에틸아민 0.290 ml (4.35 밀리몰) 및 3-아미노펜탄 0.343 ml (4.35 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (125 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 465 mg (73 %)을 결정형 고체 (융점 141.5-142.5 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{30}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.82, H: 8.25, N: 22.93. 실측치: C: 69.11, H: 8.10, N: 23.04.

단계 B: 단계 A의 생성물 300 mg (0.82 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중에서 수소화나트륨 49 mg (1.64 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 125 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (75 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 236 mg (79 %)을 결정형 고체 (융점 129-130.5 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{30}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.82, H: 8.25, N: 22.93. 실측치: C: 68.73, H: 8.23, N: 22.90.

<실시예 37>

5-메틸-3-[1-(1-프로필)부틸]-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 32의 단계 D의 생성물 255 mg (0.87 밀리몰)을 50 °C에서 18 시간 동안 에탄올 5 ml 중에서 트리에틸아민 0.145 ml (1.74 밀리몰) 및 4-아미노펜탄 0.120 ml (1.74 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (60 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 233 mg (73 %)을 결정형 고체 (융점 145-146.5 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{30}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.82, H: 8.25, N: 22.93. 실측치: C: 69.09, H: 8.21, N: 23.04.

단계 B: 단계 A의 생성물 230 mg (0.63 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 ml 중의 수소화나트륨 47 mg (1.58 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 24 시간 및 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 125 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (60 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 211 mg (92 %)을 결정형 고체 (융점 143-144.5 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{30}N_6$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 68.82, H: 8.25, N: 22.93. 실측치: C: 69.08, H: 8.10, N: 23.03.

<실시예 38>

3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 32의 단계 D의 생성물 1.07 g (3.70 밀리몰)을 환류 온도에서 3 시간 동안 에탄올 20 ml

중에서 트리에틸아민 0.620 mL (4.44 밀리몰) 및 2-메톡시에틸아민 0.386 mL (4.44 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (150 g, 1/1 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 1.18 g (97 %)을 결정형 고체 (용점 141.5-143.5 °C)로서 얻었다. $C_{17}H_{22}N_6O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 62.56, H: 6.79, N: 25.75. 실측치: C: 62.54, H: 6.78, N: 25.70.

단계 B: 단계 A의 생성물 325 mg (1.00 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 mL 중에서 수소화나트륨 60 mg (2.00 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 72 시간 및 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 125 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 321 mg (99 %)을 결정형 고체 (용점 171.5-173.5 °C)로서 얻었다. $C_{17}H_{22}N_6O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 62.56, H: 6.79. 실측치: C: 62.24, H: 6.89.

<실시예 39>

N-에틸-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 38의 단계 B의 생성물 150 mg (0.46 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 3 mL 중에서 수소화나트륨 17 mg (0.55 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 55 mL (0.69 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50 mL로 희석하고, 메틸렌 클로라이드 4×30 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/1 헥산/에틸 아세테이트)하여 목적하는 생성물 144 mg (88 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. $C_{19}H_{27}N_6O_1$ 에 대한 CI-HRMS 이론치 (M+H): 355.2246. 실측치: 355.2240.

<실시예 40>

N-(2-메틸-4-브로모페닐)-3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 4,6-디클로로-2-메틸-5-니트로피리미딘 5.2 g (25 밀리몰)을 DMSO 480 mL에 용해시킨 후, 2-메틸-4-브로모아닐린 4.65 g (25 밀리몰)을 주사기를 통해 30 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 물 800 mL를 가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 일정한 중량으로 건조시켜 목적하는 피리미딘 7.02 g (83 %)을 황색 고체로서 얻었다.

단계 B: 단계 A의 생성물 6.95 g (20.5 밀리몰)을 옥시메타인 120 mL로 처리하고, 20 분 동안 재환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음/물 3 L 상에서 천천히 켄칭하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (500 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 5.4 g (74 %)을 황색 고체로서 얻었다.

단계 C: 단계 B의 생성물 5.4 g (15.2 밀리몰)을 실시예 32의 단계 C와 동일한 조건하에 메탄올 120 mL에 현탁시킨 후, 아세트산 6.8 mL를 가하고, 얼음/아세트 배드 중에서 0 °C로 냉각시키고, 철 4.23 g를 가하였다. 생성된 갈색 고체를 다음 반응에 직접 사용하였다.

단계 D: 단계 C의 생성물 15.2 밀리몰을 실시예 32의 단계 D와 동일한 조건하에 메틸렌 클로라이드 100 mL에 용해시킨 후, 50 % 수성 아세트산 50 mL 및 물 1 mL 중의 아질산나트륨 1.15 g (16.70 밀리몰)을 가하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (400 g, 2/8 에틸 아세테이트/헥산)하여 생성물 3.15 g (단계 C로부터 62 %)을 연회색 결정형 고체로서 얻었다 (용점 145-147.5 °C).

단계 E: 단계 D의 생성물 600 mg (1.78 밀리몰)을 50 °C에서 18 시간 동안 에탄올 10 mL 중에서 트리에틸아민 300 mL (2.14 밀리몰) 및 4-아미노헵탄 246 mL (2.14 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (125 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 600 mg (81 %)을 결정형 고체 (용점 155-156 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}N_6Br_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.68, H: 6.05, N: 20.14. 실측치: C: 54.36, H: 5.71, N: 20.24.

단계 F: 단계 E의 생성물 350 mg (0.84 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 5 mL 중에서 수소화나트륨 63 mg (2.10 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 및 50 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 물 125 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (60 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 333 mg (95 %)을 결정형 고체로서 얻었다 (용점 126.5-128 °C). $C_{19}H_{25}N_6Br_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.68, H: 6.05, N: 20.14. 실측치: C: 54.90, H: 6.04, N: 20.40.

<실시예 41>

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-(2-메틸-4-브로모페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 40의 단계 D의 생성물 600 mg (1.78 밀리몰)을 50 °C에서 18 시간 동안 에탄올 10 mL 중에서 트리에틸아민 0.300 mL (2.14 밀리몰) 및 3-아미노헵탄 0.214 mL (2.14 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (75 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 616 mg (86 %)을 결정형 고체 (용점 117.5-119.5 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{25}N_6Br_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 53.60, H: 5.76, N: 20.84. 실측치: C: 53.53, H: 5.72, N: 20.95.

단계 B: 단계 A의 생성물 450 mg (1.12 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 10 mL 중에서 수소화나트륨 84 mg (2.80 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반한 후, 물 125 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 mL로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (75 g, 8/2 헥산/에틸 아세테

이트)하여 정제된 생성물 425 mg (94 %)을 결정형 고체로서 얻었다 (융점 99-101 °C).

<실시에 42>

(+/-)-N-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시에 40의 단계 D의 생성물 800 mg (2.37 밀리몰)을 실온에서 48 시간 동안 에탄올 20 ml 중에서 트리에틸아민 0.400 ml (2.84 밀리몰) 및 2-아미노-1-메톡시부탄 0.341 ml (2.84 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (150 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 697 mg (72 %)을 결정형 고체 (융점 144.5-146 °C)로서 얻었다. C₁₇H₂₁N₅Br_{0.1}에 대한 원소 분석: 이론치 C: 50.38, H: 5.22, N: 20.74. 실측치: C: 50.35, H: 5.23, N: 20.58.

단계 B: 단계 A의 생성물 550 mg (1.36 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 8 ml 중에서 수소화나트륨 102 mg (3.40 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반한 후, 물 125 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (75 g, 8/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 520 mg (94 %)을 결정형 고체로서 얻었다.

<실시에 43>

(+/-)-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 무수 테트라히드로푸란 200 ml 및 트리에틸아민 6.8 ml (48.6 밀리몰) 중의 2,4-디클로로-2-메틸-5-니트로피리미딘 10.10 g (48.60 밀리몰)에 테트라히드로푸란 30 ml 중의 3-아미노-2,4,6-트리메틸피리딘 3.30 g (24.3 밀리몰)을 실온에서 캐놀러를 통해 10 분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 72 시간 동안 교반하고, 물 1 l로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×200 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (300 g, 1/1 에틸 아세테이트/헥산)하여 정제된 생성물 4.8 g (64 %)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (bs, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

단계 B: 단계 A의 생성물 4.8 g (15.60 밀리몰)을 실시에 32의 단계 C와 동일한 반응 조건하에 메탄올 110 ml 및 아세트산 6 ml 중에서 철 4.36 g (78.00 밀리몰)로 처리하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (250 g, 9/1 메틸렌 클로라이드/메탄올)하여 정제된 환원 생성물 3.1 g (72 %)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 1H), 6.26 (bs, 1H), 3.36 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

단계 C: 단계 B의 생성물 2.1 g (7.56 밀리몰)을 실시에 32의 단계 D와 동일한 반응 조건하에 메틸렌 클로라이드 44 ml 및 50 % 아세트산 25 ml 중에서 아질산나트륨 574 mg (8.32 밀리몰)로 처리하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (125 g, 1/1 에틸 아세테이트/헥산)하여 정제된 고리화 생성물 1.7 g (78 %)을 백색 고체 (융점 204.5-206 °C)로서 얻었다. C₁₃H₁₃N₆Cl₁에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.08, H: 4.55, N: 29.11. 실측치: C: 53.94, H: 4.43, N: 28.79.

단계 D: 단계 C의 생성물 300 mg (1.04 밀리몰)을 환류 온도에서 2.5 시간 동안 에탄올 10 ml 중에서 트리에틸아민 175 ml (1.25 밀리몰) 및 3-아미노헵탄 243 ml (1.25 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 1/2 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 356 mg (93 %)을 결정형 고체 (융점 122-130 °C)로서 얻었다. C₂₀H₂₉N₇에 대한 원소 분석: 이론치 C: 65.37, H: 7.95, N: 26.68. 실측치: C: 65.35, H: 7.95, N: 26.82.

단계 E: 단계 D의 생성물 160 mg (0.44 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 4 ml 중에서 수소화나트륨 27 mg (0.88 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 및 50 °C에서 100 시간 동안 교반한 후, 물 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 정제 HPLC [(25-65 %) 아세토니트릴:트리플루오로아세트산/물:트리플루오로아세트산, 다이내맥스 (Dynamax) C18 칼럼]로 정제된 생성물 60 mg (38 %)을 무정형 거품 형태로 얻었다. C₂₀H₂₉N₇에 대한 CI-HRMS 이론치 (MH⁺): 368.2545. 실측치: 368.2563.

<실시에 44>

(+/-)-N-에틸-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시에 43의 단계 E의 생성물 29 mg (0.08 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 1 ml 중에서 수소화나트륨 3 mg (0.1 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 9.6 ml (0.12 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 168 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×5 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (10 g, 1/1 헥산/에틸 아세테이트)하여 목적하는 생성물 19.7 mg (63 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다. C₂₂H₃₃N₇에 대한 CI-HRMS 이론치 (MH⁺): 396.2876. 실측치: 396.2876.

<실시에 45>

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-

7-아민

단계 A: 실시예 43의 단계 C의 생성물 546 mg (1.89 밀리몰)을 환류 온도에서 2.5 시간 동안 에탄올 15 ml 중에서 트리에틸아민 0.316 ml (2.27 밀리몰) 및 3-아미노헥산 0.210 mg (2.07 밀리몰)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 530 mg (79 %)을 결정형 고체로서 얻었다 (융점 155.5-158 °C). $C_{19}H_{27}N_7$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 64.56, H: 7.71, N: 27.74. 실측치: C: 64.59, H: 7.62, N: 27.91.

단계 B: 단계 A의 생성물 400 mg (1.13 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 12 ml 중에서 수소화나트륨 94 mg (3.11 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 72 시간 동안 교반한 후, 물 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/3 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 355 mg (89 %)을 결정형 고체 (융점 132-140.5 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{27}N_7$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 64.56, H: 7.71, N: 27.74. 실측치: C: 64.52, H: 7.58, N: 27.97.

<실시예 46>

N-에틸-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 45의 단계 B의 생성물 250 mg (0.71 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 7 ml 중에서 수소화나트륨 26 mg (0.85 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 0.85 ml (1.07 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 150 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×30 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 1/3 헥산/에틸 아세테이트)하여 목적하는 생성물 221 mg (81 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다.

<실시예 47>

3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 43의 단계 C의 생성물 700 mg (2.42 밀리몰)을 환류 온도에서 2.5 시간 동안 에탄올 20 ml 중에서 트리에틸아민 0.405 ml (2.91 밀리몰) 및 4-아미노헥탄 335 ml (2.91 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/3 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 845 mg (96 %)을 결정형 고체 (융점 135.5-137.5 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{29}N_7$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 65.37, H: 7.95, N: 26.68. 실측치: C: 65.71, H: 7.70, N: 26.95.

단계 B: 단계 A의 생성물 600 mg (1.63 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 15 ml 중에서 수소화나트륨 147.5 mg (4.89 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 15 시간 동안 교반한 후, 물 200 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 5×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/3 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 560 mg (93 %)을 결정형 고체 (융점 128-130 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{29}N_7$ 에 대한 CI-HRMS 이론치 (M+H): 368.2561. 실측치: 368.2563.

<실시예 48>

N-에틸-3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 44의 단계 B의 생성물 400 mg (1.09 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 10 ml 중에서 수소화나트륨 40 mg (1.31 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 0.130 ml (1.63 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 150 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×30 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 1/3 헥산/에틸 아세테이트)하여 목적하는 생성물 373 mg (87 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다.

<실시예 49>

(+/-)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 실시예 43의 단계 C의 생성물 700 mg (2.42 밀리몰)을 환류 온도에서 2.5 시간 동안 에탄올 20 ml 중에서 트리에틸아민 0.405 ml (2.91 밀리몰) 및 2-아미노메톡시부탄 0.350 ml (2.91 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공하에 건조 상태로 직접 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/1 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 845 mg (98 %)을 결정형 고체 (융점 132-136.5 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{25}N_7O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 60.82, H: 7.1, N: 27.58. 실측치: C: 61.13, H: 6.89, N: 27.54.

단계 B: 단계 A의 생성물 600 mg (1.68 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 15 ml 중에서 수소화나트륨 151.2 mg (5.04 밀리몰, 80 %)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 15 시간 동안 교반한 후, 물 100 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 4×30 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (50 g, 1/1 헥산/에틸 아세테이트)하여 정제된 생성물 500 mg (83 %)을 결정형 고체 (융점 141.5-144 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{25}N_7O_1$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 60.82, H: 7.1, N: 27.58. 실측치: C: 60.94, H: 6.95, N:

27.46.

<실시예 50>

(+/-)-N-에틸-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로 [4,5-d]피리미딘-7-아민

실시예 49의 단계 B의 생성물 350 mg (0.99 밀리몰)을 무수 디메틸포름아미드 10 ml 중에서 수소화나트륨 36 mg (1.19 밀리몰, 80 %) 및 에틸 요오다이드 0.119 ml (1.49 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 150 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 3×30 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 건조 상태로 농축하였다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 1/1 헥산/테트라히드로푸란)하여 목적하는 생성물 338 mg (89 %)을 맑은 점성 오일로서 얻었다.

<실시예 51>

N-(2,4-디브로모페닐)-5-메틸-3-(1-프로필)부틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: 4-아미노펜탄 2.5 g을 디클로로메탄 219 ml 중의 4,6-디토실옥시-2-메틸-5-니트로피리미딘 10.5 g 및 N,N-디이소프로필에틸아민 3.8 ml의 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음 물로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 N-(1-프로필)부틸-2-메틸-5-니트로-4-토실옥시피리미딘-6-아민을 연황색 고체 9.1 g으로서 얻었다.

단계 B: 단계 A의 생성물 9.0 g, 무수 톨루엔 200 ml, N,N-디이소프로필에틸아민 3.8 ml 및 2,4-디브로모아닐린 5.5 g을 65 °C에서 질소하에 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl에 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3회). 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 N-4-(2,4-디브로모페닐)-N-[6-(1-프로필)부틸]-2-메틸-5-니트로-피리미딘-4,6-디아민을 황색 고체 6.5 g으로서 얻었다.

단계 C: 단계 B의 생성물 6.5 g, 1,4-디옥산 65 ml, 물 65 ml, 소듐 디티오나이트 18.0 g 및 40 % 수산화암모늄 6.5 ml를 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl에 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3회). 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 EtOAc/헥산 (2:8)을 사용하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[4-(2,4-디브로모페닐)]-N-[6-(1-프로필)부틸]-2-메틸-5-아미노피리미딘-4,6-디아민을 연황색 고체 5.1 g으로서 얻었다.

단계 D: 단계 C의 생성물 5.0 g을 2:1:1의 디클로로메탄, 아세트산 및 물 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 아질산나트륨 0.9 g을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동일 부피의 물에 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3회). 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산 (2:8)을 사용하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(1-프로필)부틸-3-(2,4-디브로모페닐)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민을 백색 고체 3.9 g으로서 얻었다. 소량의 표제 화합물 N-(2,4-디브로모페닐)-5-메틸-3-(1-프로필)부틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민 0.18 g도 또한 크로마토그래피로부터 단리되었다.

단계 E: 수소화나트륨 0.24 g을 무수 DMF 82 ml 중의 단계 D의 생성물 3.9 g의 용액에 가하였다. 생성된 용액을 질소하에 16 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 고체를 비등 2-프로판올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 결정형 고체 3.6 g으로서 얻었다.

<실시예 52>

N-[4-아세틸-2-브로모페닐]-5-메틸-3-(1-프로필)부틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 11.9 mg, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 19.6 mg 및 1-메톡시비닐트리부틸틴 299 mg을 톨루엔 5 ml에 용해된 실시예 51의 단계 E의 생성물 0.33 g에 가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 에테르와 수성 포화 NaF 사이에 분배시켰다. 이 혼합물을 여과하고, 분리하였다. 유기층을 1 N HCl로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산 (2:8)을 사용하면서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<실시예 53>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(N,N-디메틸아미노메틸)부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민

단계 A: THF (0.5 M) 중의 N-CBZ-d,1-노르발린 (TCI America)의 용액을 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 1.2 당량, 디메틸아민 히드로클로라이드 1.3 당량, 트리에틸아민 1.4 당량 및 디시클로헥실카르보디이미드 1.2 당량으로 순차적으로 처리하였다. 이 혼합물을 밤새 교반한 후, 수성 마무리 처리 및 크로마토그래피하여 N,N-디메틸-N'-CBZ-d,1-노르발린아미드를 오일로서 얻었다 (TLC Rf=0.10, 30:70 에틸 아세테이트-헥산).

단계 B: 상기 단계 A로부터의 CBZ 화합물의 용액을 메탄올에 용해시키고, (1 M), 5 % 탄소 상 Pd를 가하였다. 이 혼합물을 통상의 파아 (Parr) 교반기 장치 (50 PSI, 밤새) 중에서 수소화시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시켜 매우 순수한 생성물인 N,N-디메틸-d,1-노르발린아미드를 오일로서 얻었다 (30:70 에틸 아세테이트-헥산에서의 TLC 기준선).

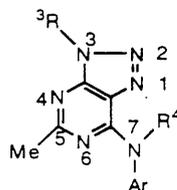
단계 C: 단계 B로부터의 아민을 실시예 32 또는 51의 방법으로 표제 화합물로 제조하였다. 스펙트럼 데

이터. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 8.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.20 (1H, br s), 7.48 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 5.08-4.98 (1H, m), 3.27 (1H, dd, $J = 12.6, 9.7$ Hz), 2.91 (1H, 7 중선, $J = 7.0$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 12.6$ Hz), 2.22 (6H, s), 2.21-2.11 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.29-1.19 (1H, m), 1.27 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.16-1.05 (1H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz). MS($\text{NH}_3\text{-Cl}$): m/e 464 (3), 463 (25), 462 (100), 461 (29), 460 (98).

실시에 54 내지 208의 화합물은 실시에 1 내지 53에 상술된 방법으로 제조할 수 있다.

[표 1A]

3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘:



실시에 번호	Ar	R ³	R ⁴
54	2-Br-4-i-Pr-Ph	C(Me) ₂ CH ₂ -OCH ₃	H
55	2-Br-4-i-Pr-Ph	시클로펜틸	H
56	2-Br-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
57	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
58	4-i-Pr-2-SMe-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
59	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
60	4-(COMe)-2-Br-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
61	2-Br-4-CF ₃ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
62	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
63	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
64	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
65	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
66	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
67	4-Br-2-Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
68	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
69	4-I-2-Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
70	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
71	2-Br-4-SMe-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
72	2-Br-4-SO ₂ Me-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
73	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-OMe-Ph	CH(Bz)CH ₂ -OCH ₃	H
74	2-Br-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Et)Bu [□]	H
75	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Et)Bu [□]	H
76	4-i-Pr-2-SMe-Ph	CH(Et)Bu [□]	H
77	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Bu [□]	H
78	4-(COMe)-2-Br-Ph	CH(Et)Bu [□]	H
79	2-Br-4-CF ₃ -Ph	CH(Et)Bu [□]	H
80	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)Bu [□]	H

[丑 1B]

81	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
82	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
83	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
84	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
85	4-Br-2-Me-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
86	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
87	4-I-2-Me-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
88	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
89	2-Br-4-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
90	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-OMe-Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
91	2,4-[SMe] ₂ -Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
92	2,4-[SO ₂ Me] ₂ -Ph	CH(Et)Bu ⁿ	H
93	2-Br-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
94	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
95	4-i-Pr-2-SMe-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
96	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
97	4-(COMe)-2-Br-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
98	4-Br-2-CF ₃ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
99	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
100	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
101	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
102	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
103	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
104	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
105	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
106	2-Br-4-SMe-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
107	2-Br-4-SO ₂ Me-Ph	CH(Et)Pr ⁿ	H
108	2-Br-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
108	(융점. 163-165 °C)		
109	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
109	(융점. 166-167 °C)		
110	4-i-Pr-2-SMe-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
110	(융점. 89-90 °C)		
111	4-i-Pr-2-SO ₂ Me-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
112	4-(COMe)-2-Br-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
113	2-Br-4-CF ₃ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
114	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H

[附 10]

114		(융점. 160-162 °C)	
115	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
116	2,6-(Me) ₂ -4-SO ₂ Me-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
117	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
118	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
119	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
120	4-I-2-Me-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
121	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
122	2-Br-4-SMe-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
123	2-Br-4-SO ₂ Me-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
124	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-OMe-Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
125	2,4-[S(O) ₂ Me] ₂ -Ph	CH(C ₂ H ₅) ₂	H
126	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
127	4-i-Pr-2-S(O) ₂ Me-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
128	4-(COMe)-2-Br-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
129	4-Br-2-CF ₃ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
130	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
131	2,6-(Me) ₂ -4-S(O) _n Me-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
132	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
133	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
134	4-Cl-2-Me-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
135	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
136	4-I-2-Me-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
137	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
138	2-Br-4-N(Me) ₂ -6-OMe-Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
139	2,4-[SMe] ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
140	2,4-[S(O)Me] ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
141	2,4-[S(O) ₂ Me] ₂ -Ph	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
142	4-i-Pr-2-S(O) _n Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
143	2-Br-4-CF ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
144	2,6-(Me) ₂ -4-S(O)Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
145	2,6-(Me) ₂ -4-S(O) ₂ Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
146	2,6-(Me) ₂ -4-CF ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
147	2,6-(Et) ₂ -4-Br-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
148	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
148		(융점. 156-157 °C)	
149	4-Cl-2-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H

[附 10]

150	4-N(Et) ₂ -2-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
151	4-I-2-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
151	(융점. 122-123 °C)		
152	2-I-4-i-Pr-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
153	2-Br-4-SMe-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
154	2-Br-4-S(O) ₂ Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
155	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
156	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
156	(융점. 159-162 °C)		
157	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
158	2-Br-4-OMe-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
159	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
160	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
161	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
162	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
163	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	H
164	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
165	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
166	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
167	2-Br-4-OMe-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
168	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
169	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
170	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
171	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
172	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	Et
173	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
174	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
175	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
176	2-Br-4-OMe-Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
177	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
178	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
179	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
180	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
181	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	H
182	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
183	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
184	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et

[표 1E]

185	2-Br-4-OMe-Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
186	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
187	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
188	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
189	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
190	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -OCH ₃) ₂	Et
191	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
192	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
193	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
194	2-Br-4-OMe-Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
195	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
196	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
197	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
198	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
199	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H
200	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
201	2-Me-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
202	2,6-(Me) ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
203	2-Br-4-OMe-Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
204	2-N(Me) ₂ -4-Me-Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
205	2-MeS-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
206	2-MeS(O)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
207	2-MeS(O) ₂ -4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et
208	2-(CH ₃ CO)-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	Et

<실시예 209>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-2-메틸-9-(1-프로필부틸)-9H-퓨린-6-아민

단계 A: 실시예 21의 단계 A의 생성물 0.74 g을 트리에틸 오르토포르메이트 7.68 g 및 진한 H₂SO₄ 3 방울로 처리하고, 100 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 과량의 트리에틸 오르토포르메이트를 진공하에 제거하고, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-2-메틸-9-(1-프로필부틸)-9H-퓨린을 무색 액체 0.32 g으로서 얻었다.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-이소프로필아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다. C₂₂H₃₀BrN₅에 대한 원소 분석: 이론치 C: 59.46, H: 6.80, N: 15.76. 실측치: C: 59.56, H: 6.83, N: 15.67.

<실시예 210>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-9-(1-에틸펜틸)-2-메틸-9H-퓨린-6-아민

단계 A: 실시예 1의 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 A와 유사한 방법으로 3-아미노헵탄으로 처리하여 5-아미노-4-클로로-6-(3-헵틸)아미노-2-메틸피리미딘을 백색 결정형 고체 (융점 116-117 °C)로서 얻었다. C₁₂H₂₁ClN₄에 대한 원소 분석: 이론치 C: 56.13, H: 8.24, N: 21.82. 실측치: C: 56.16, H: 8.26, N: 21.82.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 209의 단계 A와 유사한 방법으로 트리에틸 오르토포르메이트로 처리하여 6-클로로-9-(1-에틸펜틸)-2-메틸-9H-퓨린을 연황색 액체로서 얻었다.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-이소프로필아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다. C₂₂H₃₀BrN₅에 대한 원소 분석: 이론치 C: 59.46, H: 6.80, N: 15.76. 실측치: C: 59.30, H: 6.82, N: 15.50.

<실시예 211>

(+/-)-N-[2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐]-9-[1-(메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린-6-아민

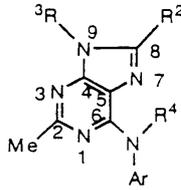
단계 A: 실시예 27의 단계 A의 생성물을 실시예 209의 단계 A와 유사한 방법으로 트리에틸 오르토포르메이트로 처리하여 6-클로로-9-[1-(메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린을 백색 결정형 고체 (융점 105-106 °C)로서 얻었다. C₁₁H₁₅ClN₄O에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.87, H: 5.95, N: 22.00. 실측치: C: 51.85, H: 5.81, N: 21.96.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 211의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-트리플루오로아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 연회색 고체 (융점 123-124 °C)로서 얻었다. $C_{18}H_{19}BrF_3N_5O$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 47.18, H: 4.19, N: 15.28. 실측치: C: 47.28, H: 3.97, N: 15.50.

실시예 212 내지 217은 실시예 209 내지 211에 상술된 방법으로 제조할 수 있다.

[표 2]

9H-이미다조[4,5-d]피리미딘:



실시예

번호	Ar	R ²	R ³	R ⁴
212	2-Br-4-i-Pr-Ph	Me	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
213	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	Me	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
214	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	Me	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	H
215	2-Br-4-i-Pr-Ph	Me	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	H
216	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	Me	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	H
217	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	Me	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	H

<실시예 218>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-5-메틸-[1,2,3]티아디아졸로[5,4-d]피리미딘-7-아민

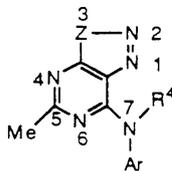
단계 A: 실시예 1의 단계 E의 생성물 1.1 g을 에탄올 15 mL에 용해시키고, 티오우레아 0.27 g을 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 재환류시키고, 용매를 진공하에 제거하고, CH₂Cl₂와 물 사이에 분배시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정형 고체 1.01 g (융점 81-82 °C)으로서 얻었다. $C_{14}H_{14}BrN_5S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 46.16, H: 3.87, N: 19.23, S: 8.80. 실측치: C: 46.15, H: 3.85, N: 19.09, S: 8.60.

단계 B: 단계 A의 생성물을 실시예 2의 방법으로 알킬화시켜 표제 화합물을 연황색 오일로서 얻었다. $C_{16}H_{18}BrN_5S$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 48.98, H: 4.62, N: 17.85. 실측치: C: 49.23, H: 4.71, N: 17.72.

실시예 219 및 220의 화합물은 실시예 218의 방법으로 제조할 수 있다.

[표 3]

[1,2,3]-티아디아졸로[5,4-d]피리미딘:



실시예

번호	Ar	Z	R ⁴
219	2-Br-4-i-Pr-Ph	S	n-C ₃ H ₇
220	2-Br-4-i-Pr-Ph	S	CH ₂ -CH=CH ₂

<실시예 221>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

단계 A: 2,4-디히드록시-6-메틸-3-니트로피리딘을 실시예 1의 단계 B와 유사한 방법으로 옥시염화인에 가하여 2,4-디클로로-3-니트로-6-메틸피리딘을 연황색 고체 (용점 69-70 °C)로서 얻었다.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물 10.35 g 에탄올 100 ml에 용해시킨 다음, 질소 분위기하에 실온에서 트리 에틸아민 5.50 g을 가한 후, 3-아미노펜탄을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반하고, 에 탄올을 진공하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 150 ml와 물 150 ml 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 스트립핑하여 잔사를 얻고, 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클 로로-6-메틸-3-니트로-4-(3-펜틸)아미노피리딘을 연황색 고체 2.8 g (용점 84-85 °C)으로서 얻었다. $C_{11}H_{16}ClN_3O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 51.27, H: 6.27, N: 16.30. 실측치: C: 51.28, H: 6.09, N: 16.07.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 1의 단계 C와 유사한 방법으로 환원시켜 3-아미노-2-클로로-6-메틸-4-(3-펜틸)아미노피리딘을 크림색 고체 (용점 165-166 °C)로서 얻었다. $C_{11}H_{18}ClN_3$ 에 대한 원소 분 석: 이론치 C: 58.01, H: 7.98, N: 18.45. 실측치: C: 57.86, H: 7.83, N: 18.44.

단계 D: 상기 단계 C의 생성물을 실시예 1의 단계 E와 유사한 방법으로 고리화시켜 4-클로로-1-(1-에틸 프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘을 밝은 분홍색 고체 (용점 78-79 °C)로서 얻었다.

단계 E: 상기 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-이소프로필아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 크림색 고체 (용점 144-145 °C)로서 얻었다. $C_{20}H_{26}BrN_5$ 에 대한 원소 분석: 이론 치 C: 57.69, H: 6.29, N: 16.82. 실측치: C: 57.82, H: 6.29, N: 16.90.

<실시예 222>

N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

실시예 221의 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 연회색 고체 (용점 166-167 °C)로서 얻었다. $C_{19}H_{24}BrN_5O_2$ 에 대한 원소 분석: 이 론치 C: 52.54, H: 5.58, N: 16.12. 실측치: C: 52.63, H: 5.53, N: 16.16.

<실시예 223>

N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

실시예 221의 단계 D의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-클로로-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 연회색 고체 (용점 168-169 °C)로서 얻었다.

<실시예 224>

N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

단계 A: 실시예 221의 단계 A의 생성물을 실시예 221의 단계 B와 동일한 방법으로 4-아미노헵탄으로 처 리하여 2-클로로-4-(4-헵틸)아미노-6-메틸-3-니트로피리딘을 황색 오일로서 얻었다. $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.64, H: 7.05, N: 14.70. 실측치: C: 54.93, H: 7.03, N: 14.62.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 C와 유사한 방법으로 환원시켜 3-아미노-2-클로로-6-메틸-4-(4-헵틸)아미노-6-메틸피리딘을 크림색 고체 (용점 139-140 °C)로서 얻었다.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 1의 단계 E와 유사한 방법으로 고리화시켜 4-클로로-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘을 주황색 고체 (용점 90-91 °C)로서 얻었다.

단계 D: 상기 단계 C의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 적벽돌색 고체 (용점 140-141 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{28}BrN_5O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.55, H: 6.10, N: 15.15. 실측치: C: 54.83, H: 5.95, N: 15.11.

<실시예 225>

N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

실시예 224의 단계 C의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-클로로-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 적벽돌색 고체 (용점 157-158 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 60.35, H: 6.75, N: 16.76. 실측치: C: 60.43, H: 6.74, N: 16.99.

<실시예 226>

(±)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민

단계 A: 실시예 221의 단계 A의 생성물을 실시예 221의 단계 B와 동일한 방법으로 3-아미노헵탄으로 처 리하여 2-클로로-4-(3-헵틸)아미노-6-메틸-3-니트로피리딘을 황색 고체 (용점 48-49 °C)로서 얻었다. $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.64, H: 7.05, N: 14.70. 실측치: C: 54.79, H: 6.95, N: 14.67.

단계 B: 상기 단계 A의 생성물을 실시예 1의 단계 C와 유사한 방법으로 환원시켜 3-아미노-2-클로로-4-(3-헵틸)아미노-6-메틸피리딘을 크림색 고체 (용점 139-140 °C)로서 얻었다.

단계 C: 상기 단계 B의 생성물을 실시예 1의 단계 E와 유사한 방법으로 고리화시켜 4-클로로-1-(1-에틸

프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘을 액체로서 얻었다. $C_{13}H_{19}ClN_4$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.53, H: 7.19, N: 21.00. 실측치: C: 58.69, H: 7.06, N: 20.76.

단계 D: 상기 단계 C의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4-이소프로필아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 밝은 분홍색 고체 (용점 73-74 °C)로서 얻었다. $C_{22}H_{30}BrN_5$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 59.46, H: 6.80, N: 15.76. 실측치: C: 59.56, H: 6.70, N: 15.70.

<실시예 227>

(+/-)-N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민
 실시예 226의 단계 C의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-브로모-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 적벽돌색 고체 (용점 127-128 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{28}BrN_5O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 54.55, H: 6.10, N: 15.15. 실측치: C: 54.78, H: 5.84, N: 14.92.

<실시예 228>

(+/-)-N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민
 실시예 226의 단계 C의 생성물을 실시예 21의 단계 C와 유사한 방법으로 2-클로로-4,6-디메톡시아닐린과 결합시켜 표제 화합물을 적벽돌색 고체 (용점 155-156 °C)로서 얻었다. $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$ 에 대한 원소 분석: 이론치 C: 60.35, H: 6.75, N: 16.76. 실측치: C: 60.36, H: 6.65, N: 16.84.

<실시예 229>

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민

단계 A: 4-클로로-6-메틸-3-니트로피리돈: 4-히드록시-6-메틸-3-니트로피리돈 4.0 g (23.52 밀리몰)을 MeOH 50 ml 중에서 시클로헥실아민 2.8 ml (24.46 밀리몰)로 모두 용해될 때까지 처리하였다. MeOH를 진공하에 스트립핑하고, 생성된 염을 건조시키고, 25 °C에서 30 시간 동안 $POCl_3$ 30 ml로 처리하였다. 반응 혼합물을 얼음/물 400 ml 중으로 붓고, EtOAc 2×200 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 물 100 ml, 1 N NaOH 20 ml, 물 100 ml 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 20 % EtOAc/헥산 2×30 ml로 세척하여 생성물 2.9 g을 얻었다.

단계 B: 6-메틸-3-니트로-4-(1-프로필부틸아미노)피리돈: 4-클로로-6-메틸-3-니트로피리돈 2.9 g (15.40 밀리몰)을 CH_3CN 30 ml 중에서 1-프로필부틸아민 4 ml (26.8 밀리몰)로 25 °C에서 64 시간 및 환류 온도에서 2 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 200 ml와 물 50 ml 사이에 분배시켰다. EtOAc를 물 2×50 ml 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 20 % EtOAc/헥산 2×20 ml로 세척하여 생성물을 3.7 g을 얻었다.

단계 C: 2-클로로-6-메틸-3-니트로-N-(1-프로필부틸)피리딘-4-아민: 6-메틸-3-니트로-4-(1-프로필부틸아미노)피리돈 3.7 g (13.84 밀리몰)을 25 °C에서 20 시간 동안 $POCl_3$ 14 ml로 처리하였다. 이어서, 이를 얼음/물 200 ml 중으로 붓고, EtOAc 300 ml로 추출하였다. EtOAc를 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 % EtOAc/헥산)하여 생성물 3.3 g을 얻었다.

단계 D: N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-3-니트로-N-(1-프로필부틸)피리딘-2,4-디아민: 2-클로로-6-메틸-3-니트로-N-(1-프로필부틸)피리딘-4-아민 0.5 g (1.75 밀리몰) 및 2-브로모-4-이소프로필아닐린 0.74 g (3.5 밀리몰)을 140 °C에서 4.5 시간 동안 가열하였다. 이를 냉각시킨 후, CH_2Cl_2 에 용해시키고, 짧은 실리카겔 칼럼을 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (5 % EtOAc/헥산 용출 용매)하여 생성물 0.7 g을 얻었다.

단계 E: N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-N-(1-프로필부틸)피리딘-2,3,4-트리아민: N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-3-니트로-N-(1-프로필부틸)피리딘-2,4-디아민 0.7 g (1.51 밀리몰)을 디옥산 30 ml 및 진한 NH_4OH 1.2 ml를 함유하는 물 30 ml에 현탁하였다. 여기에 $Na_2S_2O_4$ 을 가하고 (2.1 g, 12.06 밀리몰), 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. $Na_2S_2O_4$ 1 g을 추가로 가한 후, 디옥산 10 ml 및 물 10 ml를 가하였다. 25 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 EtOAc 120 ml와 물 20 ml 사이에 분배시켰다. EtOAc를 물 100 ml 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 % EtOAc/헥산)하여 생성물 0.5 g을 얻었다.

단계 F: N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민: CH_2Cl_2 6 ml 및 50 % AcOH 4 ml 중에 용해된 N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-N-(1-프로필부틸)피리딘-2,3,4-트리아민 0.5 g (1.15 밀리몰)을 25 °C에서 16 시간 동안 $NaNO_2$ 0.0846 g (1.22 밀리몰)로 처리하였다. 이 혼합물을 EtOAc 100 ml와 물 20 ml 사이에 분배시켰다. EtOAc를 물 20 ml 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 % EtOAc/헥산)하여 생성물 0.2 g을 얻었다. $C_{22}H_{30}BrN_5$ 에 대한 원소 분석: 이론치: C: 59.46, H: 6.80, N: 15.76, Br: 17.98. 실측치: C: 59.76, H: 6.83, N: 15.67, Br: 18.17.

<실시예 231>

N-[4-(1-메틸에틸)-2-술포닐메틸페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민

실시예 229의 일반적인 조건과 동일한 조건하에 합성된 N-[4-(1-메틸에틸)-2-티오메틸페닐]-6-메틸-1-(1-

프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민 0.15 g (1 당량, 실시예 231)을 메탄올 3 ml에 용해시키고, 물 2 ml를 가한 후, NaIO₄ 0.114 g (1.5 당량)을 가하였다. 이 혼합물을 25 °C에서 20 시간 동안 교반한 다음, EtOAc 80 ml로 추출하고, EtOAc를 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시키고, 물 2 ml 중의 KMnO₄ 0.15 g (2.5 당량)의 용액을 가한 후, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 0.15 g (1.5 당량)을 가하였다. 이 혼합물을 25 °C에서 20 시간 동안 교반한 다음, EtOAc 80 ml로 추출하고, EtOAc를 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (10 % EtOAc/헥산 용출 용매)하여 생성물 0.2 g을 얻었다. C₂₃H₃₃BrN₅O₂S에 대한 원소 분석: 이론치: C: 62.27, H: 7.51, N: 15.79, S: 7.24. 실측치: C: 62.62, H: 7.38, N: 15.58, S: 7.44.

<실시예 232>

N-[4-(4-아세틸)-2-브로모페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민

단계 A: 표준 방법을 사용하여 니트로피리딘 0.8 g (2.9 밀리몰) 및 2-브로모-4-요오도아닐린 1.7 g (5.7 밀리몰)을 커플링시켰다. 원료를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (5 % EtOAc/헥산 용출)하기 전에 실리카겔 12 g 상에 미리 흡수시켜 목적하는 생성물을 오렌지색 고체 1.47 g으로서 얻었다.

단계 B: 건조된 플라스크 중에서 커플링된 2-브로모-4-요오도아닐리노니트로피리딘 0.60 g (1.1 밀리몰)에 질소하에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드 18 mg (0.026 밀리몰) 및 무수 톨루엔 5 ml를 가하였다. 1-에톡시비닐트리부틸틴 0.46 ml (1.36 밀리몰)을 가하고, 환류 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 불용성 물질을 셀라이트를 통해 여과해냈다. 고체를 에틸 아세테이트로 2 회 세척하였다. 진공하에 여액을 건조 상태에 가깝게 농축하였다. 잔사를 1 M 염산 70 ml와 0.5 시간 동안 교반하였다. 약간의 에틸 아세테이트를 가하고, 층을 분리하고, 물 층을 에틸 아세테이트 2×20 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 상태에 가깝게 농축하였다. 잔사를 포화 불화칼륨 20 ml 중에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 층을 분리하였다. 물 층을 에틸 아세테이트 2×20 ml로 추출하였다. 합한 추출물을 물 10 ml 및 염수 20 ml로 세척하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 목적하는 생성물을 고체 0.37 g (73 %)으로서 얻었다.

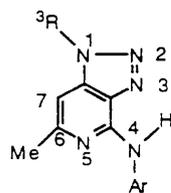
단계 C: 단계 B의 생성물 0.70 g (1.5 밀리몰), 테트라히드로푸란 10 ml, 물 10 ml, 수산화암모늄 용액 (38-40 %) 0.70 ml 및 소듐 디티오나이트 2.1 g (12 밀리몰)을 사용하여 표준 방법에 따라 니트로아닐리노피리딘을 환원시켰다. 조질의 고체 0.65 g을 얻었고, 이는 이후의 반응에 사용하기에 충분히 순수했다.

단계 D: 메틸렌 클로라이드 10 ml, 아세트산/물 (50 %) 10 ml, 및 물 1ml 중의 아질산나트륨 0.18 g (2.59 밀리몰)을 사용하여 표준 방법에 따라 실시예 C에서 얻어진 생성물 0.63 g (1.45 밀리몰)을 고리화시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (10 % EtOAc/헥산)하여 목적하는 생성물 (융점 165-166 °C)을 백색 고체 0.31 g (48 %)으로 얻었다. C₂₁H₂₈BrN₅O에 대한 원소 분석: 이론치: C: 56.76, H: 5.91, N: 15.76, Br: 17.98. 실측치: C: 56.75, H: 5.76, N: 15.71, Br: 17.72. 목적하는 생성물의 이성질체를 백색 고체 90 mg (융점 133-136 °C)으로서 얻었다. 원소 분석: 이론치: 실측치: C: 57.11, H: 5.82, N: 15.69, Br: 18.23.

표 4에 나타난 실시예의 화합물은 실시예 229에 개설된 일반적인 방법에 따라 제조하였다.

[표 4A]

1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘:



실시에 번호	R ³	Ar	용점 °C
233	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	2-Br-4-i-Pr-Ph	121-123
234	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	4-i-Pr-2-SMe-Ph	97-100
235	CH(i-C ₃ H ₇) ₂	2-Br-4-(i-C ₃ H ₇)Ph	96-96
236	CH(i-C ₃ H ₇) ₂	4-(i-C ₃ H ₇)-2-SMe-Ph	
237	CH(C ₂ H ₅) ₂	4-(i-C ₃ H ₇)-2-SMe-Ph	
238	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	2-Br-4-I-Ph	161-164
239	CH(n-C ₃ H ₇) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph	125-127
240	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	
241	i-Pr	2-Br-4-i-Pr-Ph	
242	i-Pr	4-i-Pr-2-SMe-Ph	
243	c-Pr	2-Br-4-i-Pr-Ph	

244	c-Pr	4-i-Pr-2-SMe-Ph
245	i-Pr	2,4-(Br) ₂ -Ph
246	c-Pr	2,4-(Br) ₂ -Ph
247	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	2,4-(Br) ₂ -Ph
248	CH(Et) ₂	2,4-(Br) ₂ -Ph
249	CH(Et)CH ₂ -OCH ₃	2-COMe-4-Br-Ph
250	CH(Et) ₂	4-COMe-2-Br-Ph
251	CH(Et) ₂	2-Br-4-SO ₂ Me-Ph
252	CH(Et) ₂	2,4,6-Me ₃ -Ph
253	CH(CH ₂ CN) ₂	2-Br-4-(i-C ₃ H ₇)Ph
254	CH(Et)CH ₂ CN	2-Br-4-(i-C ₃ H ₇)Ph
255	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2-Br-4-(i-C ₃ H ₇)Ph
256	CH(CH ₂ CN) ₂	2-Br-4,6-(OMe) ₂ Ph
257	CH(Et)CH ₂ CN	2-Br-4,6-(OMe) ₂ Ph
258	CH(Et)CH ₂ CONMe ₂	2-Br-4,6-(OMe) ₂ Ph

<실시에 259>

N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

단계 A: 세리놀 24 g을 무수 DMF 600 ml 중의 트리틸 클로라이드 65 g 및 트리에틸아민 51.0 g의 용액에 가하였다. 실온에서 48 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 중으로 붓고, 디에틸 에테르로 수 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 건조 상태로 농축하여 N-트리페닐메틸 세리놀 71.0 g을 얻었다.

단계 B: 메틸 요오다이드 90 ml를 무수 DMSO 400 ml 중의 N-트리페닐메틸세리놀 37.0 g 및 분말화된 수산화나트륨 45.0 g의 현탁액에 가하였다. 실온에서 24 내지 36 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 800 ml에 가하고, 디에틸 에테르 3×500 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 물 4×250 ml로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 1,3-디메톡시-2-트리페닐메틸아미노프로판 36.0 g을 고정도 오일로서 얻었다.

단계 C: 메탄올 400 ml 중의 단계 B의 생성물 36.0 g의 용액에 에테르 350 ml 중의 1 M HCl을 가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물 800 ml 상에 붓고, 핵산 3×250 ml로 추출하였다. 메탄올/물 층을 건조 상태로 농축하여 1,3-디메톡시-2-아미노프로판 히드록로라이드 14.0 g을 왁스질 고체로서 얻었다.

단계 D: 4-클로로-6-메틸-3-니트로-2-피리돈: 4-히드록시-6-메틸-3-니트로-2-피리돈 50.0 g을 MeOH 300

ml 중에서 시클로헥실아민 40 g으로 처리하고, 모두 용해될 때까지 가열하였다. MeOH를 진공하에 스트립핑하고, 생성된 염을 건조시키고, 25 °C에서 48 시간 동안 POCl₃ 300 ml로 처리하였다. 과량의 POCl₃를 진공하에 제거하고, 잔사를 얼음/물 1000 ml 중으로 붓고, EtOAc 4×250 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 수성 NaHCO₃ 및 염수 3×100 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 20 % EtOAc/헥산 2×100 ml로 세척하여 생성물을 황색 고체 41.3 g (용점 225 °C)으로서 얻었다.

단계 E: 4-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]아미노-6-메틸-3-니트로-2-피리돈: 4-클로로-6-메틸-3-니트로-2-피리돈 (단계 D로부터) 12.12 g을 CH₃CN 200 ml 중에서 1,3-디메톡시-2-아미노프로판 히드로클로라이드 (단계 C로부터) 10.0 g 및 디이소프로필에틸아민 20.0 g으로 25 °C에서 24 시간 및 환류 온도에서 3 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 200 ml와 물 50 ml 사이에 분배시켰다. EtOAc를 물 2×50 ml 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하여 생성물을 황색 고체 9.4 g (용점 172-173 °C)으로서 얻었다.

단계 F: 2-클로로-N-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]-6-메틸-3-니트로-피리딘-4-아민: 4-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]아미노-6-메틸-3-니트로-2-피리돈 (단계 E로부터) 9.4 g을 25 °C에서 24 시간 동안 POCl₃로 처리하였다. 과량의 POCl₃를 진공하에 제거하고, 잔사를 얼음/물 200 ml 중으로 붓고, CH₂Cl₂ 3×150 ml로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하여 생성물을 황색 고체 9.0 g (용점 85-87 °C)으로서 얻었다.

단계 G: 2-클로로-4-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]아미노-6-메틸피리딘-3-아민: 단계 F의 생성물 9.0 g을 아세트산 80 ml 및 메탄올 400 ml에 가하였다. 이 혼합물에 철 분말 9.0 g을 일부씩 가하고, 60 내지 65 °C에서 5 분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 스트립핑하여 갈색 고체를 얻었고, 이를 에틸 아세테이트 2×150 ml로 추출하고, NaHCO₃ 100 ml 및 염수 100 ml로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 스트립핑하여 생성물을 연황색 고체 5.6 g (용점 100 °C)으로서 얻었다.

단계 H: 4-클로로-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘: 단계 G의 생성물 5.4 g을 디클로로메탄 100 ml 및 50 % 수성 아세트산 100 ml에 용해시켰다. 이 교반 혼합물에 물 10 ml 중의 아질산나트륨 1.7 g을 실온에서 적가하였다. 적가를 완료한 후, 반응 혼합물을 15 분 동안 추가로 교반하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물을 연황색 고체 5.4 g (용점 49-50 °C)으로서 얻었다.

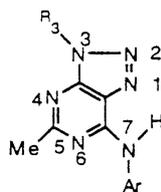
단계 I: N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민: 상기 단계 H의 생성물 2.0 g을 110 °C에서 4 시간 동안 톨루엔 25.0 ml 중에서 p-톨루엔술폰산 1.7 g의 존재하에 2-클로로-4,6-디메틸아닐린 1.4 g과 결합시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc 50 ml와 수성 NaHCO₃ 50 ml 사이에 분배시키고, 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하여 잔사를 얻었다. 잔사를 에테르/펜탄으로부터 결정화한 후에 플래시 칼럼 크로마토그래피 (1:10 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 1.7 g (용점 83-84 °C)으로서 얻었다. C₁₉H₂₄ClN₅O₂에 대한 원소 분석: 이론치 C: 58.53, H: 6.20, N: 17.96, Cl: 9.09. 실측치: C: 58.69, H: 6.32, N: 17.97, Cl: 9.18.

단계 J: N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시메틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민의 메실레이트염: 단계 I의 생성물 850 mg을 디클로로메탄 5.0 ml에 용해시킨 다음, 메탄술폰산 250 mg을 가하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 2-프로판올 2.5 ml로부터 결정화하여 메실레이트염 920 mg (용점 179-180 °C)을 백색 결정형 고체로서 얻었다. C₂₀H₂₈ClN₅O₅S에 대한 원소 분석: 이론치 C: 49.43, H: 5.82, N: 14.41. 실측치: C: 49.42, H: 5.79, N: 14.37.

표 5 및 표 6에 열거된 화합물은 실시예 1 내지 53 및 526에 상술된 방법으로 제조하였다.

[표 5A]

3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘:



실시예 번호	Ar	R ³	융점 (°C)
260	2-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et) ₂	134-135
261	2-Cl-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et) ₂	133-134
262	4-Br-2-Cl-6-Me-Ph	CH(Et) ₂	132-133
263	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	CH(Et) ₂	132-133
264	2,4-(Br) ₂ -6-F-Ph	CH(Et) ₂	186-188
265	4-Br-2-Me-Ph	CH(Et) ₂	125-127
266	4-NMe ₂ -2-Me-Ph	CH(Et) ₂	136-137
267	4-Cl-2-Me-Ph	CH(Et) ₂	116-118
268	4-I-2-Me-Ph	CH(Et) ₂	139-140
269	4-NMe ₂ -2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et) ₂	160-161
270	2-Cl-4-Me-Ph	CH(Et) ₂	100-101
271	2-Br-4-OMe-Ph	CH(Et) ₂	146-147
272	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(Et) ₂	166-167
273	2-Me-4-CH ₂ OMe-Ph	CH(Et) ₂	오일
274	2-CN-4-Me-Ph	CH(Et) ₂	221-223
275	4-CN-2-Me-Ph	CH(Et) ₂	216-218
276	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(nPr)Me	140.5-142
277	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(nPr)Me	131-133
278	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(nPr)Me	무정형
279	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	CH(nPr)Me	144-145
280	2,4,5-Me ₃ -Ph	CH(nPr)Me	110-112
281	4-Cl-2-Me-Ph	CH(nPr)Me	99-101
282	4-Br-2-Me-Ph	CH(nPr)Me	83-84.5
283	4-I-2-Me-Ph	CH(nPr)Me	104-105
284	2,4-Me ₂ -Ph	CH(nPr)Me	74.5-76.5

[표 58]

285	2-Br-4-CH(Me) ₂ -Ph	CH(nPr)Me	무정형
286	2-Br-4-Cl-Ph	CH(nPr)Me	104-108
287	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(nPr)Me	무정형
288	4-NMe ₂ -2-Me-Ph	CH(nPr)Me	무정형
289	2,4-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)n-Pr	88-89
290	4-OMe-2-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	111-112
291	2,4-(SMe) ₂ -Ph	CH(Et)n-Pr	65-66
292	2-Br-4-CF ₃ -Ph	CH(Et)n-Pr	91-92
293	4-Ac-2-Br-Ph	CH(Et)n-Pr	138-139
294	4-NMe ₂ -2-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	116.5-118
295	4-Cl-2-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	무정형
296	4-I-2-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	110-111.5
297	2,6-Me ₂ -4-I-Ph	CH(Et)n-Pr	158-160
298	4-Ac-2-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	107-110.5
299	2-NMe ₂ -4-Me-Ph	CH(Et)n-Pr	106-107
300	4-NMe ₂ -2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)n-Pr	146-148
301	2,4-(SMe) ₂ -Ph	CH(n-Pr) ₂	105-106
302	4-OMe-2-Me-Ph	CH(n-Pr) ₂	109-110
303	2-Br-4-N(Me) ₂ -Ph	CH(n-Pr) ₂	102-103
304	2,4-(Me) ₂ -Ph	CH(n-Pr) ₂	97-98
305	4-Ac-2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(n-Pr) ₂	162-164
306	4-Cl-2-Me-Ph	CH(n-Pr) ₂	126-127.5
307	4-NMe ₂ -2-Me-Ph	CH(n-Pr) ₂	129-130.5
308	4-I-2-Me-Ph	CH(n-Pr) ₂	98.5-101
309	2-Me-4-CH ₂ OMe-Ph	CH(n-Pr) ₂	오일
310	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	140-141
311	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	139-140
312	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	141-142
313	4-Br-2-Cl-6-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	121-122
314	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	109-110
315	2,4-(Br) ₂ -6-F-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	147-148
316	2-Br-3,4,6-(Me) ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	166-167
317	3-Br-2,4,6-(Me) ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	147-148
318	4-Br-2,6-(F) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	148-149
319	2-Br-4-Cl-6-F-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	139-140
320	2-Br-4,6-(F) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	124-125
321	4-CN-2,6-(Cl) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	180-181

[附 5C]

322	2,4-(SMe) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	75-77
323	2-Br-4-N(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	110-112
324	2-Cl-4-CN-6-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	145-146
325	2-Cl-4-CN-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	140
326	2,4,5-(Me) ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	108-109
327	2,4-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	104-105
328	4-Br-2,6-(Et) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	151-152
329	4-Br-2,6-(Cl) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	109-110
330	2-Br-4,6-(Cl) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	113-114
331	2,6-(Br) ₂ -4-Cl-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	153-154
332	4-Br-2-Me-6-NO ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	150-151
333	4-OMe-2-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	128-129
334	2,5-Cl ₂ -4-NMe ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	84-85
335	2,4-Cl ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	114-116
336	2-Br-4-Cl-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	133.5-135
337	4-Cl-2-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	무정형
338	4-I-2,6-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	148.5-150
339	4-NMe ₂ -2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	144-146
340	2-Cl-4-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	88-89
341	2-Br-4-OMe-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	118-120
342	2-Me-4-CH ₂ OMe-Ph	CH(Et)CH ₂ OMe	오일
343	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	127-130
344	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	61-62
345	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	104-107
346	2,4-Me ₂ -Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	오일
347	2-Br-4-Me-Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	100-102
348	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OEt	94-96.5
349	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	136-138
350	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	무정형
351	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	139-140.5
352	2,4-Me ₂ -Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	오일
353	2-Br-4-Me-Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	100.5-102
354	2,4,5-Me ₃ -Ph	CH(C ₃ H ₇)CH ₂ OMe	122-124
355	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	94-96.5
356	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	155-156
357	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	156-159
358	2,4-Me ₂ -Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	99-103

[표 5D]

359	2-Br-4-Me-Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	93-95
360	2,4,5-Me ₃ -Ph	CH(CHMe ₂)CH ₂ OMe	130-131
361	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	168-170.5
362	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	136-139
363	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	139-142
364	2,4-Me ₂ -Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	85-87
365	2-Br-4-Me-Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	78.5-80
366	2,4,5-Me ₃ -Ph	CH(2급-Bu)CH ₂ OMe	150-153
367	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	126.6-129
368	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	103-10
369	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	127.5-130
370	2,4-Me ₂ -Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	무정형
371	2-Br-4-Me-Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	99-100.5
372	2,4,5-Me ₃ -Ph	CH(이소 Bu)CH ₂ OMe	134-138
373	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	98-99
374	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	115-116
375	4-OMe-2-Ph-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	55-57
376	3-Br-2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	151-152
377	4-Br-2,6-Et ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	154-155
378	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	136-137
379	4-Br-2-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	104-108
380	2-Br-4-Cl-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	123-125
381	2,4-Cl ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	87.5-90
382	4-NMe ₂ -2-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	159-162
383	4-Cl-2-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	100-102
384	4-I-2-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	116-117.5
385	2,6-Me ₂ -4-I-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	무정형
386	2-NMe ₂ -4-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	100-102
387	2-Br-4-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	106-108
388	2-Cl-4-Me-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	114-115
389	4-NMe ₂ -2,6-(Me) ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	71-73
390	2-Br-4-OMe-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	127-129
391	2-Br-4-NMe ₂ -Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	139-141
392	2-Me-4-CH ₂ OMe-Ph	CH(CH ₂ OMe) ₂	오일
393	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ Ph	무정형
394	2,4,6-Me ₃ -Ph	2-OMe-6-Me-Ph	202-205
395	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Et)CH ₂ OH	무정형

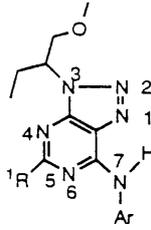
[표 5E]

396	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Me)이소 Bu	126-127
397	2,4,6-Me ₃ -Ph	CH(Me)이소 Pr	161-162
398	2,4,6-Me ₃ -Ph	시클로펜틸	174-175
399	2,4,6-Me ₃ -Ph	시클로헥실	198-199
400	2,4,6-Me ₃ -Ph	4-메틸시클로헥실	178-180

비고: (+), (-), (R) 또는 (S)는 각각의 이성질체를 나타냄

[표 6]

3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘:



실시예 번호	Ar	R ¹	용점. (°C)
401	2,4,6-Me ₃ -Ph	H	146-147
402	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	H	139-140
403	2,4,6-Me ₃ -Ph	CF ₃	176-177
404	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	CF ₃	183-184
405	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	CF ₃	174-175
406	2,4-Cl ₂ -6-Me-Ph	CF ₃	160-161
407	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	C ₂ H ₅	111-112
408	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	MeOCH ₂	87-88

<실시예 409>

6-[N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)]-9-[(1-메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린-6,8-디아민

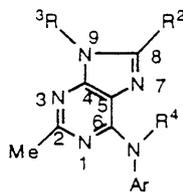
단계 A: 2-메틸-4-클로로-6-(1-메톡시메틸)프로필아미노-5-아미노피리딘 450 mg (1.84 밀리몰)을 환류 메탄올 중에서 브롬화시아노겐 234 mg (2.2 밀리몰)과 24 시간 동안 반응시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 조질의 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃로 3회 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공하에 스트립핑하고, 조질의 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 순수한 에틸 아세테이트)하여 8-아미노-6-클로로-9-[(1-메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린 240 mg (48 %)을 얻었다.

단계 B: 단계 A의 생성물 59 mg (0.20 밀리몰)을 환류 1.0 N HCl 중에서 2-클로로-4,6-디메틸아닐린 30 mg (0.20 밀리몰)으로 24 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 포화 수성 NaHCO₃ 층으로 붓고, 에틸 아세테이트 3×50 mL로 세척하였다. 유기 분획을 합하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하였다. 생성된 조질의 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (20 g, 순수한 에틸 아세테이트)하여 표제 화합물 55 mg (71 %)을 얻었다. C₁₉H₂₅N₆OCl에 대한 원소 분석: 이론치: C: 58.76, H: 6.44, N: 21.65. 실측치: C: 58.50, H: 6.32, N: 21.72.

표 7의 화합물은 실시예 209 내지 211 및 409에 상술된 방법으로 제조할 수 있다.

[표 7]

9H-이미다조[4,5-d]피리미딘:



실시예 번호	Ar	R ²	R ³	용점. (°C)
410	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	H	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	212-213
411	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	NH ₂	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	오일
412	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	NH ₂	CH(CH ₂ OCH ₃) ₂	오일
413-	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	NH ₂	CH(CH ₂ OCH ₃) ₂	오일

<실시예 414>

(S)-(-)-N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-6-메틸-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

단계 A: L-디메틸 아스파르테이트 히드로클로라이드 5 g (25.3 밀리몰) 및 트리페닐메틸 클로라이드 7.65 g (27.5 밀리몰)을 0 °C에서 무수 CH₃CN 50 ml에 현탁시켰다. 여기에 Et₃N 4.5 ml (32.3 밀리몰)을 적가한 후, N-메틸모르폴린 2.5 ml (27.5 밀리몰)을 적가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 1 시간 및 25 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, EtOAc 200 ml와 물 50 ml 사이에 분배시키고, 유기 추출물을 물 50 ml 및 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 생성물인 디에틸 N-트리페닐메틸 아스파르테이트는 NMR 분석으로 90 %를 넘는 순도를 나타냈다.

NMR (CDCl₃) δ 7.16-7.51 (m, 15H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (d, 1H, J= 9.9 Hz), 2.63-2.69 (dd, 1H, J₁= 14.6, J₂= 5.1 Hz), 2.48-2.55 (dd, 1H, J₁= 14.6 Hz, J₂= 7 Hz).

단계 B: (S)-디에틸 N-트리페닐메틸 아스파르테이트 약 25 밀리몰을 무수 THF 150 ml에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 THF 50 ml (50 밀리몰) 중의 1 M LiAlH₄ 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 25 °C로 가온하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, 물 5 ml 및 1 N NaOH 4 ml로 퀘칭하고, 에테르 200 ml로 희석하고, 침전된 고체를 여과해냈다. 여액을 진공하에 농축하여 생성물인 2-N-트리페닐아미노-1,4-부탄 디올 (NMR 분석으로 90 %를 넘는 순도임)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ 7.17-7.57 (m, 15H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.19 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.2-2.7 (br, 3H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 1H).

단계 C: 무수 THF 50 ml에 용해된 (S)-2-N-트리페닐아미노-1,4-부탄 디올 약 25 밀리몰을 0 °C에서 무수 THF 50 ml 중의 오일 중의 NaH 60 % 현탁액 2.34 g (58.5 밀리몰)에 가하고, 이 혼합물을 9 °C에서 30 분 및 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 얼음 배드 중에서 냉각시키고, CH₃I 3.6 ml (58.5 밀리몰)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 및 25 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 과량의 NaH를 물로 퀘칭하고, THF를 스트립핑하였다. 잔사를 EtOAc 200 ml와 물 50 ml 사이에 분배시키고, 유기 추출물을 물 50 ml 및 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 생성물인 2-N-트리페닐아미노-1,4-디메톡시 부탄은 NMR 분석으로 90 %를 넘는 순도를 나타냈다.

NMR (CDCl₃) δ 7.15-7.59 (m, 15H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (dd, 1H, J₁= 9.5 Hz, J₂= 3.3 Hz), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.4-2.46 (br, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.57-2.8 (m, 2H).

단계 D: (S)-2-N-트리페닐아미노-1,4-디메톡시 부탄 약 25 밀리몰을 CH₂Cl₂ 100 ml 및 메탄올 50 ml의 혼합물에 용해시키고, 에테르 중의 1 M HCl 50 ml를 가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 용매를 스트립핑하고, 잔사를 1:1 에테르/헥산 3×50 ml로 세척하였다. 잔류 오일인 2-아미노-1,4-디메톡시부탄 히드로클로라이드를 진공하에 건조시켰다 (3.87 g, 88 %).

NMR (CDCl₃) δ 8.2-8.5 (br, 3H), 3.5-3.7 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.05-2.2 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H).

단계 E: (S)-6-메틸-3-니트로-4-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필아미노)피리돈: 1-메톡시메틸-3-메톡시프로필아민 4.19 g (22.3 밀리몰)을 CH₃CN 70 ml에 혼합하고, 디소프로필 에틸아민 9.4 ml (53.6 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 16 시간 및 환류 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 스트립핑하고, 잔사를 CH₂Cl₂ 150 ml에 용해시키고, CH₂Cl₂를 물 80 ml로 세척하였다. 물 층을 CH₂Cl₂ 50 ml로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 EtOAc로부터 결정화하고, 40 % EtOAc/헥산으로 세척하여 생성물 4.8 g (75 %)을 얻었다.

NMR (DMSO) δ 9.13 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 5.9 (s, 1H), 3.92-4.02 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.28-3.4 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.65-1.90 (m, 2H).

단계 F: (S)-2-클로로-6-메틸-3-니트로-N-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)피리딘-4-아민: 4-[3-(1,4-디메톡시부틸)아미노]-6-메틸-3-니트로피리돈 4.8 g (16.82 밀리몰)을 POCl₃ 50 ml에 용해시키고, 25 °C에서 40 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음/물 500 ml 중으로 붓고, 반응시키고, EtOAc 150 ml를 가한 후에 고체 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc 2×300 ml로 추출하였다. EtOAc를 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하여 생성물을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ 7.08 (d, 1H, J= 7.7 Hz), 6.65 (s, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.80-2.02 (m, 2H).

단계 G: (S)-3-아미노-2-클로로-4-N-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-6-메틸-피리딘-4-아민: 2-클로로-6-메틸-3-니트로-N-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)피리딘-4-아민 약 16.82 밀리몰을 환류 온도에서 빙초산 10 ml의 존재하에 2 시간 동안 메탄올 120 ml 중의 Fe 분말 10 g과 가열하였다. 이어서, 철을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 메탄올 80 ml로 세척하고, 여액을 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 10 % HCl 120 ml에 용해시키고, EtOAc를 가하였다 (160 ml). 이 혼합물을 고체 NaHCO₃로 중화시키고, 수성층을 EtOAc 2×200 ml로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다 (4.1 g).

NMR (CDCl₃) δ 6.4 (s, 1H), 5.2-5.35 (br s, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.2-3.8 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H).

단계 H: (S)-4-클로로-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘: 3-아미노-2-클로로-6-메틸-4-N-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-피리딘-4-아민 4.1 g (14.98 밀리몰)을 CH₂Cl₂ 40 ml 및 50 % 아세트산 40 ml의 혼합물에 용해시키고, 얼음 배드 중에서 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 물 10 ml 중의 NaNO₂ 1.84 g (26.86 밀리몰)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 및 25 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 아세트산을 고체 NaHCO₃로 중화시키고, 물 80 ml를 가하였다. 이 혼합물을 EtOAc 2×100 ml로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고, 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (40 % EtOAc/헥산 용출제)하여 생성물 4.05 g (8 단계에서 전체적으로 56 %)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H, J₁= 9.9 Hz, J₂= 8.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, J₁= 10.2 Hz, J₂= 4.4 Hz), 3.39 (dt, 1H, J₁= 9.9 Hz, J₂= 4.8 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.91 (dt, 1H, J₁= 9.5 Hz, J₂= 4.0 Hz), 2.68 (s, 3H), 2.22-2.6 (m, 2H).

단계 I: (S)-4-클로로-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘 2.0 g (7 밀리몰) 및 2-클로로-4,6-디메틸아닐린 1.094 g (7 밀리몰)을 무수 THF에 용해시키고, 얼음 배드 중에서 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 1 M 소듐 헥사메틸디실아지드 16 ml (16 밀리몰) 용액을 적가하고, 이 용액을 0 °C에서 45 분 동안 교반하였다. 이를 물 30 ml로 퀘칭하고, EtOAc와 물 20 ml 사이에 분배시켰다. 유기 추출물을 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (40 % EtOAc/헥산)로 정제하고, 헥산으로부터 결정화하여 생성물 2.42 g (85 %, 융점 108-109 °C, [α]_D₂₅ -32.38 (c=0.200 g/dl, CHCl₃), 키랄 HPLC에 의해 99.6 % ee)을 얻었다. 이를 에테르/헥산으로부터 결정화한 후에 메틸술포네이트염 (융점 98-100 °C, [α]_D₂₅ -29.00) 으로 전환시켰다.

<실시예 414A>

(R,S)-N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-6-메틸-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

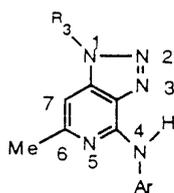
단계 A: (R,S)-2-아미노부티로락톤 히드로브로마이드 8.0 g (44 밀리몰) 및 트리페닐메틸 클로라이드 12.8 g (46 밀리몰)을 25 °C에서 무수 CH₃CN 80 ml에 현탁하였다. 여기에 Et₃N 13.6 ml (100 밀리몰)을 적가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 4 시간 동안 교반하고, EtOAc 120 ml와 물 50 ml 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 50 ml 및 염수 50 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 스트립핑하였다. 잔사를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 2-트리페닐메틸아미노-부티로락톤 10.5 g을 얻었다.

단계 B: 리튬 알루미늄 하이드리드 1.4 g (36 밀리몰)을 무수 THF 50 ml에 현탁하고, 얼음 배드 중에서 0 °C로 냉각시켰다. 여기에 무수 THF 70 ml 중의 트리페닐메틸아미노-부티로락톤 11 g (31.9 밀리몰)을 20 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 및 25 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 물 2 ml, 1N NaOH 2 ml 및 물 3 ml를 순차적으로 가하여 퀘칭하고, 에테르 150 ml로 희석하였다. 침전된 고체를 여과해내고, 여액을 진공하에 농축하여 (R,S)-2-N-트리페닐아미노-1,4-부탄디올을 얻었다. 이를 키랄 물질 (실시예 414, 단계 C 내지 I)에 이미 기재된 것과 동일한 합성 반응에 사용하여 라세미 물질을 얻었다.

표 8에 열거된 화합물은 실시예 221 내지 232, 259, 414 및 414A에 상술된 방법으로 제조하였다.

[표 8A]

1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘:



실시예 번호	R ³	Ar	용점. (°C)
415	CH(Et) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	191-192
416	CH(Et) ₂	2,6-(Me) ₂ -4-SMe-Ph	172-173
417	CH(Et) ₂	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	171-172
418	CH(Et) ₂	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	164-165
419	CH(Et) ₂	2,4-(Me) ₂ -Ph	90-91
420	CH(Et) ₂	2-Me-4-OMe-Ph	104-105
421	CH(Et) ₂	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	178-179
422	CH(Et) ₂	4-CN-2,6-(Cl) ₂ -Ph	189-190
423	CH(Et) ₂	3-Br-2,4,6-(Me) ₃ -Ph	156-157
424	CH(Et) ₂	4-Br-2-SMe-Ph	112-114
425	CH(Et) ₂	2-CN-4,6-Me ₂ -Ph	181-183
426	CH(Et) ₂	2-Br-5-F-4-Me-Ph	132-134
427	CH(Et) ₂	4-Br-5-F-2-Me-Ph	115-116
428	CH(Et) ₂	2,4-Br ₂ -Ph	164-166
429	CH(Et) ₂	4-Ac-2-SMe-Ph	142-144
430	CH(Et) ₂	4-Br-2-Cl-Ph	152-153
431	CH(Et) ₂	2,4-Cl ₂ -Ph	134-135
432	CH(Et) ₂	2,4-Me ₂ -6-SMe-Ph	135-136
433	CH(Et)n-Pr	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	117-118
434	CH(Et)CH ₂ OMe	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	165-166
435	CH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	126-127
436	CH(Et)CH ₂ OMe	3-Br-2,4,6-(Me) ₃ -Ph	117-118
437	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	131-134
438	CH(Et)CH ₂ OMe	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	127-128
439	CH(Et)CH ₂ OMe	4-Br-2-Cl-6-Me-Ph	136-137
440	CH(Et)CH ₂ OMe	4-Br-2,6-(Cl) ₂ -Ph	119-120

[丑 88]

441	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4-(Me) ₂ -Ph	76-77
442	CH(Et)CH ₂ OMe	4-MeO-2-Me-Ph	76-77
443	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4,5-(Me) ₃ -Ph	94-95
444	CH(Et)CH ₂ OMe	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	167-168
445	CH(Et)CH ₂ OMe	2,4,5-(Cl) ₃ -Ph	151-152
446	CH(Et)CH ₂ OMe	2,5-(Cl) ₂ -4-NO ₂ -Ph	157-158
447	CH(Et)CH ₂ OMe	2-CN-4,5-(OMe) ₂ -Ph	162-163
448	CH(Et)CH ₂ OMe	2-Me-4,5-(OMe) ₂ -Ph	118-119
449	CH(Et)CH ₂ OMe	2,6-Cl ₂ -4-OMe-Ph	136-137
450	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Br-2-OMe-6-Me-Ph	159-162
451	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Br-5-F-2-Me-Ph	111-113
452	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2-CN-4,6-Me ₂ -Ph	154-156
453	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2-OMe-4,6-Me ₂ -Ph	115-116
454	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2-Ac-4-Cl-6-Me-Ph	127-129
455	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2-Br-4,6-F ₂ -Ph	138-140
456	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	119-121
457	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Br-2-SMe-Ph	70-73
458	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2,4-Br ₂ -Ph	119-120
459	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	113-115
460	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2,4,6-Me ₃ -Ph	113-115
461	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	2,4-Me ₂ -6-SMe-Ph	104-106
462	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Br-2-Me-Ph	무정형
463	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-I-2-Me-Ph	103-105
464	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	3-F-2,4,6-Me ₃ -Ph	무정형
465	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Cl-2-Me-Ph	104-105
466	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Br-2,6-F ₂ -Ph	138-140
467	CH(Et)CH ₂ OCH ₃	4-Cl-2-CN-6-Me-Ph	177-180
468	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	115-116
469	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Me) ₂ -Ph	145-146
470	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	111-112
471	CH(CH ₂ OMe) ₂	3-Br-2,4,6-(Me) ₃ -Ph	105-106
472	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,4,5-(Me) ₃ -Ph	110-111
473	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4-CH(Me) ₂ -Ph	107-108
474	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(Me) ₂ -Ph	83-84
475	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Me) ₂ -Ph	72-73
476	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-MeO-2-Me-Ph	65-67
477	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-CH(Me) ₂ -Ph	오일

[附 8C]

478	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,5-Cl ₂ -4-N(Me) ₂ -Ph	110-111
479	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Me-4,5-(OMe) ₂ -Ph	111-112
480	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Cl-2,5-(OMe) ₂ -Ph	167-168
481	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,5-(Me) ₂ -Ph	169-170
482	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,6-(Cl) ₂ -4-OMe-Ph	145-146
483	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-t-Bu-2,6-(Me) ₂ -Ph	134-135
484	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Cl-2-Me-5-NO ₂ -Ph	163-164
485	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2-Cl-5-Me-Ph	159-160
486	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-OMe-6-Me-Ph	117-118
487	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Cl-2,5-Me ₂ -Ph	115-116
488	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4-CN-6-Me-Ph	127-128
489	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2,6-(Et) ₂ -Ph	168-169
490	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Br-2-Cl-6-Me-Ph	104-105
491	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Cl-4,6-(OMe) ₂ -Ph	139-140
492	CH(CH ₂ OMe) ₂	2-Br-4,6-(OMe) ₂ -Ph	155-156
493	CH(CH ₂ OMe) ₂	5-Cl-4-NMe ₂ -2-OMe-Ph	110-111
494	CH(CH ₂ OMe) ₂	2,4-(Cl) ₂ -5-CF ₃ -Ph	162-163
495	CH(CH ₂ OMe) ₂	4-Cl-2-OMe-5-CF ₃ -Ph	161-162
496	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Cl-2-Et-6-Me-Ph	101-103
497	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-F-4,6-Me ₂ -Ph	172-174
498	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2,4-Me ₂ -6-SMe-Ph	147-148
499	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Br-4,6-Me ₂ -Ph	144-147
500	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Cl-2,6-Me ₂ -Ph	97-100
501	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Br-2-Et-6-Me-Ph	111-113
502	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	115-116
503	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	무정형
504	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Br-2-OMe-6-Me-Ph	131-133
505	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	127-129
506	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-I-4,6-Me ₂ -Ph	150-152
507	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-4-I-6-Me-Ph	119-120
508	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	3-F-2,4,6-Me ₃ -Ph	무정형
509	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	127-129
510	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-4,6-Me ₂ -Ph	108-109
511	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Br-6-F-4-Me-Ph	150-152
512	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-5-F-4,6-Me ₂ -Ph	107-108
513	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	3-F-2,4,6-Me ₃ -Ph	117-119
514	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	3-F-2,4,6-Me ₃ -Ph	117-119

[표 80]

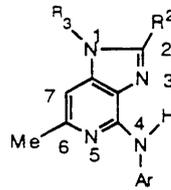
515	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2-Cl-5-F-4,6-Me ₂ -Ph	107-109
516	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	-
517	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	4-Br-2,6-Me ₂ -Ph	무정형
518	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2,4,5-Me ₃ -Ph	오일
519	CH(CH ₂ OMe)C ₂ H ₄ OMe	2,4,5-Me ₃ -Ph	오일
520	CH(CH ₂ OMe)C ₃ H ₆ OMe	2,4,6-Me ₃ -Ph	128-130
521	CH(CH ₂ OMe)C ₃ H ₆ OMe	4-Cl-2,6-Me ₂ -Ph	114-115
522	CH(Bz)CH ₂ OMe	2,4,6-(Me) ₃ -Ph	55-57
523	CH(Bz)CH ₂ OMe	2,4-(Cl) ₂ -6-Me-Ph	64-65

비고: (+), (-), (R) 또는 (S)는 각각의 이성질체를 나타냄

표 9에 열거된 화합물은 실시예 259의 단계 G의 중간체를 사용하여 실시예 209 내지 211에 상술된 방법으로 제조하였다.

[표 9]

1H-이미다조[4,5-c]피리딘:



실시예 번호	Ar	R ²	R ³	융점. (°C)
524	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	H	CH(CH ₂ OCH ₃) ₂	129-130
525	2-Cl-4,6-(Me) ₂ -Ph	Me	CH(CH ₂ OCH ₃) ₂	156-157

<실시예 526>

본 실시예는 실시예 32의 화합물을 제조하는 별도의 방법을 예시한다.

단계 A. (±)-1-메톡시-2-부탄올 메탄술포네이트 (1). CH₂Cl₂ 500 ml 중의 1-메톡시-2-부탄올 52.08 g (57.23 ml, 0.5 몰) 및 Et₃N 108.2 ml (0.75 몰, 1.5 당량)의 용액을 질소하에 0 °C에서 메탄술포닐 클로라이드 68.73 g (46.44 ml, 0.6 몰, 1.2 당량)으로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온하고, H₂O 300ml로 켄칭하기 전에 25 °C에서 4 시간 동안 추가로 교반하였다. 두 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ 3×100 ml로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂ 추출물을 H₂O 2×200 ml로 세척하고, 수성 NaCl 200 ml로 포화시키고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 잔사를 진공하에 충분히 건조시켜 목적하는 메실레이트 (1) 85-90.0 g (이론치 91 g, 93-98 %)을 연황색 오일로서 얻었고, 이는 추가의 정제없이 다음 반응에 직접 사용될 정도로 충분히 순수하였다.

(1)의 분석상 순수한 시료는 규소-겔 칼럼 크로마토그래피 정제로 얻었고, (1)은 무색 오일로서 얻어졌다.

단계 B. (±)-1-메톡시-2-부틸 아지드 (2). DMF 500 ml 중의 조질의 메실레이트 (1) 90.0 g (0.495 몰)의 용액을 NaN₃ 48.22 g (0.74 몰, 1.5 당량)으로 질소하에 25 °C에서 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 H₂O 500 ml로 켄칭하기 전에 6 내지 8 시간 동안 교반하면서 55 내지 60 °C로 가온하였다. 이어서, 연황색 용액을 EtOAc 또는 Et₂O 4×200 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc (또는 Et₂O) 추출물을 H₂O 3×500 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 잔류 용액은 목적하는 아지드 (2) 60.3 g (이론치 64.5 g, 94 %)을 함유하는 것으로 밝혀졌고, 이는 추가의 정제없이 다음 반응에 사용될 정도로 충분히 순수한 것으로 밝혀졌다.

(2)의 분석상 순수한 시료는 SiO₂ 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 비등점이 낮은 무색 액체로서 얻었다.

단계 C. (±)-4-아미노-5-카르바모일-1-(1-메톡시-2-)부틸-1H-1,2,3-트리아졸 (3). 무수 EtOH 200 ml

중의 시아노아세트아미드 46.5 g (0.553 몰, 1.2 당량)의 현탁액을 EtONa 62.73 g (0.922 몰, 2.0 당량)으로 질소하에 25 °C에서 처리하고, 생성된 혼합물을 질소하에 15 분 동안 환류 온도로 가온하였다. 냉각된 혼합물을 Et₂O 중의 1-메톡시-2-부틸 아지드 (2) 59.5 g (0.467 몰)의 용액으로 처리하고, 이 혼합물을 25 °C에서 추가의 EtOH 260 ml로 희석하였다. 생성된 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하고, 실온으로 냉각시키기 전에 환류 온도에서 6 내지 8 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 H₂O 300 ml 및 EtOAc 300 ml로 처리하였다. 두 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc 5×100 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화 수성 NaCl 50 ml로 세척하고, 진공하에 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔류 황색 고체를 MeOH 100 내지 150 ml로부터 직접 재결정화하여 목적하는 1,2,3-트리아졸 (3) 70.7 g (이론치 98.2 g, 72 %)을 백색 결정체로서 얻었다.

단계 D. (±)-9-(1-메톡시-2-부틸-2-메틸-8-아자아데닌 (4). 방법 A: 무수 EtOH 50 ml 중의 (3) 10.65 g (0.05 몰)의 용액을 EtONa 6.8 g (0.1 몰, 2.1 당량) 및 EtOAc 8.8 g (10.0 ml, 0.5 몰, 10 당량)으로 질소하에 25 °C에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 H₂O 50 ml로 켜기하기 전에 6 내지 8 시간 동안 교반하면서 환류 온도로 가온하였다. 이어서, 용액을 진공하에 농축하여 대부분의 EtOH를 제거하였다. 잔사를 H₂O 50 ml로 처리하고, 진한 HCl로 산성화시키고 (pH 6 SOWL 7), EtOAc 5×50 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화 수성 NaCl 20 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 잔류 연황색 고체는 80 % EtOAc-헥산 또는 EtOH로부터 직접 재결정화하여 8-아자아데닌 (4) 8.4 g (이론치 11.85 g, 71 %)을 백색 결정체로서 얻었다.

방법 B: 무수 EtOH 200 ml 중의 시아노아세트아미드 47.1 g (0.561 몰, 1.2 당량)의 현탁액을 EtONa 95.3 g (1.4 몰, 3.0 당량)으로 질소하에 25 °C에서 처리하고, 생성된 혼합물을 질소하에 15 분 동안 환류 온도로 가온하였다. 냉각시킨 혼합물을 25 °C에서 EtOAc (또는 Et₂O) 중의 1-메톡시-2-부틸 아지드 (2) 60.3 g (0.467 몰)의 용액으로 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 환류 온도로 가온하고, 실온으로 냉각시키기 전에 환류 온도에서 4 내지 6 시간 동안 교반하였다. EtOAc 120 ml를 반응 혼합물에 가하고, 생성된 혼합물을 추가로 6 내지 10 시간 동안 환류 온도로 가온하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 H₂O 200 ml로 처리하고, 이 용액을 진공하에 농축하여 대부분의 EtOH를 제거하였다. 잔사를 H₂O 100 ml로 처리하고, 진한 HCl로 산성화시키고 (pH 6 내지 7), EtOAc 6×150 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 포화 수성 NaCl 100 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 잔류 황색 고체는 80 % EtOAc-헥산 (또는 EtOH)으로부터 재결정화하여 8-아자아데닌 (4) 70.8 g (이론치 110.7 g, 두 단계에서 64 %)을 백색 결정체로서 얻었다.

단계 E. (±)-4-클로로-1-(1-메톡시-2-부틸-2-메틸-8-아자아데닌 (5). 방법 A: POCl₃ 30 ml 중의 (4) 6.78 g (0.017 몰)의 용액을 3 시간 동안 환류 온도로 가온하였다. 과량의 POCl₃를 진공하에 제거하고, 잔사를 H₂O 50 ml 및 EtOAc 50 ml로 처리하였다. 두 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc 3×50 ml로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 H₂O 2×50 ml 및 포화 수성 NaCl 30 ml로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 10-20 % EtOAc-헥산 구배 용출)로 (5) 6.65 g (이론치 7.30 g, 91 %)을 무색 오일로서 얻었고, 이는 진공하에 방치될 때 고화되었다.

방법 B: (4) 170 mg (0.72 밀리몰)의 용액을 POCl₃ 2 ml 및 N,N-디에틸아닐린 0.5 ml로 질소하에 25 °C에서 처리하고, 생성된 혼합물을 4 내지 6 시간 동안 환류 온도로 가온하였다. 과량의 POCl₃를 진공하에 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 10-20 % EtOAc-헥산 구배 용출)로 (5) 159 mg (이론치 184 mg, 86 %)을 무색 오일로서 얻었고, 이는 진공하에 고화되었다. 방법 B로 얻어진 생성물은 방법 A로 얻어진 생성물과 비교할 때 모든 점에서 동일하였다.

단계 F. (±)-1-(1-메톡시-2-부틸-2-메틸-4-[(2,4,6-트리메틸)페닐]아미노-8-아자아데닌 (6). 톨루엔 50 ml 중의 (5) 7.0 g (0.0274 몰)의 용액을 2,4,6-트리메틸페닐 아민 8.1 g (0.06 몰, 2.2 당량)으로 질소하에 25 °C에서 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소하에 6 내지 8 시간 동안 환류 온도로 가온하였다. 백색 고체 (2,4,6-트리메틸아닐린 HCl 염)를 여과하고, 고체를 톨루엔 10 내지 20 ml로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류 연황색 고체를 30 % EtOAc-헥산으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (6) 7.9 g (이론치 9.7 g, 81 %)을 백색 결정체로서 얻었다.

효용

생물학적 활성을 평가하기 위한 CRF-R1 수용체 결합 평가

하기 사항은 평가 그 자체의 설명일 뿐만 아니라, 표준 결합 평가에 사용하기 위한 클로닝된 사람 CRF-R1 수용체를 함유하는 세포막 단리법의 설명이다.

메신저 RNA를 사람 해마로부터 단리하였다. 올리고 (dt) 12 내지 18을 사용하여 mRNA를 역전사시키고, 코딩 영역을 PCR로 개시 코돈으로부터 정지 코돈까지 증폭시켰다. 생성된 PCR 단편을 pGEMV의 EcoRV 부위 중으로 클로닝하였고, 이로부터 XhoI + XbaI을 사용하여 삽입부를 다시 취하여 벡터 pm3ar (이 벡터는 CMV 프로모터, SV40 't' 스플라이스 및 초기 폴리 A 시그널, 엡스타인-바아 (Epstein-Barr) 바이러스 복제 개시점 및 히그로마이신 선별가능 표지를 함유함)의 XhoI + XbaI 부위 중으로 클로닝하였다. phchCRFR로 언급되는 생성된 발현 벡터로 293EBNA 세포를 감염시키고, 에피솜을 보유하는 세포를 400 μM 히그로마이신의 존재하에 선별하였다. 히그로마이신 중에서 4 주 동안 선별하여 살아남은 세포를 모으고, 현탁시켜 생장시키고, 하기 결합 평가를 위한 막을 생성시켰다. 약 1×10⁸개의 현탁된 세포를 함유하는 각각의 분량을 원심분리하여 펠렛을 형성시키고, 동결시켰다.

결합 평가를 위해, hCRER1 수용체로 감염된 293EBNA 세포를 함유하는 상기 동결된 펠렛을 빙냉 조직 완충액 (10 mM MgCl₂, 2mM EGTA, 1 μg/l 아프로티닌, 1 μg/ml 류펩틴 및 1 μg/ml 펩스타틴을 함유하는 50 mM

HEPES 완충액, pH 7.0) 10 ml 중에 균질화시켰다. 균질물을 40,000×g에서 12 분 동안 원심분리하고, 생성된 펠렛을 조직 완충액 10 ml 중에 재균질화시켰다. 40,000×g에서 12 분 동안 재원심분리한 후, 펠렛을 360 µg/ml의 단백질 농도로 재현탁하여 평가에 사용하였다.

결합 분석은 96 웰 플레이트에서 수행하였고, 각 웰의 용량은 300 µl이었다. 각 웰에 시험 약제 희석액 (약제의 최종 농도는 10^{-10} 내지 10^{-5} M임) 50 µl, 125 I-양-CRF (125 I-o-CRF) (최종 농도는 150 pM임) 100 µl 및 상기 세포 균질물 150 µl를 가하였다. 플레이트는 적절한 세포 회수기를 사용하여 (0.3 % 폴리에틸렌 이민으로 미리 적신) GF/F 필터를 통해 배양물을 여과하기 전에 2 시간 동안 실온에서 배양하였다. 개개의 필터는 제거하기 전에 빙냉 평가 완충액으로 2 회 세척하고, 감마 카운터 상에서 그의 방사능을 평가하였다.

다양하게 희석한 시험 약제의 세포막에 대한 125 I-o-CRF 결합의 억제 곡선은 반복 곡선 피팅 (fitting) 프로그램 리간드 (LIGAND) [P.J. Munson and D. Rodbard, Anal. Biochem. 107:220 (1980)]로 분석하고, 이로써 억제에 대한 K_i 값이 제공되어 생물학적 활성을 평가하였다.

화합물은 CRF의 억제에 대해 약 10000 nM 미만의 K_i 값을 갖는 경우에 활성적이라고 생각되었다.

CRF-자극된 아데닐레이트 시클라제 활성의 억제

CRF-자극된 아데닐레이트 시클라제 활성의 억제는 문헌 [G. Battaglia et al. Synapse 1:572 (1987)]에 기재된 바와 같이 수행하였다. 간략히 설명하면, 평가는 100 mM Tris-HCl (37 °C에서 pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 0.4 mM EGTA, 0.1 % BSA, 1 mM 이소부틸메틸칸틴 (IBMX), 250 단위/ml 포스포크레아틴 키나아제, 5 mM 크레아틴 포스페이트, 100 mM 5'-삼인산구아노신, 100 nM oCRF, 길항제 펩티드 (10^{-9} 내지 10^{-6} M의 농도 범위) 및 완충용 질량 조직 0.8 mg (약 40 내지 60 mg의 단백질)을 함유하는 완충액 200 ml 중에서, 37 °C에서 10 분 동안 수행하였다. 반응은 1 mM ATP/[32 P]ATP (약 2 내지 4 mCi/튜브)를 가하여 개시하고, 50 mM Tris-HCl 100 ml, 45 mM ATP 및 2 % 소듐 도데실 술페이트를 가하여 종결시켰다. cAMP의 회복율을 측정하기 위해, 분리해내기 전에 [3 H]cAMP 1µl (약 40,000 dpm)를 각각의 튜브에 가하였다. [32 P]ATP로부터 [32 P]cAMP를 분리하는 것은 다우엑스 (Dowex) 및 알루미늄 칼럼 상에서 순차적 용출로 수행하였다. 회복율은 80 % 이상으로 일정하였다.

본 발명의 일부 화합물을 이러한 평가로 시험하였으며, 활성인 것으로 밝혀졌다.

생체내 생물학적 평가

본 발명의 화합물의 생체내 활성은 당 기술 분야내에서 이용가능하고 허용되는 임의의 생물학적 평가 방법을 사용하여 평가할 수 있다. 이러한 시험의 예는 어쿠스틱 스타트 (Acoustic Startle) 평가, 스테어 클라이밍 (Stair Climbing) 시험 및 만성 투여 (Chronic Administration) 평가를 포함한다. 본 발명의 화합물을 시험하는데 유용한 이들 모델 및 다른 모델은 문헌 [C.W. Berridge and A.J. Dunn Brain Research Reviews 15:71 (1990)]에 개설되어 있다.

화합물은 임의의 설치 동물 또는 소형 동물에서 시험할 수 있다. 본 명세서에서 평가의 개시는 본 발명의 가능성을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

본 발명의 화합물은 우울증, 정서 장애 및(또는) 불안증을 겪는 환자에서 코르티코트로핀 방출 인자의 비정상적인 수준과 관련된 불균형을 치료하는데 효용을 갖는다.

본 발명의 화합물을 투여하여 활성제를 포유 동물 전신 중 작용제의 부위와 접촉시킴으로써 이러한 비정상 상태를 치료할 수 있다. 화합물은 개별적인 치료제 또는 치료제의 조합으로 약제와 함께 사용하기 위해 임의의 이용가능한 통상적인 수단으로 투여할 수 있다. 화합물은 단독으로 투여할 수 있으나, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 실시를 바탕으로 선택된 약제학적 담체와 함께 투여할 수 있다.

투여량은 특정 작용제의 약물 동력학적 특성, 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 연령, 체중 및 건강 상태; 증상의 특성 및 정도; 병발 치료의 종류; 치료의 빈도; 및 목적하는 효과와 같은 용도 및 공지된 인자에 따라 달라질 것이다. 상기 질병 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위해, 본 발명의 화합물을 하루에 활성 성분 0.002 내지 200 mg/체중 kg으로 경구 투여할 수 있다. 통상적으로, 하루에 1 내지 4회 분할 투여 또는 서방출 제형으로 0.01 내지 10 mg/체중 kg의 투여량이 목적하는 약학적 효과를 얻는데 유효할 것이다.

투여에 적절한 투여 형태 (조성물)는 단위 당 약 1 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 이러한 약제학적 조성물에 있어서, 활성 성분은 통상적으로는 조성물 총량을 기준으로 약 0.5 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

경구 투여할 수 있는 활성 성분은 캡슐, 정제 및 분말과 같은 고체 투여 형태; 엘릭서제, 시럽 및(또는) 현탁액과 같은 액체 형태이다. 또한, 본 발명의 화합물을 무균의 액체 투여 제형으로 비경구적으로 투여할 수 있다.

젤라틴 캡슐은 활성 성분 및 적절한 담체 (예를 들면, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 셀룰로스 유도체이나, 이에 한정되는 것은 아님)를 함유할 수 있다. 유사한 희석제를 사용하여 압착 정제를 제조할 수 있다. 정제 및 캡슐은 모두 일정 시간에 걸쳐 약제가 계속적으로 방출되도록 서방출 제형으로 제조할 수 있다. 압착 정제는 당 또는 필름을 코팅하여 임의의 불쾌한 맛을 감추거나, 환경으로부터 활성 성분을 보호하거나, 위장관내에서 정제가 선택적으로 분해되도록 할 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 착색제 또는 향미제를 함유하여 환자 용인성을 증가시킬 수 있다.

일반적으로, 물, 약제학상 허용되는 오일, 생리 식염수, 수성 덱스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액

및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 비경구 용액에 적절한 담체이다. 비경구 투여용 용액은 바람직하게는 활성 성분의 수용성 염, 적절한 안정화제, 및 필요한 경우, 버퍼 기재를 함유한다. 이아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제는 단독 또는 조합으로 적절한 안정화제이다. 또한, 시트르산 및 그의 염 및 EDTA도 사용한다. 이외에도, 비경구 용액은 염화벤즈알코늄, 메틸 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올과 같은 보존제를 함유할 수 있다.

적절한 약제학상 담체는 당 기술 분야의 표준 참고 문헌인 [Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol]에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물을 투여하는데 유용한 약제학적 투여 형태는 다음과 같이 예시할 수 있다.

캡슐

다수의 단위 캡슐은 표준 두 조각 경질 젤라틴 캡슐 각각을 분말화된 활성 성분 100 mg, 락토오스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 마그네슘 스테아레이트 6 mg을 충전하여 제조한다.

연질 젤라틴 캡슐

대두유, 목화 종자유 또는 올리브유와 같은 소화가능한 오일 중의 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 양변 위 펌프로 젤라틴내로 주입하여 활성 성분 100 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성한다. 캡슐을 세척하고 건조시킨다.

정제

다수의 정제를 투여 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이드성 이산화규소 0.2 mg, 마그네슘 스테아레이트 5 mg, 미결정형 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg 및 락토오스 98.8 mg가 되도록 통상의 방법으로 제조한다. 적절하게 코팅하여 미각을 좋게 하거나, 서방 흡착을 증가시킬 수 있다.

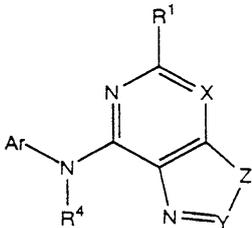
또한, 본 발명의 화합물을 신경학상 기능, 기능 장애 및 질병의 생화학적 연구에 시제 또는 표준 물질로서 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

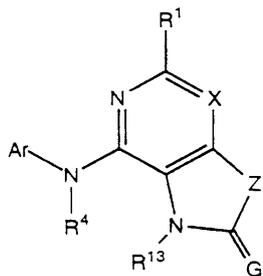
청구항 1

화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 CRF 길항제 화합물, 그의 약제학상 허용되는 염 또는 전구 약물 형태.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식 중,

X는 N 또는 CR¹이고;

Y는 N 또는 CR²이고;

Z는 NR³, O 또는 S(O)_n이고;

G는 O 또는 S이고;

Ar은 각각 1 내지 5개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고,

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬,

$-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH 또는 $-S(O)_nR^{12}$ 이고;

R^2 는 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 시클로알킬, 할로, CN, $-NR^6R^7$, NR^9COR^{10} , C_1-C_4 할로알킬, $-OR^7$, SH 또는 $-S(O)_nR^{12}$ 이고;

R^3 는 H이거나, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_4-C_{12} 시클로알킬알킬이고;

R^4 는 H, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 C_3-C_6 시클로알킬로 임의로 치환되고, C_1-C_4 알킬은 $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$ 또는 $-CO_2R^7$ 으로 임의로 치환됨)이고;

R^5 는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, $-NO_2$, 할로, CN, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 또는 $-S(O)_nR^7$ (여기서, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 및 C_4-C_{12} 시클로알킬알킬은 C_1-C_4 알킬, $-NO_2$, 할로, CN, $-NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ 또는 $-S(O)_nR^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R^6 및 R^7 는 각각의 경우에 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_8 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-이거나; NR^6R^7 은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R^8 는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R^{12} 는 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;

R^{13} 는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_8 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-이고;

아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

헤테로시클릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 포화 또는 부분 포화된 헤테로아릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

단,

(a) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR^3 이고, R^1 이 H이고, R^3 가 H 또는 벤질이며, Ar이 p-메틸페닐인 경우;

- (b) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR³이고, R¹이 부틸이고, R³가 벤질이며, Ar이 페닐인 경우;
- (c) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR³이고, R³가 메틸이고, R¹이 H이며, Ar이 페닐 또는 2-플루오로페닐인 경우;
- (d) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR³이고, R³가 메틸이고, R¹이 Cl이며, Ar이 페닐인 경우;
- (e) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR³이고, R¹이 Cl이고, R³가 벤질이며, Ar이 페닐 또는 치환된 페닐인 경우;
- (f) X가 N이고, Y가 CH이고, Z가 NR³이고, R³가 p-메틸벤질이며, Ar이 페닐인 경우;
- (g) X가 N이고, Y가 CR²이고, Z가 NR³이고, R²가 CH₃이고, R³가 H이며, Ar이 페닐 또는 메틸, 에틸, 이소프로필, 플루오로 또는 클로로로 치환된 페닐인 경우;
- (h) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR³이고, R³가 클로로프로필메틸이고, R¹이 H이며 Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우; 또는
- (i) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 S이고, R¹이 H이며, Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우에, 화학식 (I) 중의 R⁴는 H가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 N 또는 CR¹이고;

Y는 N 또는 CR²이고;

Z는 NR³, O 또는 S(O)_n이고;

G는 O 또는 S이고;

Ar은 각각 1 내지 3개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이고;

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁹R¹⁰, -OR¹¹ 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R²는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₆ 시클로알킬, 할로, CN, -NR^{6,7}, NR⁹COR¹⁰, C₁-C₄ 할로알킬, -OR⁷ 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R³는 H이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹³, -CO₂R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7}, 아릴 및 헤테로아릴 (여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR⁷, -CO₂R⁷, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R⁷ 및 -NR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬이고;

R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길이고;

R⁵는 각각의 경우에 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₈ 시클로알킬 알킬, -NO₂, 할로, -CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR^{6,7}, -COR⁷, -OR⁷, -CONR^{6,7}, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷ (여기서, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬은 C₁-C₄ 알킬, -NO₂, 할로, -CN, -NR^{6,7}, COR⁷, -OR⁷, -CONR^{6,7}, CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR^{6,7}은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R⁸은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R¹²는 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

R¹³는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이고;

아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹³, -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}R, -NR⁸CO₂R¹² 및 -NR^{6,7}으로 부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C₁-C₄ 알킬, 할로, 시아노, -OR⁷, -S(O)_nR¹², -CO₂R⁸, -NR⁸COR⁷, -NR⁸CONR^{6,7}R, -NR⁸CO₂R¹² 및 -NR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2인

CRF 길항제 화합물, 그의 약제학상 허용되는 염 또는 전구 약물 형태.

청구항 3

제1항에 있어서,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-3-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-5-메틸-3-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-부틸-N-에틸-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-(시클로프로필메틸)-N-에틸-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸)에틸페닐]-5-메틸-3-[(1-메톡시메틸)-2-메톡시에틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-(3-메톡시프로필)-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(S)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(1-메톡시메틸)-2-페닐에틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(S)-메틸 7-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-[2-(메틸티오)에틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-아세테이트,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-에틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-프로필부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-부틸펜틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-7-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-5-메틸-a-프로필-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-에탄올,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-(2-브로모-4,6-디메틸페닐)-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

5-메틸-N-[4-(1-메틸에틸)-2-(메틸티오)페닐]-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-

7-아민,

N-[2-브로모-4,6-(디메톡시)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2,6-디메틸-4-(메틸티오)페닐]-5-메틸-3-[1-프로필부틸]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-(4-아세틸-2-브로모페닐)-3-[1-에틸프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-(4-아세틸-2-브로모페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-[2,6-디메틸-4-(메틸티오)페닐]-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-에틸-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

3-[1-(1-에틸)프로필]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

5-메틸-3-[1-(1-프로필)부틸]-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-에틸-3-(2-메톡시에틸)-5-메틸-N-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-(2-메틸-4-브로모페닐)-3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-(2-메틸-4-브로모페닐)-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-(4-브로모-2-메틸페닐)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-에틸-3-[1-(1-에틸)펜틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-에틸-3-[1-(1-에틸)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-에틸-3-[1-(1-프로필)부틸]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

(+/-)-N-에틸-3-[1-(1-메톡시메틸)프로필]-5-메틸-N-[(2,4,6-트리메틸)-3-피리딜]-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-(2,4-디브로모페닐)-5-메틸-3-(1-프로필)부틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[4-아세틸-2-브로모페닐]-5-메틸-3-(1-프로필)부틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-3-[1-(N,N-디메틸아미노메틸)부틸]-5-메틸-3H-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-2-메틸-9-(1-프로필부틸)-9H-퓨린-6-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-9-(1-에틸펜틸)-2-메틸-9H-퓨린-6-아민,

(+/-)-N-[2-브로모-4-(트리플루오로메틸)페닐]-9-[(1-메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린-6-아민,

N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-N-에틸-5-메틸-[1,2,3]티아디아졸로[5,4-d]피리미딘-7-아민,
 N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸프로필)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 (+/-)-N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 (+/-)-N-(2-브로모-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 (+/-)-N-(2-클로로-4,6-디메톡시페닐)-1-(1-에틸펜틸)-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 N-[2-브로모-4-(1-메틸에틸)페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 N-[4-(1-메틸에틸)-2-술포닐메틸페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 N-[4-(4-아세틸)-2-브로모페닐]-6-메틸-1-(1-프로필부틸)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]-피리딘-4-아민,
 N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시에틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민,
 N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-1-[1-메톡시메틸-(2-메톡시에틸)]-6-메틸-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민의 메실레이트염,
 6-[N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)]-9-[(1-메톡시메틸)프로필]-2-메틸-9H-퓨린-6,8-디아민,
 (S)-(-)-N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-6-메틸-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민, 및
 (R,S)-N-(2-클로로-4,6-디메틸페닐)-6-메틸-1-(1-메톡시메틸-3-메톡시프로필)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-c]피리딘-4-아민

으로 구성된 군으로부터 선택된 CRF 길항제 화합물.

청구항 4

약제학상 허용되는 당체 및 치료 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

약제학상 허용되는 당체 및 치료 유효량의 제2항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

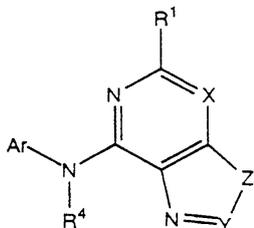
청구항 6

약제학상 허용되는 당체 및 치료 유효량의 제3항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

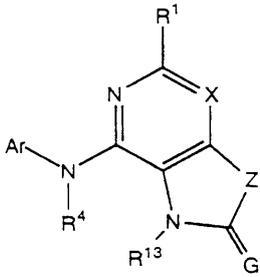
청구항 7

포유 동물에 화학식 (I) 또는 (II)의 CRF 길항제 화합물, 그의 약제학상 허용되는 염 또는 전구 약물 형태 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 정서 장애, 불안증, 우울증, 과민성 장 증후군, 외상후 스트레스 질환, 핵상 마비 (supranuclear palsy), 면역 억제, 알츠하이머병, 위장 장애, 신경성 식욕 부진 또는 다른 섭식 장애, 약물 또는 알코올 금단 증상, 약물 중독, 염증성 질환 또는 수태 능력 문제의 치료 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식 중,

X는 N 또는 CR¹이고;

Y는 N 또는 CR²이고;

Z는 NR³, O 또는 S(O)_n이고;

G는 O 또는 S이고;

Ar은 각각 1 내지 5개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고,

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R²는 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₆ 시클로알킬, 할로, CN, -NR⁶R⁷, NR⁹COR¹⁰, C₁-C₄ 할로알킬, -OR⁷, SH 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R³는 H이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR⁶R⁷, -NR⁸CO₂R¹³, -NR⁶R⁷ 및 -CONR⁶R⁷으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬이고;

R⁴는 H, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 C₃-C₆ 시클로알킬로 임의로 치환되고, C₁-C₄ 알킬은 -OR⁷, -S(O)_nR¹² 또는 -CO₂R⁷으로 임의로 치환됨)이고;

R⁵는 각각의 경우에 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, -NO₂, 할로, -CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁶R⁷, NR⁸COR⁷, NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷, CO₂R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷ (여기서, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬은 C₁-C₄ 알킬, -NO₂, 할로, -CN, -NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, NR⁸COR⁷, NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR⁶R⁷, CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR⁶R⁷은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R⁸은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R^{12} 는 C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;

R^{13} 는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_8 알콕시알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C_1-C_4 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_1-C_4 알킬)-이고;

아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

헤테로시클릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 포화 또는 부분 포화된 헤테로아릴이고;

n 은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

단,

(a) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 NR^3 이고, R^3 가 시클로프로필메틸이고, R^1 이 H이며, Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우; 또는

(b) X가 N이고, Y가 N이고, Z가 S이고, R^1 이 H이며, Ar이 2-브로모-4-이소프로필페닐인 경우에, 화학식 (1) 중의 R^4 는 H가 아니다.

청구항 8

포유 동물에 제2항의 CRF 길항제 화합물 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 정서 장애, 불안증 또는 우울증의 치료 방법.

청구항 9

포유 동물에 제3항의 CRF 길항제 화합물 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 정서 장애, 불안증 또는 우울증의 치료 방법.

청구항 10

하기 반응식에 나타낸 바와 같이, 화학식 (IV)의 4,6-디클로로-5-니트로-2-치환된 피리미딘을 디알킬술폰 시드, 디알킬포름아미드 및 알킬 알코올로부터 선택된 용매의 존재하에 화학식 $ArNHR^4$ 의 아릴아민과 반응시켜 화학식 (XIII)의 피리미돈을 생성시키고, 피리미돈을 옥시염화인과 반응시켜 화학식 (XI)의 4-클로로-6-아릴아미노-5-니트로-2-치환된 피리미딘을 생성시킨 다음, 화학식 (XII)의 피리미딘을 환원제로 처리하는 것을 포함하는, 화학식 (VI)의 5-아미노-4-클로로-6-아릴아미노-2-치환된 피리미딘의 제조 방법.

151페이지 그림

상기 식 중,

Ar은 각각 1 내지 5개의 R^5 기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고,

R^1 은 H, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, 할로, CN, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH 또는 $-S(O)_nR^{12}$ 이고;

R^4 는 H, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, C_1-C_4 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 C_3-C_6 시클로알킬로 임의로 치환되고, C_1-C_4 알킬은 $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$ 또는 $-CO_2R^7$ 으로 임의로 치환됨)이고;

R^5 는 각각의 경우에 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_{12} 시클로알킬알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, C_1-C_4 할로알킬, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 또는 $-S(O)_nR^7$ (여기서, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬 및 C_4-C_{12} 시클로알킬알킬은 C_1-C_4 알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$,

$-\text{CONR}^6\text{R}^7$, CO_2R^7 , $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R^6 및 R^7 은 각각의 경우에 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알콕시알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)-이거나; NR^6R^7 은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R^8 은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬 또는 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬이고;

R^{12} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬이고;

R^{13} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_8$ 알콕시알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)-이고;

아릴은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, 시아노, $-\text{OR}^7$, SH, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 및 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

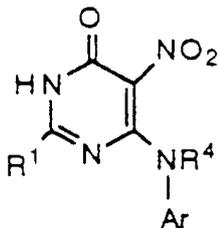
헤테로아릴은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, 시아노, $-\text{OR}^7$, SH, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^8\text{COR}^7$, $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 및 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 11

화학식 (XIII)의 피리미돈.

화학식 XIII



상기 식 중,

Ar은 각각 1 내지 5개의 R^5 기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고,

R^1 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알키닐, 할로, CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $-\text{OR}^{11}$, SH 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 이고;

R^4 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬로 임의로 치환되고, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬은 $-\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 으로 임의로 치환됨)이고;

R^5 는 각각의 경우에 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 시클로알킬알킬, $-\text{NO}_2$, 할로, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 할로알킬, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, NR^8COR^7 , $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$, CO_2R^7 또는 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ (여기서, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬 및

C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬은 C₁-C₄ 알킬, -NO₂, 할로, -CN, -NR^{6,7}, -NR^{6,7}, NR⁸COR⁷, NR⁸CO₂R⁷, -COR⁷, -OR⁷, -CONR^{6,7}, CO₂R⁷, -CO(NOR⁹)R⁷ 또는 -S(O)_nR⁷으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR^{6,7}은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R⁸은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R¹²은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

R¹³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이고;

아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

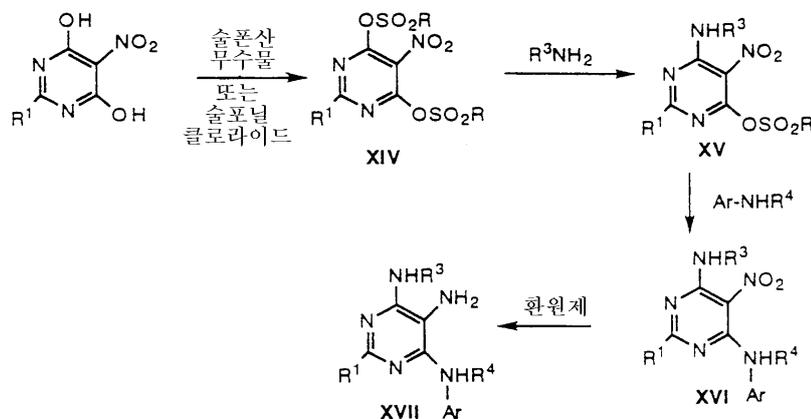
헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

단, Ar이 C₁-C₄ 알킬, 클로로 및 브로모로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체로 치환된 페닐 또는 C₁-C₄ 알킬, 클로로 및 브로모로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체로 치환된 피리딜이고; R¹이 메틸 또는 에틸인 경우에, R⁴는 H 또는 메틸이 아니다.

청구항 12

하기 반응식에 나타난 바와 같이, 4,6-디히드록시-5-니트로피리미딘을 아릴 술폰산 무수물, 아릴 술폰닐 클로라이드, 알킬 술폰산 무수물 또는 알킬 술폰닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 (XIV)의 화합물을 생성시키고, 생성된 화합물을 화학식 R³NH₂의 아민과 반응시켜 화학식 (XV)의 화합물을 생성시키고, 생성된 화합물을 화학식 ArNHR⁴의 아릴아민과 반응시켜 화학식 (XVI)의 화합물을 생성시킨 다음, 생성된 화합물을 환원제로 처리하여 화학식 (XVII)의 화합물을 제조하는 방법.



상기 식 중,

Ar은 각각 1 내지 5개의 R⁵기로 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴 또는 피라졸릴이고;

R은 아릴 또는 알킬 술폰산 무수물 또는 술폰닐 클로라이드의 탄화수소 잔기이고;

R^1 은 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, $-NR^9R^{10}$, NR^9COR^{10} , $-OR^{11}$, SH 또는 $-S(O)_nR^{12}$ 이고;

R^3 는 HO이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬이고;

R^4 는 H, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길 (여기서, C₁-C₄ 알킬, 알릴 또는 프로파르길은 C₃-C₆ 시클로알킬로 임의로 치환되고, C₁-C₄ 알킬은 $-OR^7$, $-S(O)_nR^{12}$ 또는 $-CO_2R^7$ 으로 임의로 치환됨)이고;

R^5 는 각각의 경우에 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, C₁-C₄ 할로알킬, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, $-CO(NOR^9)R^7$, CO_2R^7 또는 $-S(O)_nR^7$ (여기서, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬은 C₁-C₄ 알킬, $-NO_2$, 할로, $-CN$, $-NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, NR^8COR^7 , $NR^8CO_2R^7$, $-COR^7$, $-OR^7$, $-CONR^6R^7$, CO_2R^7 , $-CO(NOR^9)R^7$ 또는 $-S(O)_nR^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)이고;

R^6 및 R^7 는 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR^6R^7 은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R^8 은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R^9 및 R^{10} 은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R^{12} 는 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

R^{13} 은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이고;

알킬 술폰산 무수물 및 알킬 술폰닐 클로라이드 중 알킬은 1 내지 3개의 불소로 임의로 치환된 C₁-C₄ 분지쇄 또는 직쇄 알킬이고;

아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

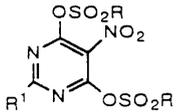
헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, $-OR^7$, SH, $-S(O)_nR^{13}$, $-COR^7$, $-CO_2R^7$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^8COR^7$, $-N(COR^7)_2$, $-NR^8CONR^6R^7$, $-NR^8CO_2R^{13}$, $-NR^6R^7$ 및 $-CONR^6R^7$ 으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 포화 또는 부분 포화된 헤테로아릴이고;

n은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

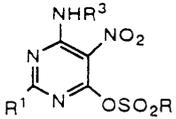
청구항 13

화학식 (XIV) 또는 (XV)의 화합물.

<화학식 XIV>



<화학식 XV>



상기 식 중,

R은 하기 정의되는 바와 같은 아릴이거나, 1 내지 3개의 불소로 임의로 치환된 C₁-C₄ 분지쇄 또는 직쇄 알킬이고;

R¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₄ 알키닐, 할로, CN, C₁-C₄ 할로알킬, -NR⁹R¹⁰, NR⁹COR¹⁰, -OR¹¹, SH 또는 -S(O)_nR¹²이고;

R³은 H이거나, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 (여기서, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환됨)로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬이고;

R⁶ 및 R⁷은 각각의 경우에 독립적으로 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이거나; NR^{6,7}은 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, N-메틸피페라진, 모르폴린 또는 티오모르폴린이고;

R⁸은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₄ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택되고;

R¹¹은 H, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R¹²은 C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

R¹³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, C₂-C₈ 알콕시알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₁₂ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₄ 알킬)-, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₄ 알킬)-이고;

아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

헤테로아릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 각각 임의로 치환된, 피리딜, 피리미디닐, 트리아지닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 인다졸릴이고;

헤테로시클릴은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 시아노, -OR⁷, SH, -S(O)_nR¹³, -COR⁷, -CO₂R⁷, -OC(O)R¹³, -NR⁸COR⁷, -N(COR⁷)₂, -NR⁸CONR^{6,7}, -NR⁸CO₂R¹³, -NR^{6,7} 및 -CONR^{6,7}으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된, 포화 또는 부분 포화된 헤테로아릴이고;

n 은 각각의 경우에 독립적으로 0, 1 또는 2이다.