



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월17일  
(11) 등록번호 10-0884025  
(24) 등록일자 2009년02월10일

- (51) Int. Cl.  
C07D 405/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2004-7005915  
(22) 출원일자 2004년04월21일  
심사청구일자 2007년04월04일  
번역문제출일자 2004년04월21일
- (65) 공개번호 10-2004-0053191  
(43) 공개일자 2004년06월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2002/010952  
국제출원일자 2002년10월22일  
(87) 국제공개번호 WO 2003/035639  
국제공개일자 2003년05월01일
- (30) 우선권주장  
JP-P-2001-00324018 2001년10월22일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02001062233 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키가이샤  
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자  
하라다히토시  
일본국이바라키켄우시쿠시가미카시와다2-24-27  
아사노오사무  
일본국이바라키켄우시쿠시가미카시와다3-69-21  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
유미특허법인

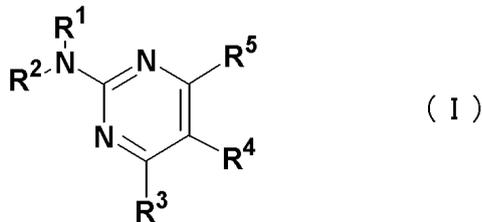
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김범수

(54) 피리미딘 화합물 및 그 의약 조성물

(57) 요약

본 발명은, 우수한 아데노신 수용체(A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 수용체)길항작용을 가지는 신규 피리미딘 화합물을 제공한다. 상세하게는, 하기 식으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물을 제공한다.



식 중에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고 ; R<sup>3</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고 ; R<sup>4</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기; R<sup>5</sup>는 치환기를 가지고

있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다.

(72) 발명자

**우에다 마사토**

일본국 이바라키켄쓰쿠마시이나리마에9-7-402

**미야자와 슈헤이**

일본국 이바라키켄모리야시마쓰가오카2-39-26

**고타케 요시히코**

일본국 이바라키켄쓰치우라시사쿠라가오카쵸39-13

**가바사와 야스히로**

일본국 군마켄세타군후지미무라이시이74-2

**야스다 마사히로**

일본국 이바라키켄쓰쿠마시마쓰시로4-21-2-2-401

**야스다 노부유키**

일본국 이바라키켄쓰치우라시히타나820-1

**이이다 다이ске**

일본국 이바라키켄쓰쿠마시아마쿠보2-23-5메존가쿠엔208

**나가카와 준이치**

일본국 이바라키켄쓰치우라시오토미나미1-22-8

**히로타 가즈오**

일본국 이바라키켄쓰치우라시오토미나미1-13-8

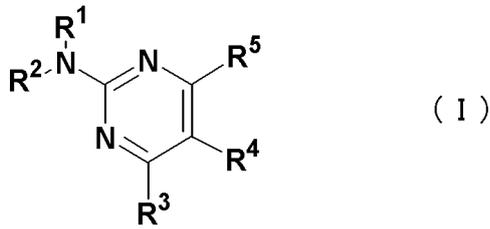
**나카가와 마코토**

일본국 이바라키켄쓰쿠마군야와라무라기누노다이6-18-2

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 식(I)으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염:



식 중에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 수소원자를 나타내고;

R<sup>3</sup>는 수소원자, 할로젠원자, C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환될 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기로 치환될 수도 있는 질소원자, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기로 치환될 수도 있는 산소원자를 나타내고 ;

R<sup>4</sup>는, 할로젠 원자, 수산기, 시아노기, 카르복실기, C<sub>1-6</sub> 알콕시기, C<sub>1-6</sub> 알콕시C<sub>1-6</sub> 알콕시기, C<sub>2-6</sub> 알콕시카르보닐기, C<sub>3-5</sub> 사이클로알킬기, 피롤릴기, 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 아릴기, 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 피리딜기, C<sub>6-14</sub> 아릴아미노기로 치환될 수도 있는 카르바모일기, C<sub>1-6</sub> 알킬아미노기, 및 C<sub>1-6</sub> 알킬카르바모일기로부터 선택되는 기로 치환될 수도 있는, C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>2-6</sub> 알케닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 티에닐기, C<sub>6-14</sub> 아릴기, 스티릴기, 카르복시피페리딘기, 또는 카르바모일기로 치환될 수도 있는, 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기를 나타내고;

R<sup>5</sup>는 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

R<sup>3</sup>가 수소 원자, 할로젠 원자 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

R<sup>3</sup>가 할로젠원자, C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환될 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환될 수도 있는 산소 원자인 화합물 또는 그 염.

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

제2항에 있어서,

$R^5$ 가 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 페닐기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 7**

제3항에 있어서,

$R^3$ 가 할로젠원자, 또는  $C_{1-6}$  알킬기이고;  $R^5$ 가 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

$R^3$ 가 수소원자, 할로젠원자,  $C_{1-6}$  알킬기,  $C_{1-6}$  알킬기로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 또는,  $C_{1-6}$  알킬기 또는  $C_{2-6}$  알케닐기로 치환될 수도 있는 산소 원자이고;

$R^5$ 가 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

제1항에 있어서,

$R^5$ 가 할로젠 원자로 치환될 수도 있는 페닐기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 18**

제1항에 있어서,

R<sup>5</sup>가 페닐기, 불소 원자로 치환된 페닐기, 티에닐기, 또는 푸릴기인 화합물 또는 그 염.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 파킨슨병 치료, 또는 항우울용 약제.

**청구항 29**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 배변촉진제.

**청구항 30**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 변비증의 치료, 예방 또는 개선용 약제.

**청구항 31**

제30항에 있어서,

변비증이 기능성 변비증인 것을 특징으로 하는 약제.

**청구항 32**

제30항에 있어서,

과민성 장 증후군, 과민성 장 증후군에 수반되는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 따르는 변비증, 선천성 소화관기능 이상에 수반되는 변비증 또는 장폐색에 수반되는 변비증의 치료, 예방 또는 개선용 약제.

**청구항 33**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 소화관 검사시 또는 수술 전후에 장관 내용물을 비우기 위해 이용되는 약제.

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증 또는 친식의 치료 또는 예방용 약제.

**청구항 36**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 혈당강하, 내당능장애 개선 또는 인슐린 감수성 증강용 약제.

**청구항 37**

제1항에 따른 화합물을 함유하고 있는, 강압, 이뇨, 골다공증 치료, 알츠하이머병 치료, 염증성장질환 치료 또는 클론병 치료용 약제.

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

- (1) 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (2) 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-에틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (3) 1-알릴-5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (4) 5-[2-아미노-4-(2-티에닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (5) 5-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (6) 5-(2-아미노-4-페닐-5-피리미디닐)-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (7) 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (8) 5-[2, 4-디아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논,
- (9) 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-플루오르에틸)-1,2-디하이드로-2-피리디논, 및
- (10) 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-메톡시에틸)-1,2-디하이드로-2-피리디논으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그 염.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은, 신규한 피리미딘 화합물, 그 제조법 및 그것으로 이루어지는 의약품 그 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 아데노신은, 생체 내의 에너지 레벨이나 cAMP 레벨의 조절, 칼륨·채널의 개폐, 칼슘이온의 세포내 유입 등, 여

러 가지 세포내 대사에 관여하는 중요한 조절인자로, G 단백질과 공역한 세포표면의 수용체와의 상호작용에 의해, 그 생리활성을 발현할 수 있다. 아데노신 수용체는, 당초, 아데닐레이트 시클라아제에의 관여에 기초하여 A<sub>1</sub> 수용체 및 A<sub>2</sub> 수용체의 2개로 분류되었고(J. Neurochem., 33, 999-1003, (1979)), 또 그 후, A<sub>2</sub> 수용체 애고니스트인 NECA와 CGS-21680에 대한 친화성의 고저에 따라 A<sub>2</sub> 수용체가 A<sub>2A</sub> 및 A<sub>2B</sub>의 2개로 분류되었다(Mol. Pharmacol., 29, 331-346, (1986); J. Neurochem., 55, 1763-1771, (1990)). 이렇게 해서, 현재까지 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>(A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>), A<sub>3</sub>의 4종의 서브타입이 동정되어 있다. A<sub>1</sub> 수용체는, Gi/o 패밀리의 단백질과 공역하는 단백질이다. 리간드의 결합에 의해, 아데닐레이트 시클라아제를 저해하여 cAMP 레벨을 억제하고, 또, 포스포리파아제 C(PLC)를 활성화하여 이노시톨-1, 4, 5-3인산(IP<sub>3</sub>)의 생산 및 세포내 칼슘이온 방출을 촉진한다. A<sub>3</sub> 수용체는, A<sub>1</sub> 수용체와 같이, cAMP 레벨을 억제하는 수용체이며, 또, PLC를 활성화하여 IP<sub>3</sub> 생산 및 칼슘이온 방출을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 이것에 대하여, A<sub>2A</sub> 및 A<sub>2B</sub> 수용체는, 아데닐레이트 시클라아제를 활성화하여, cAMP 레벨의 생산을 촉진하는 수용체이다. A<sub>2B</sub>에 관해서는, G<sub>q</sub>/G<sub>11</sub> 단백질을 통하여 PLC와 공역하거나, IP<sub>3</sub> 생산 및 칼슘이온의 세포내 유입을 촉진한다는 보고도 있다. (Clin. Invest., 96, 1979-1986(1995)). 각 서브타입은, 조직 내에서의 분포가 다르다; 즉, A<sub>1</sub> 수용체는 심장, 대동맥, 방광 등에, A<sub>2A</sub> 수용체는 안구, 골격근 등에, A<sub>3</sub> 수용체는 비장, 자궁, 전립선 등에 각각 비교적 많이 분포하고, 한편, A<sub>2B</sub> 수용체는 근위대장에 비교적 많고, 다음으로 안구, 폐, 자궁, 방광에 많은 것으로 보고되어 있다. (Br. J. Pharmacol., 118, 1461-1468(1996)). 아데노신 수용체 서브타입이 각각 고유의 기능을 발휘할 수 있는 것은, 조직사이에서의 분포의 차이 외에, 국소에서의 아데노신 농도의 차이 및 각 서브타입의 리간드에 대한 친화성의 차이로 인한 것으로 믿어진다. 혈소판 응집, 심박, 평활근 긴장, 염증, 신경전달물질의 방출, 신경전달, 호르몬의 방출, 세포분화, 세포성장, 세포사, DNA 생합성 등, 아데노신이 관여하는 생리기능은 대단히 다방면에 걸치며, 이로 인하여 종래부터, 아데노신과 중추신경질환, 심혈관질환, 염증성질환, 호흡기질환, 면역질환 등과의 관련이 시사되어, 이들 질환에 대한 아데노신 수용체의 애고니스트/엔타고니스트의 유용성이 기대되어 왔다. 종래부터, 아데노신 수용체, 특히 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항제는, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증, 천식의 치료제 또는 예방제로서의 유용성이 지적되어, 혈당강하제, 내당능장애 개선제, 인슐린 감수성 증강제, 강압제, 이뇨제, 항울제, 골다공증 치료약, 파킨슨병 치료약, 알츠하이머병 치료약, 염증성장질환 치료약, 클론병 치료약 등으로 유용한 것으로 기대되고 있다.

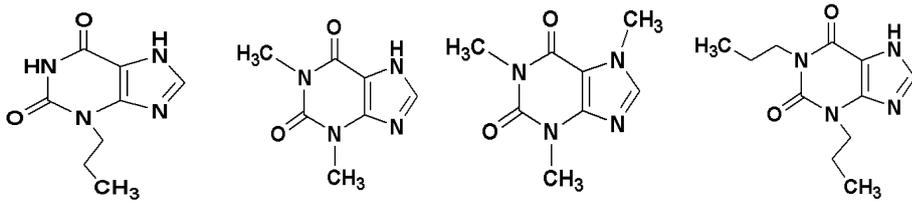
<3> 한편, 근래, 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체와 장관의 관련에 대해 중요한 보고가 이루어졌다. 예를 들면, 결장중주근 이완 작용은 A<sub>2</sub> 수용체를 통한다는 보고나(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359, 140-146(1999)), 모르모트 원위결장중주근의 수축에 대한 아데노신의 이완작용은 A<sub>1</sub> 수용체 및 중주근 자체에 존재하는 A<sub>2B</sub> 수용체를 통하는 것이라는 보고가 있다(Br. J. Pharmacol., 129, 871-876(2000)). 그리고, 최근에는, A<sub>2B</sub> 수용체와 변비 등의 소화기 질환과의 관계가 발견되어, 배변 촉진제 및 여러 가지 변비증의 치료·예방제로서 유용한 A<sub>2B</sub> 수용체 길항제에 관한 보고가 이루어졌다. (특원2000-126489호). A<sub>2B</sub> 수용체 길항제는, 설사를 발생하지 않고, 우수한 배변 촉진 효과를 가지기 때문에, 여러 가지 변비증의 치료·예방제로서 기대된다. 또, 과민성 장증후군, 이것에 따르는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 따르는 변비증의 치료·예방이나, 소화관 검사시 또는 수술 전후에 장관 내용물 비우기에도 유용할 것으로 기대되고 있다.

<4> 또한, 파킨슨병의 병태형성에는, 도파민 이외에, 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체를 통한 아데노신이 매우 밀접하게 관계되어 있는 것으로 중요한 보고가 이루어져 있다. 예를 들면, L-도파에 비선택적 아데노신 수용체 길항제로 알려진 테오필린을 병용하면 증상 개선효과가 높아진다고 하는 보고(J. Pharm. Pharmacol., 46, 515-517, (1994))나 선택적인 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 길항제가 여러 가지 파킨슨병 동물모델에 유효하다는 보고(특개1994-211856)가 있다. 파킨슨병은, 중뇌흑질 치밀층으로부터 선조체에 투사하는 도파민 작동성 뉴런세포의 변성·세포사에 기인하여 일어나며, 병의 진행은 저지할 수 없지만, 부족한 도파민을 보충하는 L-도파제제의 대증요법이 치료의 기본으로 되어있다. 그러나, L-도파제제는, 그 장기간 사용에 의해 효과가 감소하여, 불수의 운동이나 정신증상 등의 부작용이 출현하며, 충분한 치료효과가 얻어질 수 없는 것이 최대의 문제로 되어 있다. 뇌내아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체는, 선조체, nucleus accumbens, 후결절에 국한하여 분포하고 있는(Eur. J. Pharmacol., 168, 243-246(1989))것으로부터, 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체가 선조체에서의 운동기능제어에 중요한 역할을 하고 있는

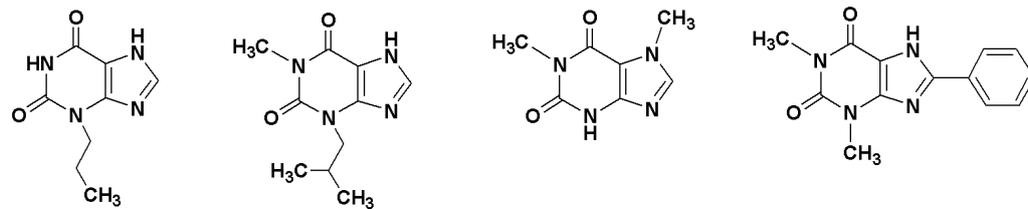
것으로 추측된다. 또한, 중뇌흑질 치밀층의 도파민 작동성 뉴런세포의 변성은 선조체의 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 결합능에 악영향을 미치지 않고, 또한 파킨슨병 환자와 정상인 사이에 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 총수에 차이는 인지되지 않는 것으로 보고되어 있다. (Neuroscience, 42, 697-706, 1991). 최근, 진행성 파킨슨병 환자에 대하여, 선택적 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 길항제가, L-도파제에 의한 운동 장애를 악화시키지 않고 운동기능을 개선하여, 안전성에 문제는 없었다는 보고가 이루어졌다(Neurology, 58(6, S)S21.001(2002.4)). 이상의 지견으로부터, 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 길항제가 파킨슨병 치료약으로서 유용한 것으로 기대된다.

<5> 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체에 대하여 길항작용을 가지는 화합물로는, 예를 들면 이하의 보고가 있다.

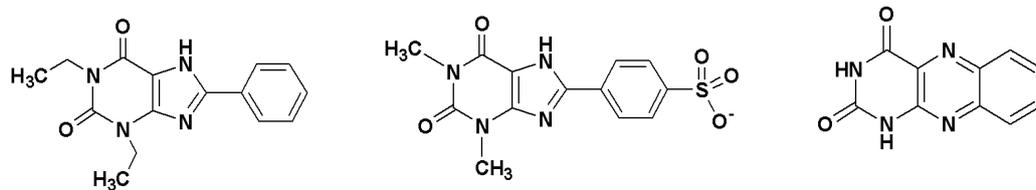
<6> [1] 식



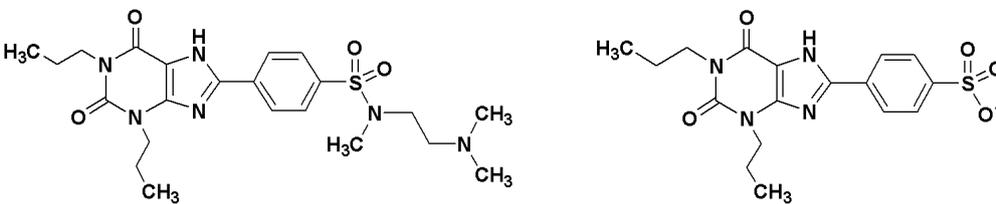
<7>  
 <8> 3-n-프로필크산틴      테오필린      카페인      1,3-디프로필크산틴



<9>  
 <10> 엔프로필린      1-메틸-3-이소부틸크산틴      파라크산틴      8-페닐테오필린

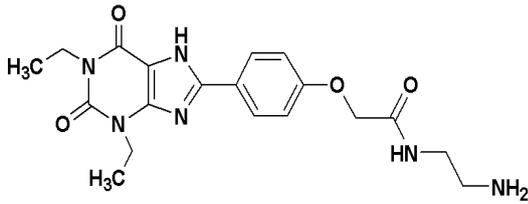


<11>  
 <12> 1,3-디에틸-8-페닐크산틴      1,3-디메틸-8-(p-설포닐)크산틴      알록사진



<13>  
 <14> 8-[4-[[메틸-(2-디메틸아미노에틸)-아미노]]-1,3-디프로필-8-(p-설포닐)크산틴

<15> 설포닐]페닐]-1,3-디프로필크산틴



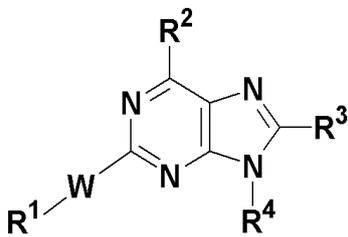
<16>

<17> 8-[4-[[[(2-아미노에틸

<18> 아미노카르보닐]메틸]옥시]페닐]-1,3-디프로필크산틴 2,4-디옥소벤조[g]프테리딘

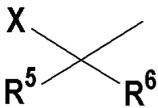
<19> 으로 나타내어지는 화합물.

<20> [2] 식



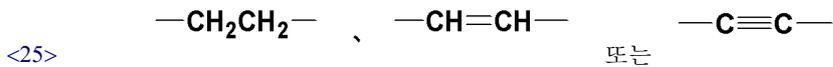
<21>

<22> [식 중에서, R<sup>1</sup>는(1) 식



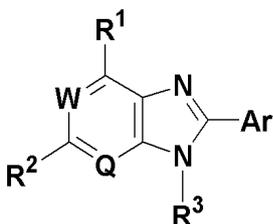
<23>

<24> (식 중에서, X는 수소원자, 수산기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알콕시기 등을 의미한다. R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 포화 또는 불포화의 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기 등을 의미한다.) 또는 (2) 치환기 및 헤테로원자를 가지고 있을 수도 있는 5 또는 6원식 방향환을 의미한다. W는, 식



<26> 를 의미한다. R<sup>2</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기 등으로 치환되어 있을 수도 있는 아미노기 등을 의미한다. R<sup>3</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기 등을 의미한다. R<sup>4</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기 등을 의미한다. ] 로 나타내어지는 푸린 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 수화물 (일본국 특개평11-263789호).

<27> [3] 식

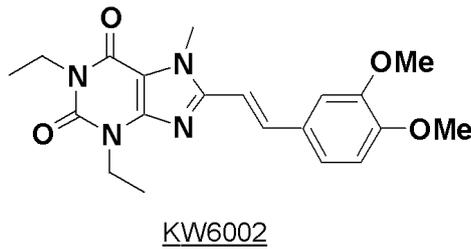


<28>

<29> [식 중에서, R<sup>1</sup>는 수소원자, 수산기, 할로젠원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub> 알킬기 등을 의미하고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬기 등으로 치환되어 있을 수도 있는 아미노기 등을 의미하고; R<sup>3</sup>는 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 알킬닐기 등을 의미하며; Ar는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기 등을 의미하고; Q 및 W는 동일 또는 다르고 N 또는 CH를 의미한다.] 로 나타내어지는 푸린 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 수화물(일본국 특개평11-188484호).

<30> [4] Drug Development Research, 48: 95-103(1999) 및 J. Med. Chem., 43: 1165-1172(2000)에 기재되어 있는 A<sub>2B</sub> 수용체 엔타고니스트.

<31> [5] 식



<32>  
<33> 로 나타내어지는 A<sub>2A</sub> 수용체 엔타고니스트(일본국 특개평6-211856호).

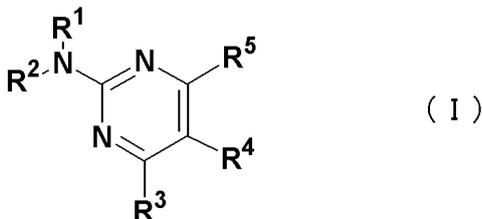
<34> 피리미딘 화합물로는, 예를 들면, W097/33883, W098/24782, W099/65897호 공보 등에, 5, 6-방향족치환피리미딘 화합물류에 관한 보고가 있는 것에 지나지 않는다. 그러나, 이들 화합물과 아데노신 수용체의 관련에 대한 기재나 시사는 없고, 전혀 알려져 있지 않다.

<35> 상기한 바와 같이, 아데노신 수용체 길항작용을 가지는 화합물, 특히 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항작용을 가지는 화합물, 즉, 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체 길항작용을 가지는 화합물은, 의약으로서 우수한 작용을 발휘할 수 있을 것으로 기대되고 있고, 그 제공이 갈망되고 있다. 그러나, 아데노신 수용체에 대하여 우수한 길항작용을 나타내고, 또한, 의약으로서도 유효하게 작용하는 화합물은 아직 발견되지 않고 있다. 따라서, 본 발명의 목적은, 아데노신 수용체(A<sub>2A</sub> 수용체, A<sub>2B</sub> 수용체)가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용한 상기 수용체 저해 화합물을 탐색하여 발견하는 것에 있다.

**발명의 상세한 설명**

<36> 발명의 개시

<37> 본 발명자들은, 상기 사정을 감안하여, 정력적으로 연구를 거듭한 결과, 식

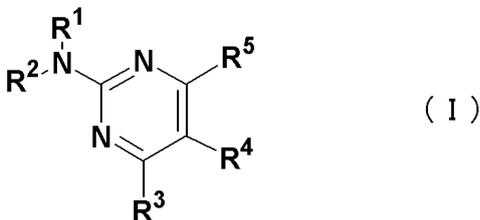


<38>  
<39> [식 중에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환

기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고 ; R<sup>3</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고 ; R<sup>4</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기; R<sup>5</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다] 로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물을 합성하는 것에 처음으로 성공하여, 예상외로, 상기 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물이 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 즉, 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체에 대하여 우수한 길항작용을 가지는 것을 발견했다. 그리고, 예의 검토의 결과, 상기 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물이, 아데노신 수용체, 특히 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 즉, 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체가 관여하는 질환에 현저한 약효를 가지는 것을 발견했다. 여러 가지 변비증(변비증, 과민성 장 증후군, 과민성 장 증후군에 따르는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 따르는 변비증, 선천성 소화관기능 이상에 수반하는 변비증, 장폐쇄에 따르는 변비증)의 예방·치료에 유용하며, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증, 천식 등의 치료제, 예방제 또는 개선제, 혈당강하제, 내당능장애 개선제, 인슐린 감수성 증강제, 강압제, 이뇨제, 항울제, 골다공증 치료약, 파킨슨병 치료약, 알츠하이머병 치료약, 염증성장질환 치료약, 클론병 치료약 등으로도 유용하다는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

<40> 즉, 본 발명은,

<41> (1) 식

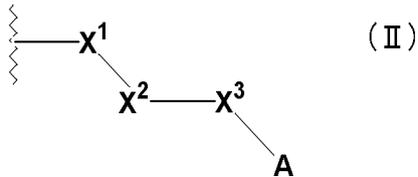


<42>

<43> [식 중에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고 ; R<sup>3</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고 ; R<sup>4</sup>는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기; R<sup>5</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원

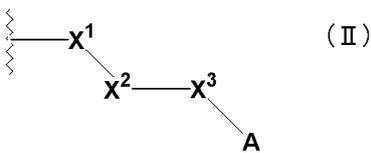
방향족 복소환식기를 나타낸다] 로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

- <44> (2)  $R^1$  및  $R^2$ 는, 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬설폰닐기이며 단, 식



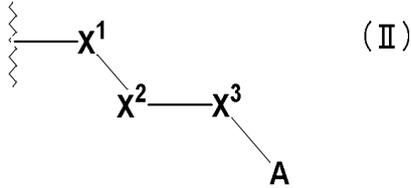
- <45> [식 중에서, A는 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고 ;  $X_1$  및  $X^2$ 는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타내고 ;  $X^3$ 는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타낸다] 로 나타내어지는 기를 제외한다);  $R^3$ 가 시아노기이며;  $R^4$ 가 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있고 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기인 (1) 기체의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

- <47> (3)  $R^1$  및  $R^2$ 가, 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬설폰닐기이며(단, 식



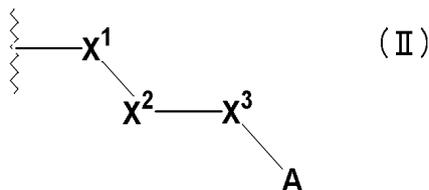
- <48> [식 중에서, A는 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고 ;  $X^1$  및  $X^2$ 는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타내고 ;  $X^3$ 는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타낸다] 로 나타내어지는 기를 제외한다);  $R^3$ 가 할로겐원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자이며;  $R^4$ 가 각각 1 내지 2의 치환기를 가지고 있을 수도 있는 4-피리딜기, 4-피리미디닐기, 4-퀴나졸리닐기, 4-퀴놀릴기, 또는 6-이소퀴놀리닐기인 (1)기체의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<50> (4)  $R^1$  및  $R^2$ 가, 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬설폰닐기이며(단, 식

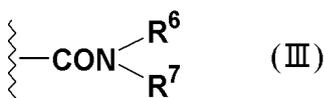


<51> [식 중에서, A는 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고 ;  $X^1$  및  $X^2$ 는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타내고 ;  $X^3$ 는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타낸다] 로 나타내어지는 기를 제외한다);  $R^4$ 가 치환기를 가지고 있을 수도 있고 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기인(단, 상기 식(II)으로 나타내어지는 기를 제외한다) (1) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<53> (5)  $R^1$  및  $R^2$ 가, 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬설폰닐기이며(단, 식



<54> [식 중에서, A는 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고 ;  $X^1$  및  $X^2$ 는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타내고 ;  $X^3$ 는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타낸다] 로 나타내어지는 기를 제외한다);  $R^4$ 가 각각 시아노기 및/또는 식



<56> ...  
 <57> [식 중에서,  $R^6$  및  $R^7$ 는 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를

가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다.] 로 나타내어지는 카르바모일기를 치환기로서 최소한 하나 포함하는 1 내지 2의 치환기를 가지고 있을 수도 있는 4-피리딜기, 4-피리미디닐기, 4-퀴나졸리닐기, 4-퀴놀릴기, 또는 6-이소퀴놀리닐기인 (1) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

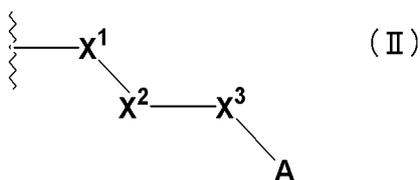
<58> (6) R<sup>4</sup>이 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있고 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기이며; R<sup>5</sup>가 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 (2)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<59> (7) R<sup>3</sup>이 할로젠원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자이며; R<sup>5</sup>가 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 (3) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<60> (8) R<sup>3</sup>이 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자이며; R<sup>5</sup>가 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 (4) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

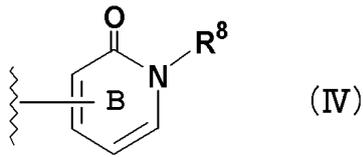
<61> (9) R<sup>3</sup>이 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자이며; R<sup>5</sup>가 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기인 (5) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<62> (10) R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>2</sup>가, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기인(단, 식



<63> [식 중에서, A는 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고 ; X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타내도 ; X<sup>3</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 탄소원자를 나타낸다] 로 나타내어지는 기를 제외한다) (1) 내지(9)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<65> (11) R<sup>4</sup>이 식



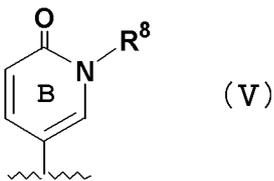
<66>

<67> [식 중에서, R<sup>8</sup>는 하기 치환기군 a 에서 선택되는 기를 나타내고, B 환은 하기 치환기군 a 에서 선택되는 1 내지 4 개의 기로 치환되어 있을 수도 있다.

<68> <치환기군 a> 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 니트로기, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알콕시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐옥시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐옥시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐티오기, C<sub>2-7</sub> 지방족아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 카르바모일기, 아릴아실기, 헤테로아릴아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설피닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설피닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬설피닐기, 포르밀기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 지방족 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 및, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기로 이루어지는 군. ] 으로 나타내어지는 기인 (1) (4) 또는 (8)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

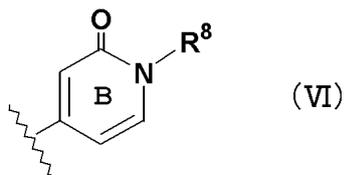
<69> (12) R<sup>3</sup>이, 수소원자, 할로겐원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 아미노기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자인 (11)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<70> (13) R<sup>4</sup>이 식



<71>

<72> 또는 식



<73>

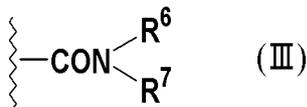
<74> [식(V) 및(VI)중, R<sup>8</sup>는 하기 치환기군 a 에서 선택되는 기를 나타내고, B 환은 하기 치환기군 a 에서 선택되는 1 내지 4 개의 기로 치환되어 있을 수도 있다.

<75> <치환기군 a> 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 니트로기, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알콕시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐옥시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐옥시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐티오기, C<sub>2-7</sub> 지방족아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 카르바모일기, 아릴아실기, 헤테로아릴아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐설포닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설피닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설피닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐설피닐기, 포르밀기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 및, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기로 이루어지는 군] 으로 나타내어지는 (11) 또는 (12)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<76> (14) R<sup>4</sup>이 1 내지 2의 치환기를 가지고 있을 수도 있는 4-피리딜기인 (1) (3) 또는 (7)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<77> (15) R<sup>3</sup>이 할로겐원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자인 (14) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<78> (16) R<sup>4</sup>이 시아노기 및/또는 식



<79> [식 중에서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다] 로 나타내어지는 카르바모일기를 치환기로서 최소한 하나 포함하는 1 내지 2의 치환기를 가지고 있을 수도 있는 4-피리딜기인 (14) 또는 (15)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<81> (17) R<sup>5</sup>이 치환기를 가지고 있을 수도 있는 페닐기 및 나프틸기인 (1) 내지 (5) 기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<82> (18)R<sup>5</sup>이 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 티아졸릴기, 푸릴기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 프탈라지닐기, 나프틸리디닐기, 인돌릴기 또는 이소인돌릴기인 상기 (1) 내지(16)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물;

<83> (19) 상기 (1) 내지(18)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물을 함유하여 이루어지는 의약 조성물;

<84> (20) 아데노신 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인 (19)기재의 조성물; (21)아데노신 A<sub>2</sub> 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인(19)기재의 조성물; (22) 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인(19)기재의 조성물; (23) 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제인 (19)기재

의 조성물; (24) 아데노신 수용체 길항제인(19)기재의 조성물; (25)아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항제인(19)기재의 조성물; (26)아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 길항제인(19)기재의 조성물; (27)아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체 길항제인(19)기재의 조성물; (28) 파킨슨병 치료약, 항울제인(19)~(22) 및 (24)~(26)중 어느 하나에 기재된 조성물; (29) 배변 촉진제인(19)~(21), (23)~(25), 및 (27)중 어느 하나에 기재된 조성물; (30) 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 (19)~(21), (23)~(25), 및 (27)중 어느 하나에 기재된 조성물; (31) 변비증이 기능성 변비증인 (30)기재의 조성물; (32) 과민성 장 증후군, 과민성 장 증후군에 수반되는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 수반되는 변비증, 선천성 소화관기능 이상에 수반되는 변비증 또는 장폐쇄에 수반되는 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 (30)기재의 조성물; (33) 소화관 검사시 또는 수술 전후에 장관 내용물을 비우기 위해 이용되는 (19)기재의 조성물; (34) 배변 촉진제의 제조를 위한 (1)~(18)기재의 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물의 사용; (35) 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증 또는 천식의 치료제 또는 예방제인 (19)기재의 조성물; (36)혈당강하제, 내당능장애 개선제 또는 인슐린 감수성 증강제인 (19)기재의 조성물; (37) 강압제, 이뇨제, 골다공증 치료약, 알츠하이머병 치료약, 염증성장질환 치료약 또는 클론병 치료약인 (19)기재의 조성물, 등에 관한 것이다.

- <85> 이하에, 본원 명세서에 있어서 기재하는 기호, 용어 등의 의미를 설명하여, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- <86> 본원 명세서에서의 「길항제」란, 아데노신 수용체, 바람직하게는 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 즉, 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체에 친화성을 가지고, 또한, 상기 수용체를 불활성화하는 제제를 나타낸다.
- <87> 본원 명세서에서의 「아데노신 수용체가 관여하는 질환」이란, 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체, A<sub>2A</sub> 수용체, A<sub>2B</sub> 수용체 또는 A<sub>3</sub> 수용체가 관여하는 질환을 의미하며, 예를 들면 각종 변비증(기능성 변비증, 과민성 장 증후군, 과민성 장 증후군에 수반되는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 수반되는 변비증, 선천성 소화관기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐쇄에 수반되는 변비증 등), 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증, 천식 등이거나, 혈당강하제, 내당능장애 개선제, 인슐린 감수성 증강제, 강압제, 이뇨제, 항울제, 골다공증 치료약, 파킨슨병 치료약, 알츠하이머병 치료약, 염증성장질환 치료약, 클론병 치료약이 유효한 질환 등을 들 수 있다.
- <88> 본 발명은, 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물, 그 염 또는 그들의 용매화물의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써, 아데노신 수용체가 관여하는 질환을 치료 또는 예방하는 방법, 배변을 촉진하는 방법을 제공한다.
- <89> 본 발명은 또, 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물, 그 염 또는 그들의 용매화물을, 아데노신 수용체가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제의 제조 또는 배변 촉진제의 제조를 위해 사용하는 용도를 제공한다.
- <90> 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물, 그 염 또는 그들의 용매화물은, 배변 촉진제로서도 유용하며, 소화관 검사시 또는 수술 전후에 장관 내용물을 비우기 위해서도 이용된다.
- <91> 본원 명세서에서 「 및/또는」이란 어구는, 「 및」의 경우와 「 또는」의 경우의 양자를 포함하는 의미로 사용된다.
- <92> 본원 명세서 중에서, 화합물의 구조식이 편의상 일정한 이성체를 나타내는 경우가 있지만, 본 발명에는 화합물의 구조상 생기는 모든 기하이성체, 부제탄소에 기초하는 광학이성체, 회전이성체, 입체이성체, 호변이성체 등의 이성체 및 이성체 혼합물을 포함하여, 편의상의 식의 기재에 한정되는 것이 아니라, 어느 한쪽의 이성체라도 혼합물이라도 된다. 따라서, 본 발명 화합물에는, 분자 내에 부제탄소원자를 가지는 광학활성체 및 라세미체가 존재할 수 있지만, 본 발명에서는 한정되지 않고, 모두 포함된다. 또, 결정다형이 존재하는 것도 있지만 마찬가지로 한정되지 않고, 어느 하나의 결정형이 단일이더라도 또는 결정형 혼합물이라도 된다. 본 발명에 따른 화합물(I) 또는 그 염은, 무용매 화합물이더라도 용매화물이더라도 되고, 모두 본원 명세서의 특허청구의 범위에 포함된다. 본 발명에 따른 화합물(I)이 생체내에서 분해되어 생기는 대사물, 및, 본 발명에 따른 화합물(I) 또는 그 염의 프로드러그도 본원 명세서의 특허청구의 범위에 포함된다.
- <93> 본원 명세서에서 「할로겐 원자」로는, 예를 들면 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 등의 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 불소원자, 염소원자, 브롬원자이다.
- <94> 본원명세서에서 「C<sub>1-6</sub> 알킬기」란, 탄소수가 1 내지 6 개의 알킬기를 나타내고, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 1, 1-디메틸프로필기, 1, 2-디메틸프로필기, 2, 2-디메틸프로필기, 1-에틸프로필기, 2-에틸프로필기, n-헥실기, 1-메틸-2-에틸프로필기,

1-에틸-2-메틸프로필기, 1, 1, 2-트리메틸프로필기, 1-프로필프로필기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1, 1-디메틸부틸기, 1, 2-디메틸부틸기, 2, 2-디메틸부틸기, 1, 3-디메틸부틸기, 2, 3-디메틸부틸기, 2-에틸부틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기 등의 직쇄 또는 분기상 알킬기를 들 수 있다.

<95> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알케닐기」란, 탄소수 2 내지 6 개의 알케닐기를 나타내고, 바람직한 기로서 예를 들면 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 2-메틸-1-프로페닐기, 3-메틸-1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 3-메틸-2-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1, 3-헥산디에닐기, 1, 6-헥산디에닐기, 등을 들 수 있다.

<96> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알킬닐기」란, 탄소수가 2 내지 6 개의 알킬닐기를 나타내고, 바람직한 기로서 예를 들면 에틸닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 3-메틸-1-프로피닐기, 1-에틸닐-2프로피닐기, 2-메틸-3-프로피닐기, 1-펜틸닐기, 1-헥시닐기, 1, 3-헥산디인일기, 1, 6-헥산디인일기, 등을 들 수 있다.

<97> 본원명세서에서 「C<sub>1-6</sub> 알콕시기」란, 탄소수 1 내지 6 개의 알콕시기를 나타내고, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, iso-프로폭시기, sec-프로폭시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜틸옥시기, iso-펜틸옥시기, sec-펜틸옥시기, n-헥소옥시기, iso-헥소옥시기, 1, 1-디메틸프로필옥시기, 1, 2-디메틸프로폭시기, 2, 2-디메틸프로필옥시기, 2-에틸프로폭시기, 1-메틸-2-에틸프로폭시기, 1-에틸-2-메틸프로폭시기, 1, 1, 2-트리메틸프로폭시기, 1, 1-디메틸부톡시기, 1, 2-디메틸부톡시기, 2, 2-디메틸부톡시기, 2, 3-디메틸부틸옥시기, 2-에틸부톡시기, 1, 3-디메틸부톡시기, 2-메틸펜톡시기, 3-메틸펜톡시기, 헥실옥시기, 등을 들 수 있다.

<98> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알케닐옥시기」란, 탄소수 2 내지 6의 알케닐옥시기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 비닐옥시기, 알릴옥시기, 1-프로페닐옥시기, 2-프로페닐옥시기, 이소프로페닐옥시기, 2-메틸-1-프로페닐옥시기, 3-메틸-1-프로페닐옥시기, 2-메틸-2-프로페닐옥시기, 3-메틸-2-프로페닐옥시기, 1-부테닐옥시기, 2-부테닐옥시기, 3-부테닐옥시기, 1-펜테닐옥시기, 1-헥세닐옥시기, 1, 3-헥산디에닐옥시기, 1, 6-헥산디에닐옥시기, 등을 들 수 있다.

<99> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알킬닐옥시기」란, 탄소수 2 내지 6의 알킬닐옥시기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 에틸닐옥시기, 1-프로피닐옥시기, 2-프로피닐옥시기, 1-부티닐옥시기, 2-부티닐옥시기, 3-부티닐옥시기, 3-메틸-1-프로피닐옥시기, 1-에틸닐-2프로피닐옥시기, 2-메틸-3-프로피닐옥시기, 1-펜틸닐옥시기, 1-헥시닐옥시기, 1, 3-헥산디인일옥시기, 1, 6-헥산디인일옥시기, 등을 들 수 있다.

<100> 본원명세서에 있어서 이용하는 「C<sub>1-6</sub> 알킬티오기」란, 탄소수 1 내지 6 개의 알콕시기를 나타내고, 예를 들면 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, iso-프로필티오기, sec-프로필티오기, n-부틸티오기, iso-부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, n-펜틸티오기, iso-펜틸티오기, sec-펜틸티오기, n-헥실티오기, iso-헥실티오기, 1, 1-디메틸프로필티오기, 1, 2-디메틸프로필티오기, 2, 2-디메틸프로필티오기, 2-에틸프로필티오기, 1-메틸-2-에틸프로필티오기, 1-에틸-2-메틸프로필티오기, 1, 1, 2-트리메틸프로필티오기, 1, 1-디메틸부틸티오기, 1, 2-디메틸부틸티오기, 2, 2-디메틸부틸티오기, 2, 3-디메틸부틸티오기, 1, 3-디메틸부틸티오기, 2-에틸부틸티오기, 2-메틸펜틸티오기, 3-메틸펜틸티오기, 등을 들 수 있다.

<101> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기」란, 탄소수 2 내지 6의 알케닐티오기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 비닐티오기, 알릴티오기, 1-프로페닐티오기, 2-프로페닐티오기, 이소프로페닐티오기, 2-메틸-1-프로페닐티오기, 3-메틸-1-프로페닐티오기, 2-메틸-2-프로페닐티오기, 3-메틸-2-프로페닐티오기, 1-부테닐티오기, 2-부테닐티오기, 3-부테닐티오기, 1-펜테닐티오기, 1-헥세닐티오기, 1, 3-헥산디에닐티오기, 1, 6-헥산디에닐티오기, 등을 들 수 있다.

<102> 본원명세서에서 「C<sub>2-6</sub> 알킬닐티오기」란, 탄소수 2 내지 6의 알킬닐티오기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 에틸닐티오기, 1-프로피닐티오기, 2-프로피닐티오기, 1-부티닐티오기, 2-부티닐티오기, 3-부티닐티오기, 3-메틸-1-프로피닐티오기, 1-에틸닐-2프로피닐티오기, 2-메틸-3-프로피닐티오기, 1-펜틸닐티오기, 1-헥시닐티오기, 1, 3-헥산디인일티오기, 1, 6-헥산디인일티오기, 등을 들 수 있다.

<103> 본원명세서에서 「C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기」란, 3 내지 8개의 탄소원자로 구성된 사이클로알킬기를 나타내고, 예를 들면 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기,

등을 들 수 있다.

<104> 본원명세서에서 「C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기」란, 3 내지 8개의 탄소원자로 구성된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기를 나타내고, 예를 들면 사이클로프로펜-1-일, 사이클로프로펜-3-일, 사이클로부텐-1-일, 사이클로부텐-3-일, 1, 3-사이클로부타디엔-1-일, 사이클로펜텐-1-일, 사이클로펜텐-3-일, 사이클로펜텐-4-일, 1,3-시클로 펜타디엔-1-일, 1,3-시클로 펜타디엔-2-일, 1,3-시클로 펜타디엔-5-일, 사이클로헥센-1-일, 사이클로헥센-3-일, 사이클로헥센-4-일, 1,3-사이클로헥사디엔-1-일, 1,3-사이클로헥사디엔-2-일, 1,3-사이클로헥사디엔-5-일, 1,4-사이클로헥사디엔-3-일, 1,4-사이클로헥사디엔-1-일, 사이클로헵텐-1-일, 사이클로헵텐-3-일, 사이클로헵텐-4-일, 사이클로헵텐-5-일, 1,3-사이클로헵텐-2-일, 1,3-사이클로헵텐-1-일, 1,3-사이클로헵타디엔-5-일, 1,3-사이클로헵타디엔-6-일, 1,4-사이클로헵타디엔-3-일, 1,4-사이클로헵타디엔-2-일, 1,4-사이클로헵타디엔-1-일, 1,4-사이클로헵타디엔-6-일, 1,3, 5-사이클로헵타트리엔-3-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-2-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-1-일, 1,3,5-사이클로헵타트리엔-7-일, 사이클로옥텐-1-일, 사이클로옥텐-3-일, 사이클로옥텐-4-일, 사이클로옥텐-5-일, 1,3-사이클로옥타디엔-2-일, 1,3-사이클로옥타디엔-1-일, 1,3-사이클로옥타디엔-5-일, 1,3-사이클로옥타디엔-6-일, 1,4-사이클로옥타디엔-3-일, 1,4-사이클로옥타디엔-2-일, 1,4-사이클로옥타디엔-1-일, 1,4-사이클로옥타디엔-6-일, 1,4-사이클로옥타디엔-7-일, 1,5-사이클로옥타디엔-3-일, 1,5-사이클로옥타디엔-2-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-3-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-2-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-1-일, 1,3,5-사이클로옥타트리엔-7-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-2-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-1-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-5-일, 1,3,6-사이클로옥타트리엔-6-일기, 등을 들 수 있다.

<105> 본원명세서에서 「5 내지 14원 비방향족 복소환식기」란, 질소원자, 황원자 및 산소원자로 이루어지는 군에서 선택되는 복소원자를 1개 이상 포함하여 이루어지는 단환식, 2환식 또는 3환식의 5 내지 14원 비방향족 복소환식기를 말한다. 상기 기에 대한 구체적인 예를 들면, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라디닐기, 피라졸리닐기, 모르폴릴기, 테트라하이드로푸릴기, 테트라하이드로피라닐기, 디하이드로푸릴기, 디하이드로피라닐기, 이미다졸리닐기, 옥사졸리닐기, 등을 들 수 있다. 또, 상기 비방향족 복소환식기에는, 피리돈 환으로부터 유도되는 기나, 비방향족성의 축합환(예를 들면 프탈이미드환, 숙신이미드환, 등으로부터 유도되는 기)도 포함된다.

<106> 본원명세서에서 「C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기」 및 「아릴」이란, 6 내지 14 개의 탄소원자로 구성된 방향족 탄화수소환식기를 의미하며, 단환식기, 및, 2환식기, 3환식기 등의 축합환도 포함된다. 상기 기에 대한 구체적인 예를 들면, 페닐기, 인데닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 아즈레닐기, 헵타레닐기, 비페닐기, 인다세닐기, 아세나프틸기, 플루오레닐기, 페날레닐기, 페난트레닐기, 안트라세닐기, 사이클로펜타사이클로옥테닐기, 벤조사이클로옥테닐기, 등을 들 수 있다.

<107> 본원명세서에서의 「5 내지 14원 방향족 복소환식기」 및 「헤테로아릴」이란, 질소원자, 황원자 및 산소원자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 복소원자를 1개 이상 포함하여 이루어지는 단환식, 2환식 또는 3환식의 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 말한다. 상기 기에 대한 구체적인 예를 들면, 1) 예를 들면 질소함유 방향족 복소환식기로는 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리지닐기, 푸리닐기, 인다졸릴기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴놀리질기, 프탈라질기, 나프틸리디닐기, 퀴녹살릴기, 퀴나졸리닐기, 신놀리닐기, 프테리디닐기, 이미다조트리아지닐기, 피라지노피리다지닐기, 아크리딘닐기, 페난트리디닐기, 카르바졸릴기, 카르바졸리닐기, 페리미디닐기, 페난트롤리닐기, 페나시닐기, 이미다조피리디닐기, 이미다조피리미디닐기, 피라졸로피리디닐기, 피라졸로피리디닐기, 등 ; 2) 황 함유방향족 복소환식기로는 티에닐기, 벤조티에닐기, 등 ; 3) 산소함유 방향족 복소환식기로는 푸릴기, 피라닐기, 사이클로펜타피라닐기, 벤조푸릴기, 이소벤조푸릴기, 등 ; 4) 2개 이상의 이종복소원자를 포함하여 이루어지는 방향족 복소환식기로는 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤즈티아디아졸릴기, 페노티아지닐기, 이속사졸릴기, 푸라자닐기, 페녹사지닐기, 옥사졸릴기, 이속사조일기, 벤조옥사졸릴기, 옥사디아졸릴기, 피라졸로옥사졸릴기, 이미다조티아졸릴기, 티에노푸라닐기, 푸로피롤릴기, 피리독사지닐기, 등을 들 수 있다.

<108> 본원명세서에서 「C<sub>2-7</sub> 지방족아실기」란, C<sub>2-7</sub> 지방족 카르복실산의 카르복시기로부터 OH 기를 제외한 원자단을 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 아세틸기, 프로피오닐기, 부티로일기, 등을 들 수 있다.

<109> 본원명세서에서 「아릴아실기」란, C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기로 치환된 카르보닐기를 나타내고, 「헤테로아릴아실기」란, 5 내지 14원 방향족 복소환식기로 치환된 카르보닐기를 나타낸다. 상기 「C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기」 및 「5 내지 14원 방향족 복소환식기」는, 각각 상기 정의와 동일한 의미이다.

<110> 본원 명세서에서 「C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기」, 「C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰닐기」 및 「C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰닐기」에서의 바람직한 예를 들면, 메틸설폰닐기, 에틸설폰닐기, n-프로필설폰닐기, iso-프로필설폰닐기, n-부틸설폰닐기, tert-부틸설폰닐기, 비닐설폰닐기, 알릴설폰닐기, iso-프로페닐설폰닐기, iso-펜테닐설폰닐기, 에티닐설폰닐기, 등을 들 수 있다. 본원 명세서에서 「C<sub>1-6</sub> 알킬설폰피닐기」, 「C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰피닐기」 및 「C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰피닐기」에서의 바람직한 예를 들면, 메틸설폰피닐기, 에틸설폰피닐기, n-프로필설폰피닐기, iso-프로필설폰피닐기, n-부틸설폰피닐기, tert-부틸설폰피닐기, 비닐설폰피닐기, 알릴설폰피닐기, iso-프로페닐설폰피닐기, iso-펜테닐설폰피닐기, 에티닐설폰피닐기, 등을 들 수 있다.

<111> 본원 명세서에서 「치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기」에서의 상기 「치환기」로는, 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>2-6</sub> 알케닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐기, C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰닐기, C<sub>1-6</sub> 알킬카르보닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐카르보닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐카르보닐기, 등 에서 선택되는 1 또는 2개의 기를 들 수 있으며, 상기 치환기가 결합하여 함께 3 내지 8원질소 함유환을 형성하고 있을 수도 있다. 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>2-6</sub> 알케닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐기, C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰닐기, C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰닐기, C<sub>1-6</sub> 알킬카르보닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐카르보닐기 및 C<sub>2-6</sub> 알키닐카르보닐기의 「치환기」에서의 바람직한 예로서는, 수산기, 할로젠원자, 니트릴기, C<sub>1-6</sub> 알콕시기, C<sub>1-6</sub> 알킬티오기, 등을 들 수 있다. 상기 「치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기」에서의 특히 바람직한 예를 구체적으로 들면, 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, iso-프로필아미노기, n-부틸아미노기, iso-부틸아미노기, tert-부틸아미노기, n-펜틸아미노기, iso-펜틸아미노기, 네오펜틸아미노기, n-헥실아미노기, 1-메틸프로필아미노기, 1,2-디메틸프로필아미노기, 2-에틸프로필아미노기, 1-메틸-2-에틸프로필아미노기, 1-에틸-2-메틸프로필아미노기, 1,1,2-트리메틸프로필아미노기, 1-메틸부틸아미노기, 2-메틸부틸아미노기, 1,1-디메틸부틸아미노기, 2,2-디메틸부틸아미노기, 2-에틸부틸아미노기, 1,3-디메틸부틸아미노기, 2-메틸펜틸아미노기, 3-메틸펜틸아미노기, N, N-디메틸아미노기, N, N-디에틸아미노기, N, N-디(n-프로필)아미노기, N, N-디(iso-프로필)아미노기, N, N-디(n-부틸)아미노기, N, N-디(iso-부틸)아미노기, N, N-디(tert-부틸)아미노기, N, N-디(n-펜틸)아미노기, N, N-디(iso-펜틸)아미노기, N, N-디(네오펜틸)아미노기, N, N-디(n-헥실)아미노기, N, N-디(1-메틸프로필)아미노기, N, N-디(1, 2-디메틸프로필)아미노기, N-메틸-N-에틸아미노기, N-에틸-N-(n-프로필)아미노기, N-메틸-N-(i-프로필)아미노기, 비닐아미노기, 알릴아미노기, (1-프로페닐)아미노기, 이소프로페닐아미노기, (1-부텐-1-일)아미노기, (1-부텐-2-일)아미노기, (1-부텐-3-일)아미노기, (2-부텐-1-일)아미노기, (2-부텐-2-일)아미노기, N, N-디비닐아미노기, N, N-디알릴아미노기, N, N-디(1-프로페닐)아미노기, N, N-이소프로페닐아미노기, N-비닐 N-알릴아미노기, 에티닐아미노기, 1-프로피닐아미노기, 2-프로피닐아미노기, 부티닐아미노기, 펜티닐아미노기, 헥시닐아미노기, N, N-디에티닐아미노기, N, N-(1-프로피닐)아미노기, N, N-(2-프로피닐)아미노기, N, N-디부티닐아미노기, N, N-디펜티닐아미노기, N, N-디헥시닐아미노기, 하이드록시메틸아미노기, 1-하이드록시에틸아미노기, 2-하이드록시에틸아미노기, 3-하이드록시-n-프로필기, 메틸설폰닐아미노기, 에틸설폰닐아미노기, n-프로필설폰닐아미노기, iso-프로필설폰닐아미노기, n-부틸설폰닐아미노기, tert-부틸설폰닐아미노기, 비닐설폰닐아미노기, 알릴설폰닐아미노기, iso-프로페닐설폰닐아미노기, iso-펜테닐설폰닐아미노기, 에티닐설폰닐아미노기, 메틸카보닐아미노기, 에틸카보닐아미노기, n-프로필카보닐아미노기, iso-프로필카보닐아미노기, n-부틸카보닐아미노기, tert-부틸카보닐아미노기, 비닐카보닐아미노기, 알릴카보닐아미노기, iso-프로페닐카보닐아미노기, iso-펜테닐카보닐아미노기, 에티닐카보닐아미노기, 등을 들 수 있다.

<112> 본원명세서에서 「치환기를 가지고 있을 수도 있다」에서의 상기 「치환기」로는, 할로젠 원자(예를 들면 플루오르원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 등), 수산기, 니트로기, 시아노기, C<sub>1-6</sub> 알킬기(예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, 1, 1-디메틸프로필기, 1,2-디메틸프로필기, 2,2-디메틸프로필기, 1-에틸프로필기, 2-에틸프로필기, n-헥실기, 1-메틸-2-에틸프로필기, 등), C<sub>2-6</sub> 알케닐기(예를 들면 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 2-프로페닐기, 이소프로페닐기, 2-메틸-1-프로페닐기, 3-메틸-1-프로페닐기, 2-메틸-2-프로페닐기, 3-메틸-2-프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 3-부테닐기, 1-펜테닐기, 1-헥세닐기, 1,3-헥산디에닐기, 1,6-헥산디에닐기, 등), C<sub>2-6</sub> 알키닐기(예를 들면 에티닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 1-부티닐기, 2-부티닐기, 3-부티닐기, 3-메틸-1-프로피닐기, 1-에티닐-2-프로피닐기, 2-메틸-3-프로피닐기, 1-펜티닐기, 1-헥시닐기, 1,3-헥산디인일기, 1,6-헥산디인일기, 등), C<sub>1-6</sub> 알콕시기(예를 들면 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, iso-프로폭시기, sec-프로폭시기, n-부톡시기, iso-부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, n-펜틸옥시기, iso-펜틸옥시기, sec-펜틸옥시기, n-헥소옥시기, 등), C<sub>2-6</sub> 알케닐

옥시기(예를 들면 비닐옥시기, 알릴옥시기, 1-프로페닐옥시기, 2-프로페닐옥시기, 이소프로페닐옥시기, 등), C<sub>2-6</sub> 알킬닐옥시기(예를 들면 에틸닐옥시기, 1-프로피닐옥시기, 2-프로피닐옥시기, 등), C<sub>1-6</sub> 알킬티오기(예를 들면 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, iso-프로필티오기, sec-프로필티오기, n-부틸티오기, iso-부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, 등), C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기(예를 들면 비닐티오기, 알릴티오기, 1-프로페닐티오기, 2-프로페닐티오기, 등), C<sub>2-6</sub> 알킬닐티오기(예를 들면 에틸닐티오기, 1-프로피닐티오기, 2-프로피닐티오기, 등), C<sub>2-7</sub> 지방족아실기(예를 들면 아세틸기, 프로피오닐기, 부티로일기, 등), 카르바모일기, 아릴아실기, 헤테로아릴아실기, 아미노기, C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐설포닐기, C<sub>2-6</sub> 알킬설포닐기, C<sub>1-6</sub> 알킬설포닐기, C<sub>2-6</sub> 알케닐설포닐기, C<sub>2-6</sub> 알킬설포닐기(예를 들면 메틸설포닐기, 에틸설포닐기, n-프로필설포닐기, iso-프로필설포닐기, n-부틸설포닐기, tert-부틸설포닐기, 비닐설포닐기, 알릴설포닐기, iso-프로페닐설포닐기, iso-펜테닐설포닐기, 에틸설포닐기, 메틸설포닐기, 에틸설포닐기, n-프로필설포닐기, iso-프로필설포닐기, n-부틸설포닐기, tert-부틸설포닐기, 비닐설포닐기, 알릴설포닐기, iso-프로페닐설포닐기, iso-펜테닐설포닐기, 에틸설포닐기, 등), 포르밀기, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기(예를 들면 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 사이클로옥틸기, 등), C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기(예를 들면 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐기, 등), 5 내지 14원 비방향족 복소환식기(예를 들면 피롤리딘기, 피롤릴기, 피페리딘기, 피페라딘기, 이미다졸릴기, 피라졸리딘기, 이미다졸리딘기, 모르폴릴기, 테트라하이드로푸릴기, 테트라하이드로피라닐기, 피롤리닐기, 디하이드로푸릴기, 디하이드로피라닐기, 이미다졸리닐기, 옥사졸리닐기, 피리돈환으로부터 유도되는 기, 프탈이미드환이나 숙신이미드환으로부터 유도되는 기, 등), C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기(예를 들면 페닐기, 인데닐기, 1-나프틸기, 2-나프틸기, 비페닐기, 인다세닐기, 등), 5 내지 14원 방향족 복소환식기(예를 들면 피롤릴기, 피리딘기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 벤조트리아졸릴기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 벤즈이미다졸릴기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리지닐기, 푸리닐기, 인다졸릴기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴놀리질기, 프탈라질기, 나프틸리디닐기, 퀴놀살릴기, 퀴나졸리닐기, 신놀리닐기, 프테리디닐기, 이미다조트리아디닐기, 피라지노피리다지닐기, 아크리디닐기, 페난트리디닐기, 카르바졸릴기, 카르바졸리닐기, 페리미디닐기, 페난트롤리닐기, 페나시닐기, 이미다조피리디닐기, 이미다조피리미디닐기, 피라졸로피리디닐기, 피라졸로피리디닐기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 푸릴기, 피라닐기, 사이클로펜타피라닐기, 벤조푸릴기, 이소벤조푸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤즈티아디아졸릴기, 페노티아디닐기, 이속사졸릴기, 푸라자닐기, 페녹사지닐기, 옥사졸릴기, 이속사졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 옥사디아졸릴기, 피라졸로옥사졸릴기, 이미다조티아졸릴기, 티에노푸라닐기, 푸로피롤릴기, 피리독사지닐기, 등), 등의 기를 들 수 있고, 이들 치환기는 또한 치환기를 가지고 있을 수도 있다.

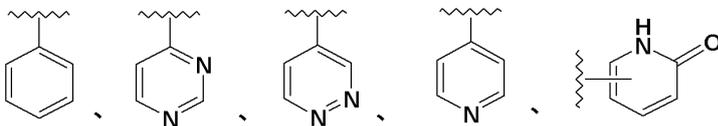
<113> 상기 식(I)에 있어서, 상기 「치환기를 가지고 있을 수도 있는 카르바모일기」에서의 상기 「치환기」의 바람직한 예를 들면, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 등 에서 선택되는 기를 들 수 있고, 카르바모일기의 질소원자는, 상기 치환기군에서 선택되는 1 또는 2개의 기로 치환되어 있을 수도 있다. 또한, 상기 치환기들이 결합하여 함께 3 내지 14원 질소 함유환(예를 들면 피롤리딘기, 피롤리닐기, 피페리딘기, 피페라디닐기, 이미다졸릴기, 피라졸리딘기, 이미다졸리딘기, 모르폴리닐기, 테트라하이드로피라닐기, 아지리디닐기, 옥실라닐기, 옥사티오라닐기, 프탈이미드일기, 숙신이미드일기, 피롤릴기, 피리딘기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 등)을 형성할 수도 있으며, 또한, 상기 질소 함유환은 치환기를 가지고 있을 수도 있다.

<114> 상기 식(I)에 있어서, R<sup>1</sup> 및/또는 R<sup>2</sup>에서의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않지만, 보다 바람직한 기로는, 수소원자, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>2-7</sub> 지방족아실기, 등을 들 수 있고, 또한 바람직한 예로서는 수소원자를 들 수 있다.

<115> 상기 식(I)에 있어서, R<sup>3</sup>에서의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않지만, 보다 바람직한 기로는, 수소원자, 아미노기, 시아노기, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>1-6</sub> 알콕시기, 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라질, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴기, 등을 들 수 있고, 또한 바람직한 예로서는 수소원자를

들 수 있다.

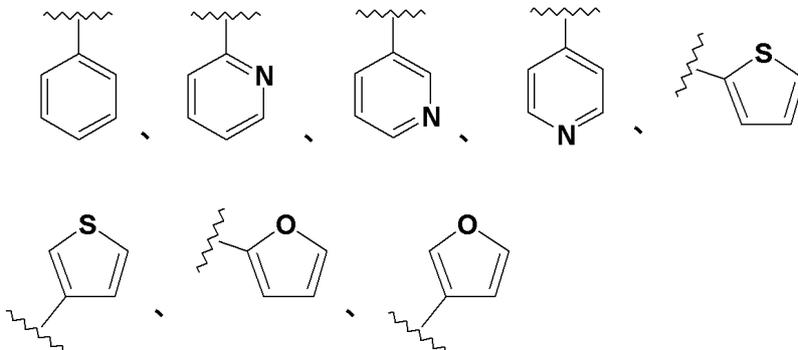
<116> 상기 식(I)에 있어서,  $R^4$ 는, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 최소한 1 이상의 불포화 결합을 가지고 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, 바람직한 기를 들면,  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기(예를 들면 페닐기, 나프틸기, 등), 5내지 14원 비방향족 복소환식기(예를 들면 피롤리디닐기, 피롤리닐기, 피페리디닐기, 피페라디닐기, 이미다졸리닐기, 피라졸리디닐기, 이미다졸리디닐기, 모르폴리닐기, 테트라하이드로피라닐기, 아지리디닐기, 옥실라닐기, 옥사티오라닐기, 질소원자가 치환되어 있을 수도 있는 6-옥소-1, 6-디하이드로피리디닐기, 질소원자가 치환되더라도 좋은 2-옥소-1, 2-디하이드로피리디닐기 등) 또는 5 내지 14원 방향족 복소환식기(예를 들면 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리지닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴놀리디닐기, 프탈라지닐기, 나프티리딜기, 퀴녹살릴기, 퀴나졸릴기, 이미다조트리아디닐기, 피라지노피리다지닐기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 푸릴기, 피라닐기, 사이클로펜타피라닐기, 벤조푸릴기, 이소벤조푸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤즈티아졸릴기, 벤즈티아디아졸릴기, 페노티아질기, 이속사졸릴기, 피라졸로옥사졸릴기, 이미다조티아졸릴기, 티에노푸릴기, 푸로피롤릴기, 피리독사지닐기, 등을 들 수 있고, 또한 이들 기는 치환기를 가지고 있을 수도 있다.  $R^4$ 에서의보다 바람직한 예를 들면, 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 식



<117>

<118> 등으로 나타내어지는 기를 들 수 있다. 또, 상기 6-옥소-1, 6-디하이드로피리디닐기 또는 2-옥소-1, 2-디하이드로피리디닐기가 치환기를 가지는 경우에는, 상기 치환기가 질소원자에 결합하는 경우도 포함된다.

<119> 상기 식(I)에 있어서,  $R^5$ 는, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, 바람직한 기를 들면,  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기(예를 들면 페닐기, 나프틸기, 등) 또는 5 내지 14원 방향족 복소환식기(예를 들면 피롤릴기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인돌리지닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 퀴놀리디닐기, 프탈라지닐기, 나프티리딜기, 퀴녹살릴기, 퀴나졸릴기, 이미다조트리아디닐기, 피라지노피리다지닐기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 푸릴기, 피라닐기, 사이클로펜타피라닐기, 벤조푸릴기, 이소벤조푸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 벤즈티아졸릴기, 벤즈티아디아졸릴기, 페노티아질기, 이속사졸릴기, 피라졸로옥사졸릴기, 이미다조티아졸릴기, 티에노푸릴기, 푸로피롤릴기, 피리독사지닐기, 등을 들 수 있고, 또한 이들 기는 치환기를 가지고 있을 수도 있다.  $R^5$ 에서의 보다 바람직한 예를 들면, 예를 들면, 각각 치환기를 가지고 있을 수도 있는 식



<120>

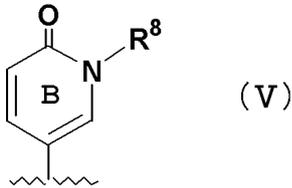
<121> 등으로 나타내어지는 기를 들 수 있다.

<122>  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 에서의 「치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기」 및 「치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기」에서의 상기 「치환기」에서의 [1] 바람직한 예를 들면, 수산기, 할

로젠원자, 시아노기, 니트로기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알콕시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐옥시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐티오기, 치환된 카르보닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐설폰닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐설폰닐기, 포르밀기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 및 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기에서 선택되는 1개 이상의 기를 들 수 있고, [2] 보다 바람직하게는, (1)수산기, (2)할로젠원자, (3)시아노기, (4)니트로기, (5)(i)수산기, (ii)시아노기, (iii)할로젠원자, (iv)C<sub>1-6</sub> 알킬아미노기, (v)디(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노기, (vi)C<sub>2-6</sub>알케닐아미노기, (vii)디(C<sub>2-6</sub>알케닐)아미노기, (viii)C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기, (ix)디(C<sub>2-6</sub>알키닐)아미노기, (x)N-C<sub>1-6</sub>알킬-N-C<sub>2-6</sub>알케닐아미노기, (xi)N-C<sub>1-6</sub>알킬-N-C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기, (xii)N-C<sub>2-6</sub>알케닐-N-C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기, (xiii)아랄킬옥시기, (xiv)TBDMS 옥시기, (xv)C<sub>1-6</sub>알킬설폰닐아미노기, (xvi)C<sub>1-6</sub>알킬카르보닐옥시기, (xvii)C<sub>2-6</sub>알케닐카르보닐옥시기, (xviii)C<sub>2-6</sub>알키닐카르보닐옥시기, (xix)N-C<sub>1-6</sub>알킬카르바모일기, (xx)N-C<sub>2-6</sub>알케닐카르바모일기 및 (xxi)N-C<sub>1-6</sub>알키닐카르바모일기에서 선택되는 1개 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, C<sub>2-6</sub> 알케닐기 또는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, (6)(i)C<sub>1-6</sub> 알킬아미노기, (ii)아랄킬옥시기 및 (iii)수산기에서 선택되는 1개 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알콕시기, C<sub>2-6</sub> 알케닐옥시기 또는 C<sub>2-6</sub> 알키닐옥시기, (7)(i)수산기, (ii)니트릴기, (iii)할로젠원자, (iv)C<sub>1-6</sub> 알킬아미노기, (v)아랄킬옥시기, (vi)TBDMS 옥시기, (vii)C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐아미노기, (viii)C<sub>1-6</sub> 알킬카르보닐옥시기 및 (ix)C<sub>1-6</sub> 알킬카르바모일기에서 선택되는 1개 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬티오기, C<sub>2-6</sub> 알케닐티오기 또는 C<sub>2-6</sub> 알키닐티오기, (8)(i)C<sub>1-6</sub> 알콕시기, (ii)아미노기, (iii)C<sub>1-6</sub> 알킬아미노기, (iv)디(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노기, (v)C<sub>2-6</sub>알케닐아미노기, (vi)디(C<sub>2-6</sub>알케닐)아미노기, (vii)C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기, (viii)디(C<sub>2-6</sub>알키닐)아미노기, (viii)N-C<sub>1-6</sub>알킬-N-C<sub>2-6</sub>알케닐아미노기, (ix)N-C<sub>1-6</sub>알킬-N-C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기 및 (x)N-C<sub>2-6</sub>알케닐-N-C<sub>2-6</sub>알키닐아미노기에서 선택되는 기로 치환된 카르보닐기, (9)(i)C<sub>1-6</sub>알킬기, (ii)C<sub>2-6</sub>알케닐기, (iii)C<sub>2-6</sub>알키닐기, (iv)C<sub>1-6</sub>알킬설폰닐기, (v)C<sub>2-6</sub>알케닐설폰닐기, (vi)C<sub>2-6</sub>알키닐설폰닐기, (vii)C<sub>1-6</sub>알킬카르보닐기, (viii)C<sub>2-6</sub>알케닐카르보닐기 및 (ix)C<sub>2-6</sub>알키닐카르보닐기에서 선택되는 1 또는 2개의 기로 치환되어 있을 수도 있는 아미노기, (10) C<sub>1-6</sub>알킬설폰닐기, (11)C<sub>2-6</sub>알케닐설폰닐기, (12)C<sub>2-6</sub>알키닐설폰닐기, (13)C<sub>1-6</sub>알킬설폰닐기, (14)C<sub>2-6</sub>알케닐설폰닐기, (15)C<sub>2-6</sub>알키닐설폰닐기, (16)포르밀기, (17)(i)수산기, (ii)할로젠원자, (iii)니트릴기, (iv)C<sub>1-6</sub>알킬기, (v)C<sub>1-6</sub>알콕시기, (vi)C<sub>1-6</sub>알콕시 C<sub>1-6</sub>알킬기 및 (vii)아랄킬기에서 선택되는 1개 이상의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알케닐기, (18)(i)수산기, (ii)할로젠원자, (iii)니트릴기, (iv)C<sub>1-6</sub>알킬기, (v)C<sub>1-6</sub>알콕시기, (vi)C<sub>1-6</sub>알콕시 C<sub>1-6</sub>알킬기 및 (vii)아랄킬기에서 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, (19)(i)수산기, (ii)할로젠원자, (iii)니트릴기, (iv)C<sub>1-6</sub>알킬기, (v)C<sub>1-6</sub>알콕시기, (vi)C<sub>1-6</sub>알콕시 C<sub>1-6</sub>알킬기 및 (vii)아랄킬기에서 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub>방향족 탄화수소환식기, 및, (20)(i)수산기, (ii)할로젠원자, (iii)니트릴기, (iv)C<sub>1-6</sub>알킬기, (v)C<sub>1-6</sub>알콕시기, (vi)C<sub>1-6</sub>알콕시 C<sub>1-6</sub>알킬기 및 (vii)아랄킬기에서 선택되는 1개 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기에서 선택되는 1개 이상의 기를 들 수 있고, [3] 가장 바람직하게는, 수산기, 할로젠원자(예를 들면 플루오르원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, 등), 시아노기, 니트로기, C<sub>1-6</sub>알킬기(예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, i-펜틸기, 네오펜틸기, n-헥실기, 등), C<sub>2-6</sub>알케닐기(예를 들면 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 이소프로페닐기, 등), C<sub>2-6</sub>알

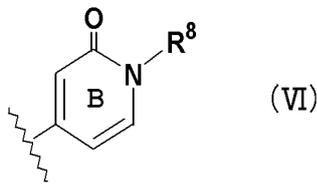
키랄기(예를 들면 에티닐기, 1-프로피닐기, 2-프로피닐기, 부티닐기, 펜티닐기, 헥시닐기, 등), C<sub>1-6</sub>알콕시기(메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, iso-프로폭시기, n-부톡시기, 등) 및 C<sub>2-6</sub>알케닐옥시기(비닐옥시기, 알릴옥시기, 1-프로페닐옥시기, 이소프로페닐옥시기, 등)부터 선택되는 1개 이상의 기이다.

<123> 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물의 바람직한 양태는 특별히 한정되지 않지만, 그 중에서도 보다 바람직한 양태를 들면, R<sup>4</sup>가 식



<124>

<125> , 또는 식



<126>

<127> [식 중에서, R<sup>8</sup>는 상기 치환기군 a 에서 선택되는 기를 나타내고 ; B 환은 상기 치환기군 a 에서 선택되는 1 내지 4 개의 기로 치환되어 있을 수도 있는 질소함유 6원환을 나타낸다. ] 로 나타내어지는 6-옥소-1, 6-디하이드로피리디닐기, 또는 2-옥소-1, 2-디하이드로피리디닐기, 또는 1 내지 2의 치환기를 가지고 있을 수도 있는 4-피리딜기인 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물이다. R<sup>8</sup>에 대한 각각의 바람직한 양태는 상기 예시 열거한 바와 같다.

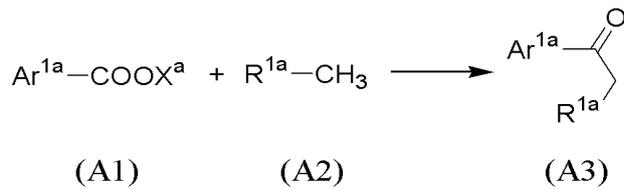
<128> 본원 명세서에서의 「염」이란, 본 발명에 따른 화합물과 염을 형성하는 염이다. 약리학적으로 허용되는 것이 바람직하다. 바람직하게는 할로젠화수소산염 (예를 들면, 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등), 무기산염 (예를 들면, 황산염, 질산염, 과염소산염, 인산염, 탄산염, 중탄산염 등), 유기카르복시산염 (예를 들면, 초산염, 트리플루오로초산염, 옥살산염, 말레산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 구연산염 등), 유기술폰산염 (예를 들면, 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 캄페르술폰산염 등), 아미노산염 (예를 들면, 아스파라긴산염, 글루탐산염 등), 4급 아민염, 알칼리 금속염 (예를 들면, 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토류 금속염 (마그네슘염, 칼슘염 등) 등을 들 수 있고, 상기 「약리학적으로 허용할 수 있는 염」으로서, 보다 바람직하게는 염산염, 옥살산염, 등으로 있다.

<129> 또, 본원 명세서에서의 「용매화물」이란, 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염의 용매화물이며, 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 수화물, 알코올화물 (예를 들면, 메탄올화물, 에탄올화물, 프로판올화물, 이소프로판올화물 등), 에스테르화물(아세트산에틸화물 등), 에테르화물(메틸에테르화물, 에틸에테르화물, THF 등), 또는 DMF 화물 등이 있으며, 특히 바람직하게는 수화물, 또는 알코올화물(예를 들면 메탄올화물, 에탄올화물) 등이고, 또, 약리학적으로 허용되는 용매가 바람직하다.

<130> 제조법

<131> 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 대표적인 제조법에 대하여 이하 설명한다. 또, 이하에 기재하는 「실온」이란, 0 내지 40℃ 부근을 말한다.

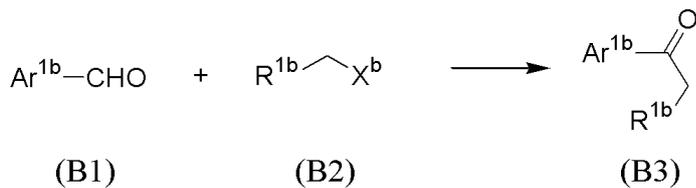
<132> (제조법 A)



<133>

<134> 식 중에서, Ar<sup>1a</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, X<sup>a</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타내고, R<sup>1a</sup>는 그 4위에 질소원자를 가지고, 또한, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기(예를 들면, 4-피리딜기, 4-피리미디닐기, 4-피리다지닐기 등)을 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 화합물(A3)은, 염기 존재 하, 방향족 카르복시산에스테르(A1)를 식 R<sup>1a</sup>-CH<sub>3</sub>로 나타내어지는 4-메틸방향족 복소환 화합물(A2)과 용매 내에서 반응시키고, 탈알코올 축합함에 의해 제조할 수 있다. 사용하는 염기는 출발 원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드나 리튬 디이소프로필아미드로 대표되는 2급 아민의 금속염 등이다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1, 2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜 등의 에테르류이다. 반응 온도는, 통상, -78℃ 내지 실온이고, 바람직하게는 0℃ 부근이다.

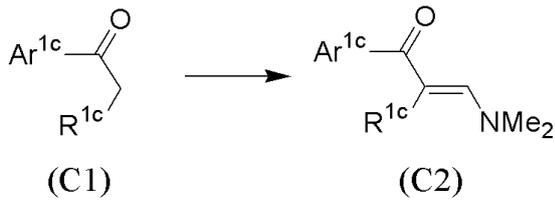
<135> (제조법 B)



<136>

<137> 식 중에서, Ar<sup>1b</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. X<sup>b</sup>는 할로젠원자, 알킬설폰닐옥시기, 또는 아릴설폰닐옥시기를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 화합물(B3)은, 상기 제조법 A 이외에도, 본 제조법 B에 의해 제조할 수 있다. 즉, 방향족알데히드(B1)로부터 조제되는 방향족 트리알킬실릴시아노하이드린 화합물과 식 R<sup>1b</sup>-CH<sub>2</sub>X<sup>b</sup>로 나타내어지는 화합물(B2)을 염기 존재 하 축합시킨 후에, 플루오르 화합물을 작용시키고, 탈시아노화트리알킬실릴화하여 제조한다. (B1)으로부터 방향족 트리알킬실릴시아노하이드린을 조제하는 시약으로는, 트리메틸실릴시아니드로 대표되는 시안화트리알킬실릴 화합물을 이용하는 것이 바람직하다. 이때, 촉매로서 요오드화아연(II) 등의 금속염을 병용하는 것도 바람직하고, 빠르게 반응을 진행시킬 수 있다. 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드나 리튬 디이소프로필아미드로 대표되는 2급 아민의 금속염 등이다. 사용하는 플루오르 화합물은, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 불화수소산, 아민의 불화수소산 염이며, 보다 바람직하게는 불화테트라부틸암모늄이다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1, 2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜 등의 에테르류이다. 반응 온도는, -78℃ 내지 실온 이 바람직하다.

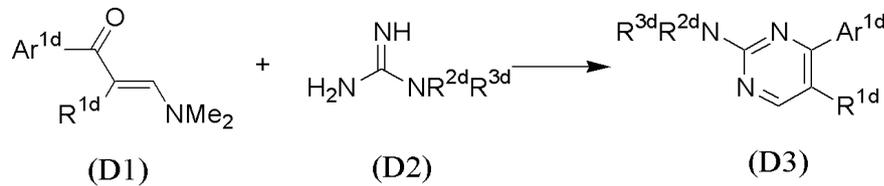
<138> (제조법 C)



<139>

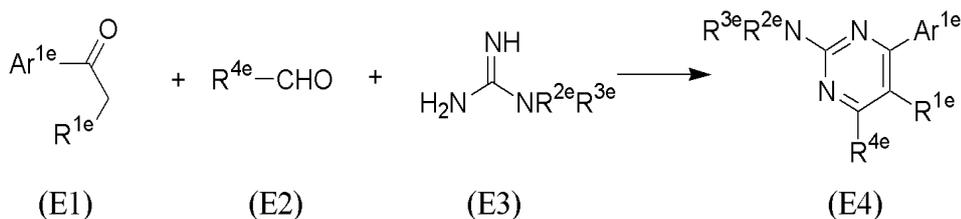
<140> 식 중에서, Ar<sup>1c</sup> 및 R<sup>1c</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 유도체(C2)는, 본 발명에 따른 화합물(I)의 제조원료이다. (C2)는, 상기 제조법 A 또는 B에서 제조한 (C1)의 활성메틸렌에 N, N-디메틸포름아미드 디메틸아세트알을 작용시켜 제조할 수 있다. 본 반응은, 무용매로 행하는 것이 가장 바람직하지만, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 용매(예를 들면 N, N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, N-메틸피롤리돈, 벤젠, 톨루엔, 등) 등으로 희석하여 행하여도 바람직한 결과를 얻을 수 있다. 반응 온도는, 통상, 실온 내지 120℃이고, 바람직하게는 100℃ 부근이다.

<141> (제조법 D)



<142> 식 중에서, Ar<sup>1d</sup> 및 R<sup>1d</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2d</sup> 및 R<sup>3d</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알킬닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(D3)은, 염기 존재 하에 상기 제조법 C에서 제조한 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 유도체(D1)에 구아니딘 유도체(D2)를 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 사용하는 구아니딘 유도체(D2)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이어도 된다. 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염이며, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속의 알콕사이드라도 된다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 염기를 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 에탄올 등이 적절하다. 반응 온도는 실온으로부터 120℃가 적절하지만, 더욱 바람직하게는, 70℃ 부근이다.

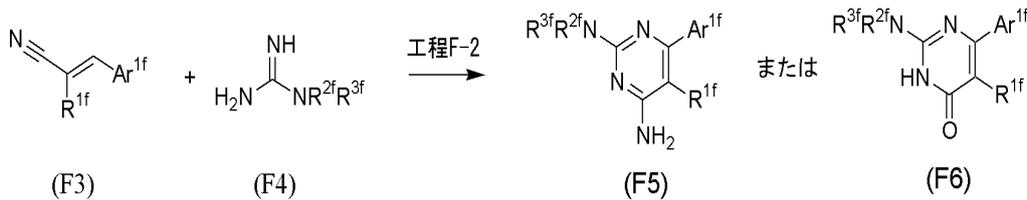
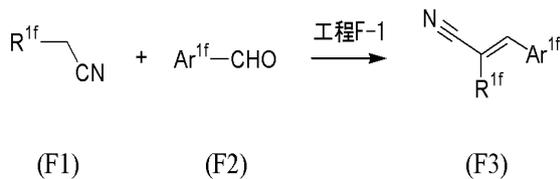
<143> (제조법 E)



<144>

<145> 식 중에서, Ar<sup>1e</sup>, R<sup>1e</sup> 및 R<sup>4e</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>2e</sup> 및 R<sup>3e</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(E4)은, 상기 제조법 A 또는 B에서 제조한 화합물(E1)에, 염기 존재 하, 알데히드(E2) 및 구아니딘 유도체(E3)를 반응시킨 후, 산화제로써 방향화함으로써 제조할 수 있다. 사용하는 구아니딘 유도체(E3)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이라도 된다. 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속의 알콕사이드이며, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염이라도 된다. 사용하는 산화제로는, 활성이산화망간 등의 망간 화합물, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 등의 퀴논류 및 황 등을 들 수 있다. 사용하는 용매으로는, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 0°C으로부터 120°C가 바람직하다.

<146> (제조법 F)



<147> 식 중에서, Ar<sup>1f</sup> 및 R<sup>1f</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2f</sup> 및 R<sup>3f</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(F5) 및 본 발명에 따른 화합물(I)의 제조 원료로서의 (F6)는 본 제조법 F의 공정 F-1 및 F-2에 의해 제조된다.

<148> **공정 F-1:** 본 공정은 화합물(F1)에 염기 존재 하, 알데히드 화합물(F2)을 탈수축합하여, 화합물(F3)을 제조하는 공정이다. 반응에 이용하는 염기로는, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속의 알콕사이드가 적절하지만, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염을 사용할 수도 있다. 반응은, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또는 그들의 혼

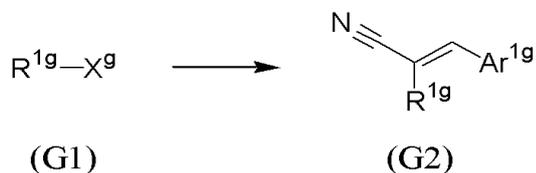
합 용매 등의 내에서 행해진다. 반응은 0℃로부터 120℃에서 행해진다.

<149>

공정 F-2: 본 공정은 공정 F-1에서 얻어진 화합물(F3)에 염기 존재 하 구아니딘 유도체(F4)를 반응시킨 후, 산화제로써 방향화하여, 피리미딘 유도체(F5)를 제조하는 공정이다. 사용하는 구아니딘 유도체(F4)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이라도 된다. 반응에 이용하는 염기로는, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드가 적절하지만, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염을 사용할 수도 있다. 반응에 이용하는 산화제로는, 활성이산화망간 등의 망간 화합물, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 등의 퀴논류 및 황 등을 들 수 있다. 반응은, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또는 그들의 혼합 용매 등의 내에서 행해진다. 반응은 0℃로부터 120℃에서 행해진다. 또, 공정 F-1에 있어서 화합물(F3)을 단리하지 않고, 반응당초부터 구아니딘 유도체(F4)를 공존시키더라도, 계속해서 산화제로써 방향화함으로써 피리미딘 유도체(F5)를 제조할 수 있다. 또한, 공정 F-2의 화합물(F3)과 구아니딘 유도체(F4)와의 염기 존재 하의 반응에 있어서 함수조건 하에서 반응(가열)을 2내지 7일간 장시간 행하고, 계속해서 산화반응에 제공하면 피리미딘은 유도체(F6)가 얻어진다.

<150>

(제조법 G)



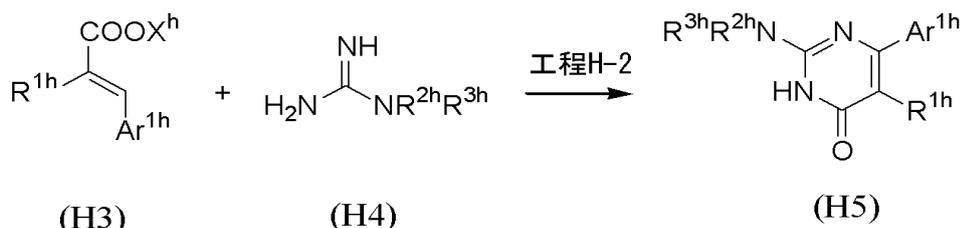
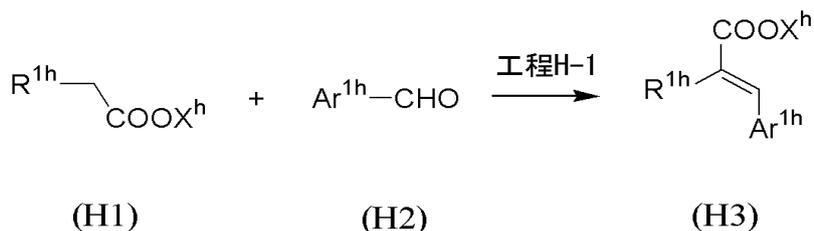
<151>

<152>

식 중에서, Ar<sup>1g</sup>, R<sup>1g</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, X<sup>g</sup>은 할로겐원자, 알킬설포닐옥시기 또는 아릴설포닐옥시기를 나타낸다. 본 제조법은 상기 제조법 F 에서의 (F3)의 별도 합성법이다. 즉, 염기 및 팔라듐 촉매 존재하, 화합물(G1)에 시아노메틸포스폰산디에스테르를 반응시킨 후에, 식 Ar<sup>1g</sup>-CHO으로 나타내어지는 알데히드 화합물을 탈인산축합하여, 화합물(G2)을 제조하는 공정이다. 반응에 이용하는 염기로는 수산화나트륨, 팔라듐 촉매로는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이 각각 바람직하다. 반응용매는 디메톡시에탄, 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란 등의 에테르류가 바람직하다. 반응은 0℃로부터 120℃에서 행해진다.

<153>

(제조법 H)



<154>

<155>

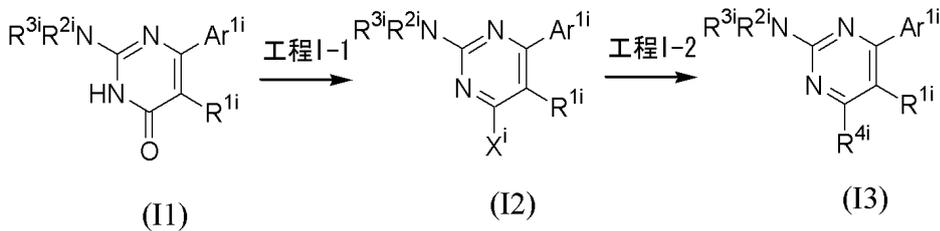
식 중에서, Ar<sup>1h</sup> 및 R<sup>1h</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는

치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다.  $R^{2h}$  및  $R^{3h}$ 는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고,  $X^h$ 는  $C_{1-6}$  알킬기를 나타낸다. 본 제조법은 상기 제조법 F 에서의 (F6)의 별도 합성법이다.

<156> 공정 H-1: 본 공정은, 염기 존재 하, 카르복시산무수물을 이용하여, 화합물(H1)에 화합물(H2)을 탈수축합하여, 화합물(H3)을 제조하는 공정이다. 반응에 이용하는 염기로는, 트리에틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 디이소프로필에틸아민 등의 아민류를 들 수 있다. 카르복시산무수물로는, 무수아세트산이 바람직하다. 반응은 실온으로부터 120°C에서 행해진다.

<157> 공정 H-2: 본 공정은 공정 H-1에서 얻어진 화합물(H3)에 염기 존재 하 구아니딘 유도체(H4)를 반응시킨 후, 산 화제로써 방향화하여, 본 발명에 따른 상기 식(I)의 제조원료로서의 피리미딘 유도체(H5)를 제조하는 공정이다. 사용하는 구아니딘 유도체(H4)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이 라도 된다. 반응에 이용하는 염기로는, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드가 적절하지만, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염을 사용할 수도 있다. 반응에 이용하는 산화제로는, 황성이산화망간 등의 망간 화합물, 2, 3-디클로로-5, 6-디시아노-1, 4-벤조퀴논 등의 퀴논류, 및 황 등을 들 수 있다. 반응은, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또는 그들의 혼합 용매 등의 내에서 행해진다. 반응은 0°C로부터 120°C에서 행해진다.

<158> (제조법 I)



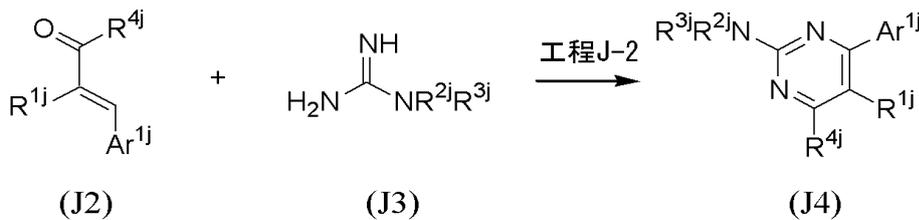
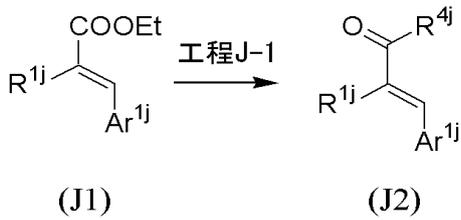
<159>

<160> 식 중에서,  $Ar^{1i}$  및  $R^{1i}$ 는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다.  $R^{2i}$  및  $R^{3i}$ 는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{1-6}$  알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{2-6}$  알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{3-8}$  사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는  $C_{6-14}$  방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고,  $R^{4i}$ 는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자를 나타낸다.  $X^i$ 는 할로겐원자를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(I2) 및(I3)은, 본 제조법 I에 의해 제조된다.

<161> 공정 I-1: 본 공정은, 상기 제조법 F 또는 제조법 H에서 얻어지는 피리미딘 유도체(I1)의 옥소기를 할로겐원자로 변환하여 본 발명에 따른 4-할로게노피리미딘 유도체(I2)로 유도하는 공정이다. 반응은 무용매 또는 아세토니트릴, 디옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 용매에 현탁하여, 옥시염화인, 옥시브롬화인 등의 할로겐화제를 작용시켜 70°C로부터 120°C에서 행해진다. 반응계에 디메틸아닐린, 디이소프로필에틸아민, 트리프로필아민 등의 3급 아민, 테트라에틸암모늄클로라이드 등의 4급 아민의 염이나 N, N-디메틸포름아미드 등을 첨가하면 반응이 촉진된다.

<162> **공정 I-2:** 본 공정은, 상기 공정 I-1에서 얻어진 4-할로게노피리미딘 유도체(I2)에 알칼리 금속알콕시드를 작용시키고, 4위의 할로젠원자를 알콕시기로 변환하여, 본 발명에 따른 4-알콕시피리미딘 유도체(I3)로 유도하는 공정이다. 알칼리 금속알콕시드는, 용매 중 또는 무용매로, 알코올에 알칼리 금속 또는 염기를 작용시키는 것에 의해 조제된다. 사용하는 알칼리 금속으로는 나트륨, 칼륨이 적절하다. 반응에 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 수소화나트륨 등의 알칼리 금속수소화물이 바람직하며, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드라도 된다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 염기를 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 테트라하이드로퓨란, 1, 4-디옥산 등의 에테르류, 또는 그들의 혼합 용매 등이 적절하다. 반응 온도는 실온 내지 120℃가 바람직하다.

<163> (제조법 J)



<164>

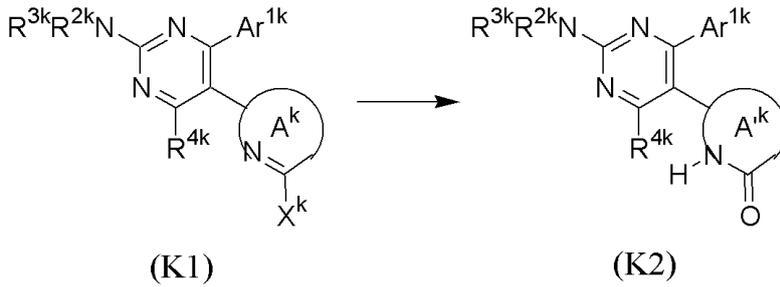
<165> 식 중에서, Ar<sup>1j</sup> 및 R<sup>1j</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2j</sup> 및 R<sup>3j</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>4j</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(J4)은 본 제조법 J에 의해 제조된다.

<166> **공정 J-1:** 본 공정은, 상기 제조법 H의 공정 H-1에서 얻어지는 화합물(J1)에 그리냐르(Grignard) 시약을 반응시켜, 화합물(J2)로 유도하는 공정이다. 반응은, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르, 디메톡시에탄 등의 에테르류의 내에서 행해진다. 반응은 -78℃ 내지 실온에서 행해진다.

<167> **공정 J-2:** 본 공정은, 상기 공정 J-1에서 얻어진 화합물(J2)에 염기 존재 하구아니딘 유도체(J3)를 반응시킨 후, 산화제로써 방향화하여, 본 발명에 따른 피리미딘 유도체(J4)를 제조하는 공정이다. 사용하는 구아니딘 유도체(J3)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이라도 된다. 반응에 이용하는 염기로는, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드가 적절하지만, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염을 사용할 수도 있다. 반응에 이용하는 산화제로는, 활성이산 화망간 등의 망간 화합물, 2, 3-디클로로-5, 6-디시아노-1, 4-벤조퀴논 등의 퀴논류 및 황 등을 들 수 있다. 반응은, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또

는 그들의 혼합 용매 등의 내에서 행해진다. 반응은 0℃로부터 120℃에서 행해진다.

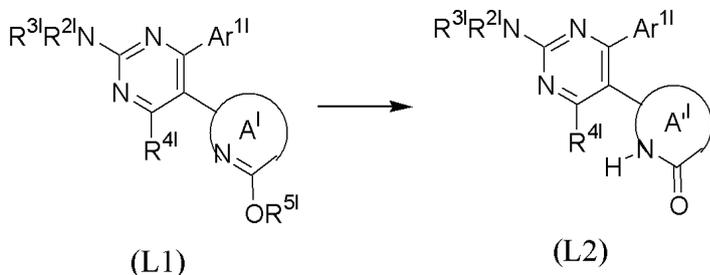
<168> (제조법 K)



<169>

<170> 식 중에서, Ar<sup>1k</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2k</sup> 및 R<sup>3k</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>4k</sup>는 수소원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, A<sup>k</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, A'<sup>k</sup> 환은 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타낸다. X<sup>k</sup>은 할로젠원자를 나타낸다. 본 공정은, 5-(α-할로게노질소함유 헤테로아릴)피리미딘(K1)의 할로젠원자(X<sup>k</sup>)를 4-메톡시벤질알콕시드와 치환함으로써 4-메톡시벤질옥시기로 변환한 후에, 산처리하여 본 발명에 따른 5-(α-옥소질소함유 헤테로사이클릴)피리미딘(K2)을 제조하는 공정이다. 4-메톡시벤질알콕시드의 조제는 4-메톡시벤질알코올에 나트륨, 또는 칼륨 등의 알칼리 금속, 또는 수소화나트륨 등의 염기를 이용하여, 무용매 또는 N, N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 등의 용매로 희석하여 실온으로부터 120℃에서 행한다. 반응에 이용하는 산으로는 트리플루오로아세트산, 염산, 브롬산 등을 들 수 있다. 반응은 무용매 또는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 테트라하이드로퓨란 등의 용매로 희석하여 실온 내지 150℃에서 행한다.

<171> (제조법 L)

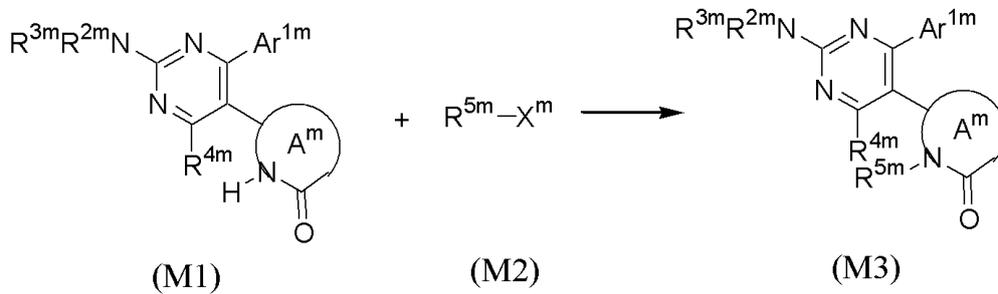


<172>

<173> 식 중에서, Ar<sup>1l</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2l</sup> 및 R<sup>3l</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사

이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>41</sup>은 수소원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, R<sup>51</sup>은 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타내고, A<sup>1</sup> 환은 피리딘기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, A<sup>1</sup> 환은 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타낸다. 본 공정은, 5-( $\alpha$ -알콕시질소함유 헤테로아릴)피리미딘(L1)의 알킬기를 가수분해하여 본 발명에 따른 5-( $\alpha$ -옥소질소함유 헤테로사이클릴)피리미딘(L2)을 제조하는 공정이다. 반응은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산 등의 광산의 수용액의 안에서, 또는 물과 예를 들면 아세트산과의 혼합 용매의 안에서, 실온 내지 120°C에서 행해진다.

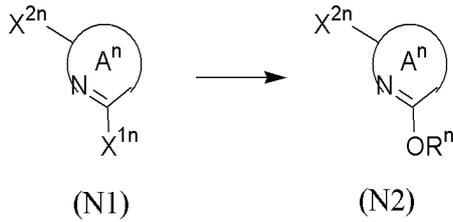
<174> (제조법 M)



<175>

<176> 식 중에서, Ar<sup>1m</sup>은 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2m</sup> 및 R<sup>3m</sup>은 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>4m</sup>은 수소원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, R<sup>5m</sup>은 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알케닐기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알키닐기를 나타내고, A<sup>m</sup> 환은 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타낸다. 본 공정은, 5-( $\alpha$ -옥소질소함유 헤테로사이클릴)피리미딘(M1)의 A<sup>m</sup> 환상의 질소원자로 치환기를 도입하여, 본 발명에 따른 화합물(M3)을 제조하는 공정이다. 반응은 염기의 존재하에 용매 중 할로젠화알킬 화합물 등과 반응시킴으로써 행해진다. 염기로는 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨을 들 수 있고, 용매으로는 메탄올, 에탄올과 같은알코올류, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르와 같은에테르류, N, N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, N-메틸피롤리돈, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 0°C로부터 100°C에서 행해진다.

<177> (제조법 N)



<178>

<179> 식 중에서, R<sup>n</sup>은 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타내고, A<sup>n</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, X<sup>1n</sup> 및 X<sup>2n</sup>은, 동일 또는 상이하여도 좋은 할로겐원자를 나타낸다. 본 공정은, α-할로게노질소함유로테로아틸 화합물(N1)에 용매 중, 알칼리 금속알콕시드를 작용시켜, 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 α-알콕시질소함유 헤테로아틸 화합물(N2)을 제조하는 공정이다. 알칼리 금속알콕시드는, 용매 중 또는 무용매로, 알코올에 알칼리 금속 또는 염기를 작용시키는 것에 의해 조제된다. 사용하는 알칼리 금속으로는 나트륨, 칼륨이 적절하다. 반응에 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 수소화나트륨 등의 알칼리 금속수소화물이 바람직하며, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드라도 된다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 염기를 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 테트라하이드로퓨란, 1, 4-디옥산 등의 에테르류, 또는 그들의 혼합 용매 등이 적절하다. 반응 온도는 실온으로부터 120℃가 바람직하다.

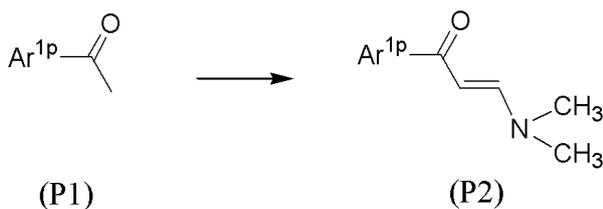
<180> (제조법 O)



<181>

<182> 식 중에서, R<sup>50</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를, X<sup>0</sup>는 할로겐원자를, Y<sup>0</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 주석시약(O2)은, 화합물(O1)을 리티오화한 후, 할로게노트리알킬주석을 작용시켜 제조할 수 있다. 리티오화반응에서는, n-부틸리튬, s-부틸리튬, t-부틸리튬 등의 알킬리튬의 사용이 바람직하다. 사용하는 할로게노트리알킬주석은, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 염화트리부틸주석, 염화트리메틸주석, 또는 브롬화트리에틸주석, 등이다. 반응에 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르, 등의 에테르류, 또는 헥산, 헵탄 등의 탄화수소, 또는 그들의 혼합 용매이다. 반응 온도는, -100℃ 내지 실온이 바람직하다.

<183> (제조법 P)

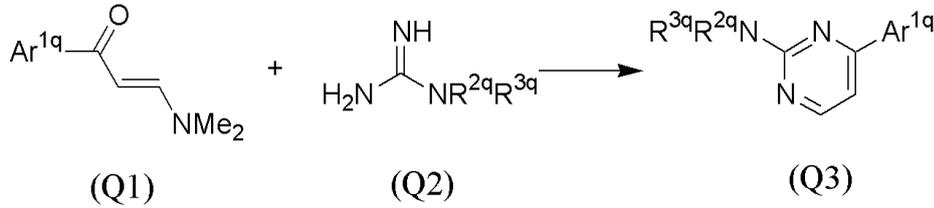


<184>

<185> 식 중에서, Ar<sup>1p</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수

도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 유도체(P2)는, 화합물(P1)에 N,N-디메틸포름아미드디메틸아세탈을 작용시켜 제조할 수 있다. 본 반응은, 무용매로 행하는 것이 가장 바람직하지만, 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 용매(예를 들면 N, N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, N-메틸피롤리돈, 벤젠, 톨루엔, 등) 등으로 희석하여 행해도 바람직한 결과를 얻을 수 있다. 반응 온도는, 통상, 실온 내지 120℃이고, 바람직하게는 100℃ 부근이다.

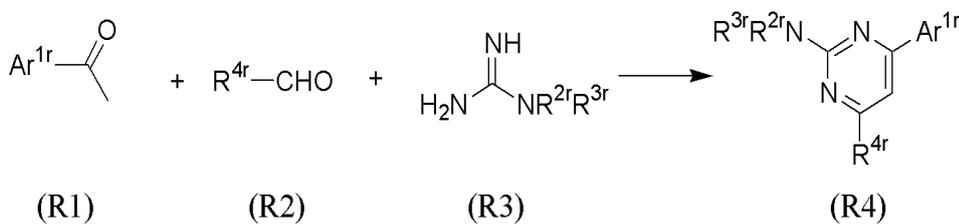
<186> (제조법 Q)



<187>

<188> 식 중에서, Ar<sup>1q</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2q</sup> 및 R<sup>3q</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 공정은 상기 제조법 P에서 얻어지는 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 유도체(Q1)에 구아니딘 유도체(Q2)를 반응시킴으로써, 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 피리미딘 유도체(Q3)를 제조하는 공정이다. 사용하는 구아니딘 유도체(Q2)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이라도 된다. 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산 염이며, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속의 알콕사이드라도 된다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 염기를 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 에탄올 등이 적절하다. 반응 온도는 실온으로부터 120℃가 적절하지만, 더욱 바람직하게는, 100℃ 부근이다.

<189> (제조법 R)

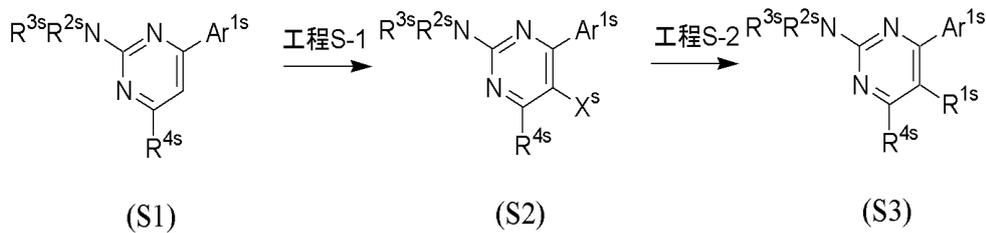


<190>

<191> 식 중에서, Ar<sup>1r</sup> 및 R<sup>4r</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>2r</sup> 및 R<sup>3r</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원

방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 화합물(R4)은, 화합물(R1)에 염기 존재 하 알데히드(R2) 및 구아니딘 유도체(R3)를 반응시킨 후, 산화제로써 방향화합으로써 제조할 수 있다. 사용하는 구아니딘 유도체(R3)는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 아세트산 등의 산과 염을 형성한 것이라도 된다. 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속의 알콕사이드이며, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 알칼리 금속의 탄산염이라도 된다. 사용하는 산화제로는, 활성이산화망간 등의 망간 화합물, 2, 3-디클로로-5, 6-디시아노-1, 4-벤조퀴논 등의 퀴논류 및 황 등을 들 수 있다. 사용하는 용매으로는, 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 중간체를 어느 정도 용해하는 것, 예를 들면, 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 또는 그들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 0℃ 내지 120℃가 바람직하다.

<192> (제조법 S)

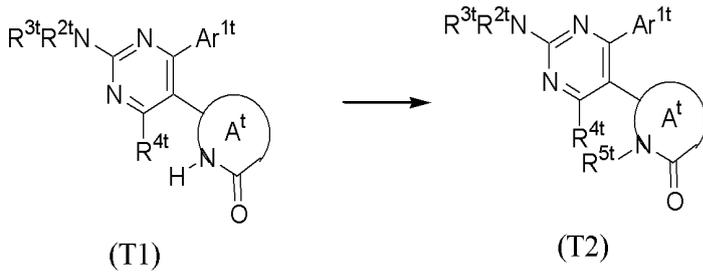


<193>  
 <194> 식 중에서, Ar<sup>1s</sup> 및 R<sup>1s</sup>는 동일 또는 상이하고 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2s</sup> 및 R<sup>3s</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>4s</sup>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. X<sup>s</sup>는 할로젠원자를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(S3)은, 본 제조법 S에 의해 제조할 수 있다.

<195> 공정 S-1: 본 공정은 상기 제조법 Q 또는 R에서 얻어진 피리미딘 유도체(S1)의 피리미딘환 5위를 용매속에서 할로겐화제에 의해 할로겐화하여, 5-할로게노피리미딘 유도체(S2)를 제조하는 공정이다. 사용하는 할로겐화제로는, N-브로모숙신산아미드, 브롬, 등이 바람직하고, 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 등의 알코올류, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 등의 에테르류, 또는 N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘, 등이다. 반응 온도는, 통상, -20℃ 내지 실온이다.

<196> 공정 S-2: 본 공정은, 상기 제조 공정 S-1에서 얻어진 5-할로게노피리미딘 유도체(S2)를, 용매 중, 팔라듐 촉매 존재 하에서, 제조법 O에서 얻어진 화합물(O2) 등의 주석시약 등을 작용시켜, 본 발명에 따른 피리미딘 유도체(S3)를 제조하는 공정이다. 사용하는 팔라듐 촉매는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 등이다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 등의 알코올류, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜디메틸에테르, 등의 에테르류, 톨루엔, 자일렌, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘, 등이다. 반응 온도는, 통상, 실온 내지 150℃이고, 바람직하게는, 100℃ 부근이다.

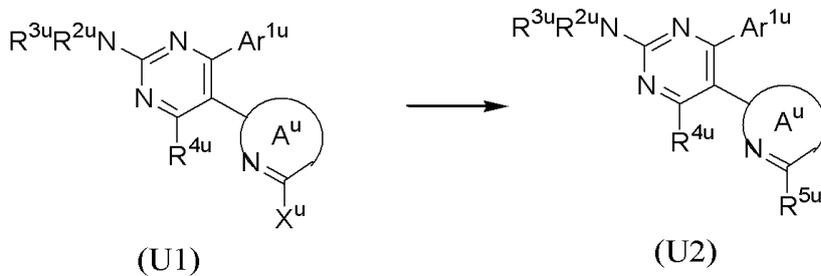
<197> (제조법 T)



<198>

<199> 식 중에서, Ar<sup>1t</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2t</sup> 및 R<sup>3t</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고, R<sup>4t</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, R<sup>5t</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. A<sup>t</sup> 환은 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물 (T2)은, 용매 중, 염기 및 구리촉매의 존재하, 화합물(T1)과 붕소시약을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응에 이용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 피리딘, 디소프루포에틸아민, 트리에틸아민, 등의 3급 아민이다. 사용하는 구리촉매는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 아세트산구리, 브롬화구리, 유산동, 등의 2가의 구리 화합물이며, 보다 바람직하게는 아세트산구리이다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 N, N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 아세트산에틸, 디클로로메탄 등이다. 반응 온도는 0 내지 120℃가 적절하다.

<200> (제조법 U)

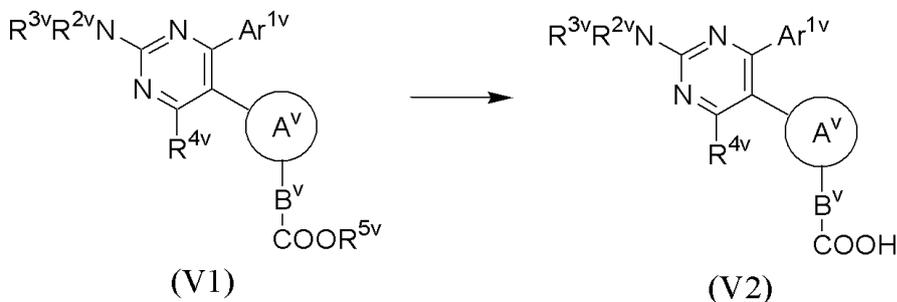


<201>

<202> 식 중에서, Ar<sup>1u</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>2u</sup> 및 R<sup>3u</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고

있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고, R<sup>4u</sup>는 수소원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자를 나타내고, R<sup>5u</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타낸다. A<sup>u</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, X<sup>u</sup>는 할로겐원자, 알킬설폰닐옥시기, 또는 아릴설폰닐옥시기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(U2)은, 용매 중 또는 무용매로, 화합물(U1)과 친핵성시약을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응에 이용하는 친핵성시약은, 1급 또는 2급 아민, 또는 알칼리 금속알콕시드가 이용된다. 알칼리 금속알콕시드는, 용매 중 또는 무용매로, 알코올에 알칼리 금속 또는 염기를 작용시키는 것에 의해 조제된다. 알칼리 금속알콕시드의 조제에 이용하는 알칼리 금속으로는 나트륨, 칼륨이 적절하다. 알칼리 금속알콕시드의 조제에 이용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 수소화나트륨 등의 알칼리 금속수소화물이 바람직하며, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드 등의 알칼리 금속의 알콕시드라도 된다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질 및 시약을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 테트라하이드로퓨란, 1, 2-디메톡시에탄, 1, 4-디옥산 등의 에테르류, 물, 또는 그들의 혼합 용매 등이 적절하다. 반응 온도는 실온으로부터 200℃가 바람직하다.

<203> (제조법 V)

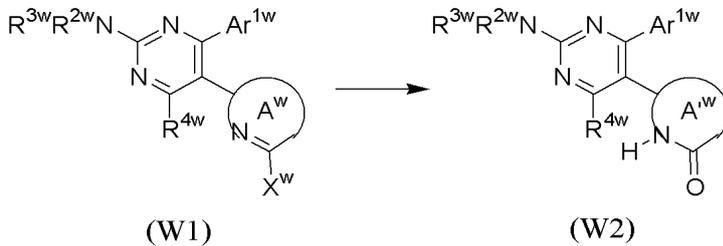


<204>

<205> 식 중에서, Ar<sup>1v</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2v</sup> 및 R<sup>3v</sup>는 동일 또는 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고, R<sup>4v</sup>는 수소원자, 할로겐원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를

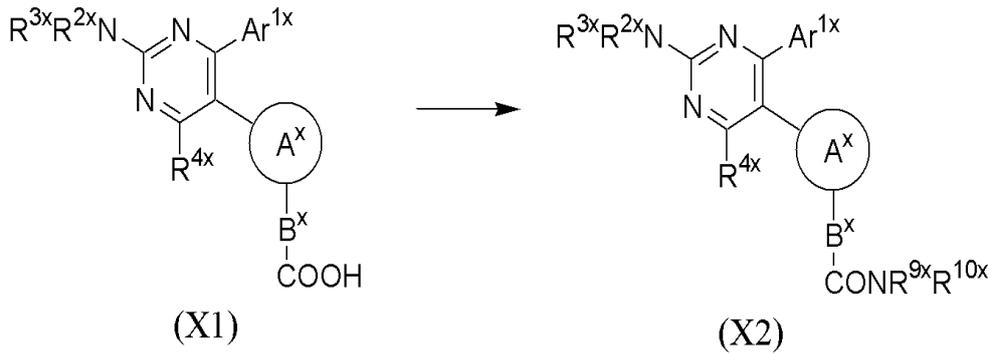
나타내고, R<sup>5v</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타낸다. A<sup>v</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타내고, B<sup>v</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(V2)은, 용매 중, 화합물(V1)과 염기를 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응에 사용하는 염기는, 출발원료, 사용하는 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속수산화물이다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 메탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 1, 2-디메톡시에탄, 1, 4-디옥산, 물, 또는 그들의 혼합 용매 등이다. 반응 온도는 0℃로부터 120℃가 바람직하다.

<206> (제조법 W)



식 중에서, Ar<sup>1w</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2w</sup> 및 R<sup>3w</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>4w</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, A<sup>w</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, A<sup>w</sup> 환은 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타낸다. X<sup>w</sup>는 할로젠원자를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(W2)은, 예를 들면 본 제조법 W에 의해 제조할 수 있다. 즉 화합물(W2)은, 원료로서의 화합물(W1)을 산성조건 하에 가수분해하여 제조할 수 있다. 사용하는 산은, 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산, 등이다. 본 반응은, 수중에서 행하는 것이 바람직하고, 물과 예를 들면 아세트산, 또는 에탄올 등의 알코올류 등과의 혼합 용매속에서 행할 수도 있다. 또, 반응 온도는, 통상, 실온 내지 120℃ 부근이며, 바람직하게는 80 내지 100℃이다.

<209> (제조법 X)

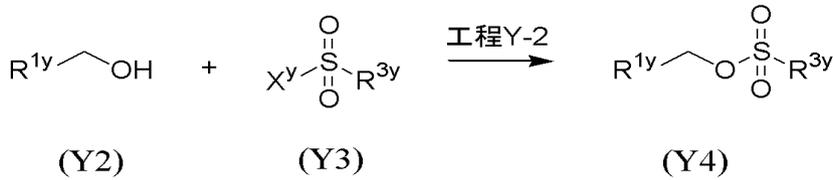
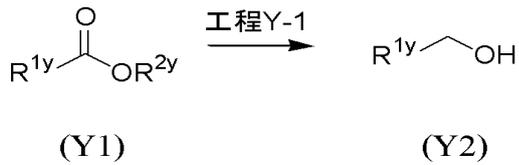


<210>

<211>

식 중에서, Ar<sup>1x</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. R<sup>2x</sup> 및 R<sup>3x</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고, R<sup>4x</sup>는 수소원자, 할로젠원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타내고, R<sup>9x</sup> 및 R<sup>10x</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. A<sup>x</sup> 환은 피리디닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 디하이드로옥소피리디닐기, 디하이드로옥소피리미디닐기, 디하이드로옥소피라지닐기, 디하이드로옥소피리다지닐기를 나타내고, B<sup>x</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(X2)은, 용매 중, 축합제의 존재 하에서, 카르보산 유도체(X1)와 아민을 탈수축합함으로써 제조할 수 있다. 사용하는 축합제로는, 3-(3'-디메틸아미노프로필)-1-에틸카르보디이미드 등이 바람직하다. 반응은, 1-하이드록시벤조트리아졸 등을 첨가함으로써 가속된다. 또, 카르복시산에 축합시키는 아민이 염화수소 등과 염을 형성하고 있는 경우에는, 적당량의 트리에틸아민 등의 3급 아민을 첨가한다. 사용하는 용매로는, 예를 들면 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 1, 2-디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜, 등의 에테르류, N, N-디메틸포름아미드, 1-메틸피롤리딘, 등이 바람직하다. 반응 온도는, 통상, 0 내지 50°C이고, 보다 바람직하게는 실온 부근이다.

<212> (제조법 Y)



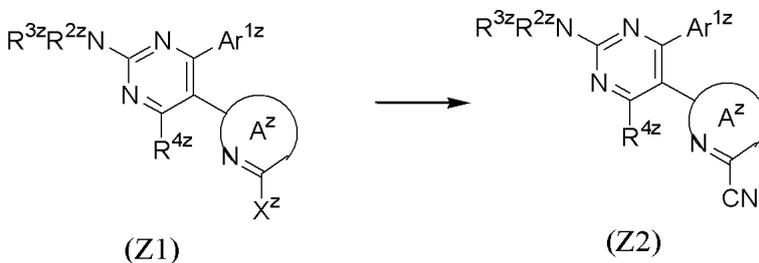
<213>

<214> 식 중에서, R<sup>1y</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>2y</sup>는 수소원자 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬기를 나타내고, R<sup>3y</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타낸다. X<sup>y</sup>는 할로젠원자를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물의 제조원료로서의 화합물(Y4)은, 본 제조법 Y에 의해 제조할 수 있다.

<215> 공정 Y-1: 본 공정은, 화합물(Y1)을 용매 중, 환원제와 반응시킴으로써, 그 에스테르기 또는 카르복시기를 하이드록시메틸기로 변환하여, 화합물(Y2)로 유도하는 공정이다. 사용하는 환원제로는, 테트라하이드로붕산나트륨, 수소화리튬알루미늄, 보란-테트라하이드로퓨란착물 등이 적절하다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 에탄올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1, 4-디옥산 등의 에테르류 등이 적절하다. 반응 온도는 -20℃ 내지 실온이 바람직하다.

<216> 공정 Y-2: 본 공정은, 화합물(Y2)을 용매 중, 염기존재 하에서, 설포닐할라이드 유도체(Y3)와 반응시킴으로써, 술폰산에스테르 유도체(Y4)로 유도하는 공정이다. 반응에 이용하는 염기는 트리에틸아민 등의 3급 아민이 적절하다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고, 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1, 4-디옥산 등이 적절하다. 반응 온도는 -20℃ 내지 실온이 바람직하다.

<217> (제조법 Z)



<218>

<219> 식 중에서, Ar<sup>1z</sup>는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기를 나타내고, R<sup>2z</sup> 및 R<sup>3z</sup>는 동일 또는 상이하고, 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub> 사이클로알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 비방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도

있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 아실기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬설폰닐기를 나타내고, R<sup>4z</sup>는 수소원자, 시아노기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub> 알키닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>6-14</sub> 방향족 탄화수소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 5 내지 14원 방향족 복소환식기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 질소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 산소원자, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 황원자를 나타낸다. A<sup>z</sup> 환은 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기를 나타내고, X<sup>z</sup>는 할로겐원자를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물(Z2)은, 용매 중, 화합물(Z1)과 시안화알칼리 금속을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응에 이용하는 시안화알칼리 금속으로는 시안화나트륨, 시안화칼륨이 적절하다. 사용하는 용매는, 출발원료, 시약 등에 따라 상이하고, 또 반응을 저해하지 않고 출발물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 디메틸설폭사이드, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등으로 있다. 반응 온도는 100℃로부터 200℃가 바람직하다.

<220> 이상이 본 발명에 따른 화합물(I)의 제조 방법의 대표예이지만, 본 발명 화합물의 제조에서의 원료 화합물은, 염이나 용매 화합물을 형성하고 있더라도 되고, 반응을 저해하지 않은 것이면 특별히 한정되지 않는다. 또, 본 발명의 화합물(I)이 프리체로서 얻어지는 경우, 상기의 화합물(I)이 형성하고 있더라도 좋은 염의 상태로 통상의 방법에 따라서 변환할 수 있다. 또, 본 발명의 화합물(I)에 대해 얻어지는 여러 가지 이성체(예를 들면 기하이성체, 부제탄소에 기초하는 광학이성체, 회전이성체, 입체이성체, 호변이성체, 등)은, 보통의 분리수단, 예를 들면 재결정, 부분입체이성질염법, 효소분할법, 여러 가지 크로마토그래피(예를 들면 박층크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피, 등)을 이용함으로써 정제하고, 단리할 수 있다.

<221> 본 발명에 따른 상기 식(I)으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 관용되는 방법에 의해 제제화하는 것이 가능하고, 바람직한 제형으로는 정제, 가루약, 미립제, 과립제, 피복정제, 캡슐제, 시럽제, 트로키제, 흡입제, 좌제, 주사제, 연고제, 안연고제, 점안제, 점비제, 점이제, 팍제, 로션제 등을 들 수 있다. 제제화에는, 통상 이용되는 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제나, 및 필요에 의해 안정화제, 유화제, 흡수촉진제, 계면활성제, pH 조정제, 방부제, 향산화제 등을 사용할 수 있고, 일반적으로 의약품 제제의 원료로서 이용되는 성분을 배합하여 통상의 방법에 의해 제제화 가능하다. 이들 성분으로는 예를 들면 (1) 대두유, 소지, 합성글리세라이드 등의 동식물유; (2) 유동과라핀, 스쿠알렌, 고형과라핀 등의 탄화수소; (3) 미리스틴산옥틸도데실, 미리스틴산이소프로필 등의 에스테르유; (4) 세토스테아릴알코올, 베헤닐알코올 등의 고급알코올; (5) 실리콘수지; (6) 실리콘유; (7) 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌블록코폴리머 등의 계면활성제; (8) 하이드록시에틸셀룰로오즈, 폴리아크릴산, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스 등의 수용성고분자; (9) 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올; (10) 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 솔비톨 등의 다가알코올; (11) 글루코스, 자당 등의 당; (12) 무수규산, 규산알루미늄마그네슘, 규산알루미늄 등의 무기분체; (13) 정제수 등을 들 수 있다. 1)부형제로는, 예를 들면 유당, 옥수수 녹말, 백당, 포도당, 만니톨, 솔비트, 결정셀룰로오즈, 이산화규소 등 ; 2)결합제로는, 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리비닐에테르, 메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로오즈, 아라비아 고무, 트라카칸트 고무, 젤라틴, 셀라크, 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌글리콜·폴리옥시에틸렌·블록폴리머, 메글루민, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴 등 ; 3)붕괴제로는, 예를 들면 전분, 한천, 젤라틴말, 결정셀룰로오즈, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴, 카르복시메틸 셀룰로스·칼슘 등 ; 4)활택제로는, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 경화 식물기름, 등 ; 5)착색제로는 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것이면, 어떠한 것이라도 좋고 ; 6) 교미교취제로는, 코코야말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피말 등 ; 7)향산화제로는, 아스코르빈산, α-토코페롤, 등, 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것이 각각 이용된다.

<222> 1)경구 제제는, 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염에 부형제, 또 필요에 따라 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제 등을 가한 후, 통상의 방법에 의해 가루약, 미립제, 과립제, 정제, 피복정제, 캡슐제 등으로 한다. 2)정제·과립제의 경우에는, 당의, 젤라틴의, 기타 필요에 따라 적절하게 코팅하는 것은 물론 지장을 주지 않는다. 3)시럽제, 주사용제, 점안제, 등의 액제의 경우는, pH 조정제, 용해제, 등장화제 등과, 필요에 따라 용해보조제, 안정화제, 완충제, 현탁화제, 향산화제 등을 가하여, 통상의 방법에 의해 제제화한다. 상기 액제의

경우, 동결건조물로 하는 것도 가능하고, 또, 주사제는 정맥, 피하, 근육내에 투여할 수 있다. 현탁화의 바람직한 예로서는, 메틸 셀룰로스, 폴리소르베이트80, 하이드록시에틸셀룰로오즈, 아라비아 고무, 트라가칸트 고무말, 카르복시메틸 셀룰로스나트륨, 폴리옥시에틸렌솔비탄모노라우레이트, 등 ; 용해보조제의 바람직한 예로서는, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 폴리소르베이트80, 니코틴산아미드, 폴리옥시에틸렌솔비탄모노라우레이트 등 ; 안정화제의 바람직한 예로서는, 아황산나트륨, 메타아황산나트륨, 에테르 등 ; 보존제의 바람직한 예로서는, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 소르빈산, 페놀, 크레졸, 클로로크레졸 등을 들 수 있다. 또, 4)외용제의 경우는, 특히 제법이 한정되지 않고, 통상의 방법에 의해 제조할 수 있다. 사용하는 기재 원료로는, 의약품, 의약 부외품, 화장품 등에 통상 사용되는 각종 원료를 이용하는 것이 가능하고, 예를 들면 동식물유, 광물유, 에스테르유, 왁스류, 고급알코올류, 지방산류, 실리코유, 계면활성제, 인지질류, 알코올류, 다가알코올류, 수용성 고분자류, 점토광물류, 정제수 등의 원료를 들 수 있고, 필요에 따라, pH 조정제, 항산화제, 킬레이트제, 방부방미제, 착색료, 향료 등을 첨가할 수 있다. 또한, 필요에 따라 분화유도작용을 가지는 성분, 혈류촉진제, 살균제, 소염제, 세포부활제, 비타민류, 아미노산, 보습제, 각질용해제 등의 성분을 배합할 수도 있다.

<223> 본 발명에 따른 의약의 투여량은, 증상의 정도, 연령, 성별, 체중, 투여형태·염의 종류, 약제에 대한 감수성차이, 질환의 구체적인 종류 등에 따라 다르지만, 통상 성인의 경우는 하루당 경구투여로 약 30 μg 내지 10g, 바람직하게는 100 μg 내지 5g, 더욱 바람직하게는 100 μg 내지 100mg를, 주사투여로 약 30 μg 내지 1g, 바람직하게는 100 μg 내지 500mg, 더욱 바람직하게는 100 μg 내지 30mg를 각각 1회 또는 수회로 나눠 투여한다.

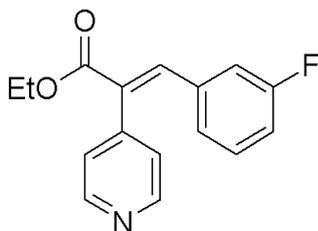
<224> 본 발명에 따라, 신규한 피리미딘 화합물을 제공하는 것이 가능하게 되었다. 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 아데노신 수용체(아데노신 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 또는 A<sub>3</sub> 수용체)에 대한 우수한 길항작용을 나타내고, 특히 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 즉, 아데노신 A<sub>2A</sub> 및/또는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체의 길항제로서 우수하다. 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 아데노신 수용체(아데노신 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 또는 A<sub>3</sub> 수용체)가 관여하는 질환, 및, 상기 수용체의 길항제가 유효한 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용하다. 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 여러 가지 변비증(기능성 변비증, 과민성 장 증후군, 과민성 장 증후군에 수반되는 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 수반되는 변비증, 선천성 소화관기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐쇄에 수반되는 변비증)에 유용하며, 또한, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 망막증, 비만증, 천식, 등의 치료제, 예방제 또는 개선제로서 유용한 외에, 혈당강하제, 내당능장애 개선제, 인슐린 감수성 증강제, 강압제, 이노제, 항울제, 골다공증 치료약, 파킨슨병 치료약, 알츠하이머병 치료약, 염증성 장질환 치료약, 클론병 치료약 등으로도 유용하다.

**실시예**

<225> 이하에 나타내는 참고예, 실시예 및 시험예는 예시적인 것이고, 본 발명에 따른 화합물은 어떠한 경우도 이하의 구체적인 예에 제한되지 않다. 당업자는, 이하에 나타내는 실시예 뿐 아니라 본원 명세서에 이러한 특허청구의 범위에 여러 가지 변경을 더하여 본 발명을 최대한으로 실시할 수 있고, 이러한 변경은 본원명세서에 이러한 특허청구의 범위에 포함된다.

<226> 참고예 1

<227> (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜산에틸



<228>

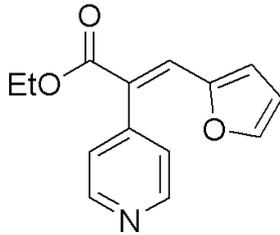
<229> 4-피리딜아세트산에틸(25.0g, 0.151mol) 및 3-플루오로벤즈알데히드(20.7g, 0.167mol)의 무수아세트산(100mL)-트리ethyl아민(20mL)용액을 5.5 시간 가열 환류했다. 반응액을 방냉후, 농축했다. 잔사를 아세트산에틸 및 포화탄산수소나트륨 수용액으로 희석한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합한 유기층을 포화탄산수소나트륨 수용액(× 2) 및 포화식염수로 세정, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔칼럼 크로마토

그래피(용출용매;헥산, 헥산: 아세트산에틸= 9: 1)에 제공하고, 표제 화합물(25.5g, 62%)을 적등색 유상물로서 얻었다.

<230>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.28(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.27(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.70-6.75(1H, m), 6.80-6.84(1H, m), 6.91-6.97(1H, m), 7.12-7.18(1H, m), 7.16(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 8.62(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

<231> 참고예 2

<232> (E)-3-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-2-프로펜산에틸



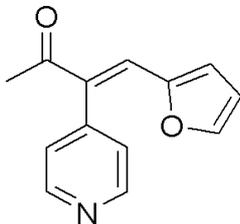
<233>

<234> 2-푸르알데히드를 이용하여, 참고예 1과 동일한 방법으로 합성했다.

<235>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.20(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.18(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.51(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.54(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.29(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.69(1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.62(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

<236> 참고예 3

<237> (E)-4-(2-푸릴)-3-(4-피리딜)-3-부텐-2-온



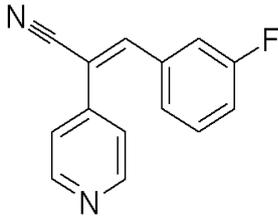
<238>

<239> 질소분위기 하,  $-50^\circ\text{C}$ (드라이아이스-아세톤욕)에서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1M 테트라하이드로퓨란 용액(22mL, 22mmol)에 브롬화메틸마그네슘의 3.0M 디에틸에테르용액(3.7mL, 11.1mmol)을 5분간에 걸쳐 적하하여, 그대로 1시간 교반했다. 여기에, (E)-3-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-2-프로펜산에틸(2.4g, 9.87mmol)의 테트라하이드로퓨란(20mL) 용액을 5분간에 걸쳐 적하했다. 반응액을 실온까지 온도 상승하면서, 30분간 교반한 후, 염산을 더하여 반응을 정지했다. 포화염화 암모늄 수용액으로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화식염수로 세정, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔칼럼 크로마토그래피(용출용매; 헥산: 아세트산에틸= 1: 1-4: 1)에 제공하고, 표제 화합물(0.52g, 23%)을 얻었다.

<240>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.36(3H, s), 6.07(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 6.34(1H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 7.16(2H, dd,  $J = 1.8, 4.4\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.55(1H, s), 8.70(2H, dd,  $J = 1.8, 4.4\text{Hz}$ ).

<241> 참고예 4

<242> (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜니트릴



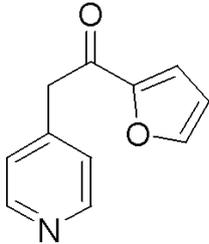
<243>

<244> 나트륨(3.0g, 130mmol)을 에탄올(150mL)에 용해시킨 후, 염산 4-피리딜아세트니트릴(10g, 65mmol)을 가하여, 실온에서 교반했다. 10분 후, 3-플루오로벤즈알데히드(8g, 65mmol)를 가하여, 그대로 30분간 교반했다. 생긴 침전물을 여과 채취, 소량의 물로 세정하여, 표제 화합물(8.2g, 56%)을 무색 고체로서 얻었다.

<245> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 7.40-7.46(1H, m), 7.61-7.68(1H, m), 7.75(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.77-7.86(2H, m), 8.37(1H, s), 8.73(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz).

<246> 참고예 5

<247> 1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에탄온



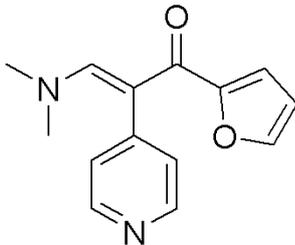
<248>

<249> 4-피콜린(4.6g, 49.4mmol) 및 2-푸란 카르복산에틸(7.7g, 54.9mmol)의 테트라하이드로퓨란(40mL) 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(100mL, 100mmol)를 질소분위기 하, 0℃에서 1시간 적하한 후, 그대로 2시간 교반했다. 반응액에 헥산(140mL)을 가하여, 생긴 결정을 여과 채취했다. 얻어진 결정을 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 수용액에 용해시켰다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(× 2) 및 포화식염수로 세정, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사에 헥산을 가하여, 생긴 침전물을 여과 채취, 헥산으로 세정하여, 표제 화합물(6.5g, 70%)을 담황색 고체로서 얻었다.

<250> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 4.26(2H, s), 6.77(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 7.31(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.65(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 8.05(1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 8.51(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz).

<251> 참고예 6

<252> 3-(디메틸아미노)-1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-2-프로펜-1-온



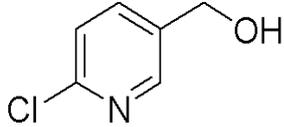
<253>

<254> 1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에탄온(2.0g, 10.7mmol)에 N, N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈(5mL)을 가하여, 100℃에서 2시간 교반했다. 방냉후, 반응액을 아세트산에틸 및 포화염화 암모늄수용액으로 희석했다. 수층을 아세트산에틸(× 6)로 추출했다. 합한 유기층을 무수황산나트륨으로 건조한 후, 농축하여, 표제 화합물(2.5g, 97%)을 적갈색 유상물로서 얻었다.

<255>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.80(6H, br s), 6.53(1H, br), 6.60(1H, br), 7.10(2H, d, J = 4.0Hz), 7.65(1H, br), 7.75(1H, s), 8.44(2H, d, J = 4.0Hz).

<256> 참고예 7

<257> (6-클로로-3-피리딜)메탄올



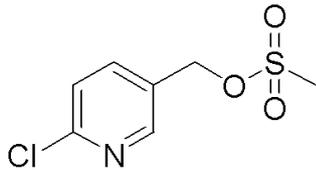
<258>

<259> 6-클로로니코틴산에틸(25.8g, 0.139mol)의 에탄올 용액에 수소화붕소나트륨(10.5g, 0.278mol)을 가하여, 질소분위기 하, 실온에서 교반했다. 41시간 후, 반응액을 농축하고, 잔사를 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸로 희석했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액으로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔칼럼 크로마토그래피(용출용매;헥산, 헥산: 아세트산에틸= 4: 1, 2: 1, 3: 2)에 제공하여, 표제 화합물(11.7g, 58%)을 담황색 고체로서 얻었다.

<260>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.54(2H, d, J = 5.6Hz), 5.43(1H, t, J = 5.6Hz), 7.48(1H, d, J = 8.4Hz), 7.80(1H, dd, J = 2.4, 8.4Hz), 8.35(1H, d, J = 2.4Hz).

<261> 참고예 8

<262> 메탄술폰산(6-클로로-3-피리딜)메틸



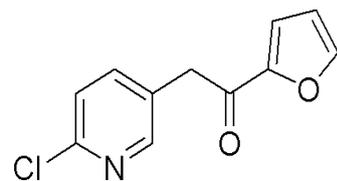
<263>

<264> (6-클로로-3-피리딜)메탄올(4.5g, 31.3mmol) 및 트리에틸아민(13.2mL, 94.7mmol)의 디클로로메탄 용액(90mL)에 질소분위기 하, -9 내지 4°C에서, 메탄설포닐클로라이드(3.6mL, 46.5mmol)를 45분간에 걸쳐 적하하여, 그대로 교반했다. 1시간 후, 실온까지 온도 상승했다. 반응액을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화암모늄 수용액으로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조, 농축하여, 표제 화합물(6.14g, 88%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<265>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.30(3H, s), 5.34(2H, s), 7.61(1H, dd, J = 0.6, 8.0Hz), 7.97(1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 8.53(1H, dd, J = 0.6, 2.4Hz).

<266> 참고예 9

<267> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄올



<268>

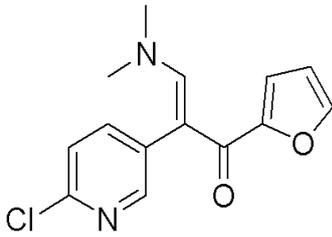
<269> 2-푸르알데히드(7.9g, 82.2mmol) 및 요오드화아연(II)(110mg, 0.345mmol)의 혼합물에, 질소분위기 하, 0°C에서 트리메틸실릴시아니드(11.0mL, 82.5mmol)를 10분간에 걸쳐 적하하여, 그대로 교반했다. 30분 후, 테트라하이드로퓨란(200mL)으로 희석한 후, -78°C까지 냉각하고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 테트라하이드로퓨란 용액(86mL, 86mmol)을 1시간 적하했다. 계속해서 메탄술폰산(6-클로로-3-피리딜)메틸(18.1g, 81.7mmol)의 테

트라하이드로퓨란(50mL) 용액을 1.5시간 적하하여, 실온까지 서서히 온도 상승하면서 교반했다. 12.5 시간 후, 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1.0M 테트라하이드로퓨란 용액(86mL, 86mmol)을 가하여, 그대로 교반했다. 또 30분 후, 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸로 희석했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(× 2)으로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔칼럼 크로마토그래피(용출용매;헥산, 헥산: 아세트산에틸= 10: 1, 4: 1, 3: 1, 2: 1)에 제공한 후, 헥산으로 현탁, 생긴 침전물을 여과 채취하여, 표제 화합물(11.9g, 54%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<270>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.31(2H, s), 6.78(1H, dd,  $J = 1.8, 3.4\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

<271> 참고예 10

<272> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(2-푸틸)-2-프로펜-1-온



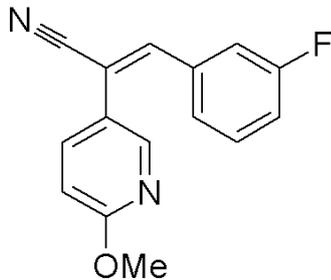
<273>

<274> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-푸틸)-1-에탄온을 이용하여, 참고예 6과 동일한 방법으로 합성했다.

<275>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.79(6H, br s), 6.55(1H, dd,  $J = 2.0, 3.4\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J = 2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

<276> 참고예 11

<277> (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(6-메톡시-3-피리딜)-2-프로펜니트릴



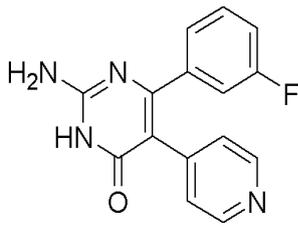
<278>

<279> 수산화나트륨(8.8g, 0.220mol)의 1, 2-디메톡시에탄(300mL) 현탁액에 질소분위기 하, 실온에서, 시아노메틸포스폰산디에틸(19.7g, 0.122mol)을 조금씩 가했다. 15분 교반한 후, 5-브로모-2-메톡시피리딘(20.0g, 0.106mol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.0g, 1.73mmol)을 순차로 가하고, 90℃까지 온도 상승하여, 6시간 교반했다. 반응액을 방냉, 또 빙냉했다. 질소분위기 하, 1 내지 4℃에서, 3-플루오로벤즈알데히드(13.7g, 0.110mol)를 1.5시간 적하하여, 실온까지 서서히 온도 상승하면서, 또 2.5시간 교반했다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸로 희석한 후, 수층을 아세트산에틸로 추출했다. 합한 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(× 2)으로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 메탄올로 현탁한 후, 생성되는 고형물을 여과 채취, 디에틸에테르 및 헥산으로 세정하여, 표제 화합물(7.80g, 29%)을 무색고형물로서 얻었다.

<280>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.92(3H, s), 7.00(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.34-7.40(1H, m), 7.57-7.64(1H, m), 7.69-7.78(2H, m), 8.03(1H, s), 8.11(1H, dd,  $J = 2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.53(1H, d,  $J = 2.6\text{Hz}$ ).

<281> 참고예 12

<282> 2-아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-3, 4-디하이드로-4-피리미디논



<283>

<284> (방법 1)

<285> 나트륨(3.2g, 139mmol)을 에탄올(200mL)에 용해시킨 후, 빙냉 하, 4-피리딜아세트니트릴(10.0g, 64.7mmol), 3-플루오로벤즈알데히드(7.3mL, 68.8mmol) 및 염산 구아니딘(7.0g, 73.3mmol)을 순차로 가하여, 2일간 가열 환류했다. 불용물을 여과 제거, 여과액을 농축했다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출용매; 디클로로메탄, 디클로로메탄: 메탄올= 20: 1, 10: 1, 5: 1)에 제공하여, 표제 화합물의 5, 6-디하이드로체(13.6g)를 조생성물로서 얻었다. 이것에 황(26.4g, S로서 82.3mmol)를 가하고, 185℃에서 2.5시간 가열했다. 반응혼합물을 방냉 후, 메탄올 내에 현탁하고 불용물을 여과 제거, 2N 염산으로 세정했다. 여과액의 메탄올을 농축한 후, 아세트산에틸(× 2)로 세정했다. 수층을 5N 수산화나트륨 수용액으로 pH= 11로 조정한 후, 아세트산에틸(× 2)로 세정했다. 수층을 2N 염산으로 중화하여, 생성된 결정을 여과 채취, 물 및 아세트산에틸로 세정하여, 표제 화합물(6.2g, 34%)을 무색 고체로서 얻었다. 또, 본 방법에 있어서 참고예 4와 같이 (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜니트릴을 단리한 후, 구아니딘과의 환화반응에 제공하더라도 동일하게 목적물을 얻을 수 있었다.

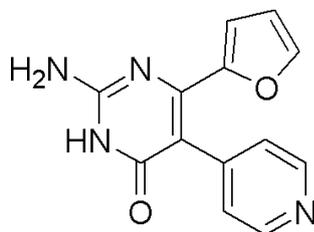
<286> (방법 2)

<287> 나트륨(3.4g, 147mmol)을 에탄올(500mL)에 용해시킨 후, (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜산에틸(33g, 121mmol) 및 염산구아니딘(13.9g, 146mmol)을 가하여, 13시간 가열 환류했다. 방냉후, 용매를 제거했다. 잔사에 테트라하이드로퓨란(500mL)을 가하고, 불용물을 여과 제거, 여과액을 농축했다. 잔사의 테트라하이드로퓨란(1500mL)-메탄올(100mL)용액에 활성 이산화망간(250g)을 가하여, 가열 환류했다. 2시간 후, 활성 이산화망간(100g)을 추가하여, 또 1시간15분 가열 환류했다. 방냉후, 이산화망간을 셀라이트 여과 제거, 테트라하이드로퓨란 및 메탄올로 세정했다. 수집한 여과액을 농축한 후, 잔사에 아세트니트릴을 가했다. 생성된 침전물을 여과 채취하여, 표제 화합물(15g, 44%)을 황색분말로서 얻었다.

<288> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.86(2H, br s), 6.96(1H, d, J = 7.6Hz), 7.00-7.07(3H, m), 7.00-7.15(1H, m), 7.20-7.28(1H, m), 8.34(2H, d, J = 3.2Hz); MS m/e(ESI)283(MH<sup>+</sup>).

<289> 참고예 13

<290> 2-아미노-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-3, 4-디하이드로-4-피리미디논



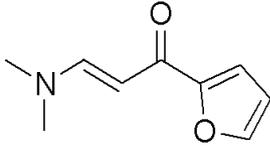
<291>

<292> 2-푸르알데히드를 이용하여, 참고예 12의 방법 1과 동일한 방법으로 합성했다.

<293> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.48(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.54(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.91(2H, br s), 7.21(2H, dd, J = 1.6, 4.6Hz), 7.54(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.52(2H, dd, J = 1.6, 4.6Hz); MS m/e(ESI)255(MH<sup>+</sup>).

<294> 참고예 14

<295> 3-(디메틸아미노)-1-(2-푸릴)-2-프로펜-1-온



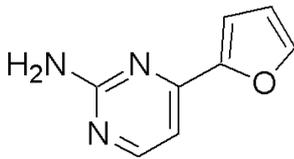
<296>

<297> 2-아세틸퓨란(25.0g, 0.227mmol) 및 N, N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈(40ml)의 혼합물을 100℃에서 9시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 농축했다. 잔사에 디에틸에테르 및 핵산을 가하여, 생성된 고형물을 여과 채취, 핵산으로 세정하여, 표제 화합물(36.5g, 97%)을 갈색 고체로서 얻었다.

<298> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.88(3H, br s), 3.14(3H, br s), 5.65(1H, d, J = 12.6Hz), 6.60(1H, dd, J = 2.0, 3.4Hz), 7.10(1H, dd, J = 0.8, 3.4Hz), 7.68(1H, d, J = 12.6Hz), 7.79(1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz).

<299> 참고예 15

<300> 4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



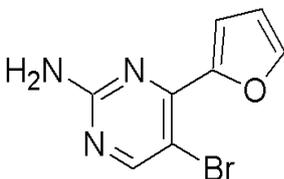
<301>

<302> 3-(디메틸아미노)-1-(2-푸릴)-2-프로펜-1-온(5.0g, 30.3mmol), 염산구아니딘(5.8g, 60.7mmol) 및 탄산칼륨(8.4g, 60.9mmol)의 N, N-디메틸포름아미드(50ml) 현탁액을 100℃에서 21시간 교반했다. 방냉후, 반응액을 빙수(250mL)로 희석했다. 생성된 고형물을 여과 채취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물(4.19g, 86%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<303> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.66(2H, br s), 6.68(1H, dd, J = 2.0, 3.2Hz), 6.88(1H, d, J = 5.2Hz), 7.17(1H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 7.88(1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 8.28(1H, d, J = 5.2Hz); MS m/e(ESI)162(MH<sup>+</sup>).

<304> 참고예 16

<305> 5-브로모-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



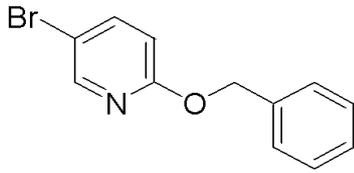
<306>

<307> 4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(4.10g, 25.4mmol)의 N, N-디메틸포름아미드 용액(40ml)에, 2℃에서, N-브로모숙신산이미드(4.53g, 25.5mmol)를 가하여, 그대로 교반했다. 6시간 후, 반응액을 포화탄산수소나트륨 수용액(240mL)으로 희석했다. 이것을 빙냉하고, 결정을 여과 채취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물(5.10g, 84%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<308> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.73(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.96(2H, br s), 7.50(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 7.97(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.41(1H, s).

<309> 참고예 17

<310> 2-(벤질옥시)-5-브로모피리딘



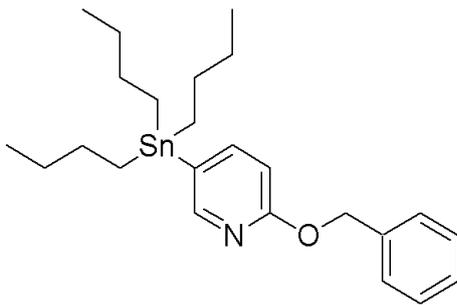
<311>

<312> 벤질 알코올(11.4g, 0.105mol)의 N, N-디메틸포름아미드(250mL) 용액에 0℃에서 70% 유성 수소화나트륨(4.2g, 0.123mol)을 가하고, 그대로 1.5시간 교반했다. 여기에 2,5-디브로모피리딘(25g, 0.106mol)을 가하여, 70℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(X2)으로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조, 농축하여, 표제 화합물의 조생성물(29.5g)을 담황색 액체로서 얻었다.

<313> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 5.33(2H, s), 6.90(1H, d, J = 9.0Hz), 7.30-7.41(3H, m), 7.41-7.46(2H, m), 7.92(1H, dd, J = 2.8, 9.0Hz), 8.30(1H, d, J = 2.8Hz).

<314> 참고예 18

<315> 2-(벤질옥시)-5-(1, 1, 1-트리부틸스테인)피리딘



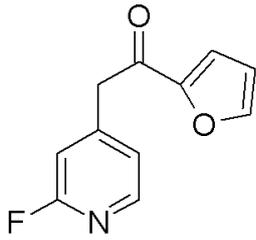
<316>

<317> 상기 2-(벤질옥시)-5-브로모피리딘의 조생성물(29.5g)의 디에틸에테르(300ml) 현탁액에 질소분위기 하, -76 내지 -72℃에서 2.66M n-부틸리튬의 헥산용액(40ml, 0.106mol)을 30분에 걸쳐 적하했다. 이어서, 테트라하이드로퓨란(170mL)을 적하하여, 그대로 교반했다. 1.5시간 후, 염화트리부틸주석(35g, 0.114mol)의 테트라하이드로퓨란(50ml) 용액을 1.5시간 적하한 후, 반응액을 실온까지 서서히 온도 상승하면서, 그대로 교반했다. 6시간 후, 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸로 희석했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(X2)으로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출용매: 헥산, 헥산: 아세트산에틸= 20: 1)에 제공하여, 표제 화합물(47.0g, 94%)을 무색 유상물로서 얻었다.

<318> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.85(9H, t, J = 7.6Hz), 0.97-1.15(6H, m), 1.29(6H, sex, J = 7.6Hz), 1.46-1.55(6H, m), 5.33(2H, s), 6.85-6.90(1H, m), 7.29-7.41(3H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.66-7.78(1H, m), 8.08-8.15(1H, m).

<319> 참고예 19

<320> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온



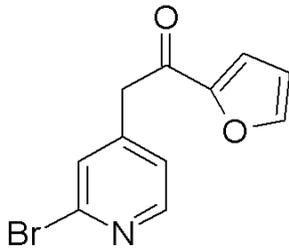
<321>

<322> 2-플루오로-4-메틸피리딘을 이용하여, 참고예 5과 동일한 방법으로 합성했다.

<323>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.36(2H, s), 6.76(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.11(1H, br), 7.24-7.29(1H, m), 7.63(1H, dd,  $J = 0.4, 3.6\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ).

<324> 참고예 20

<325> 2-(2-브로모-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온



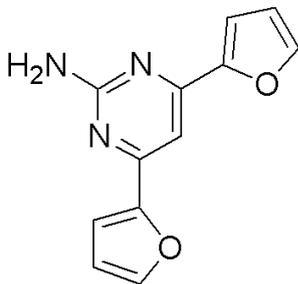
<326>

<327> 2-브로모-4-메틸피리딘을 이용하여, 참고예 5과 동일한 방법으로 합성했다.

<328>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.31(2H, s), 6.77(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.36(1H, dd,  $J = 1.6, 5.2\text{Hz}$ ), 7.60(1H, dd,  $J = 0.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.32(1H, dd,  $J = 0.4, 5.2\text{Hz}$ ).

<329> 참고예 21

<330> 4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



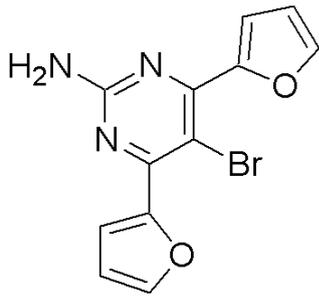
<331>

<332> 1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에탄온 대신 2-아세틸퓨란을 이용하여, 실시예 12과 동일한 방법으로 합성했다.

<333>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.69(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.76(2H, br s), 7.21(1H, s), 7.21(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.90(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ).

<334> 참고예 22

<335> 5-브로모-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



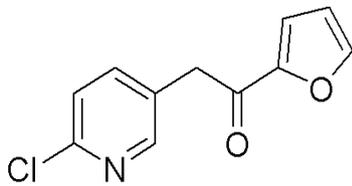
<336>

<337> 4,6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민을 이용하여, 참고예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<338>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.72(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.01(2H, br s), 7.47(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.95(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ).

<339> 참고예 23(참고예 9의 별도 합성법)

<340> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온

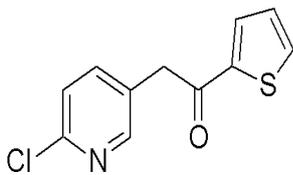


<341>

<342> 메탄술폰산(6-클로로-3-피리딜)메틸의 대신에 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘을 이용하여, 참고예 9과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<343> 참고예 24

<344> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-티에닐)-1-에탄논



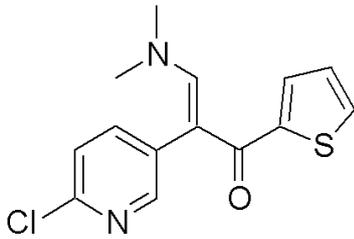
<345>

<346> 2-티오펜알데히드를 이용하여, 참고예 9과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<347>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.46(2H, s), 7.31(1H, dd,  $J = 4.0, 4.8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07(1H, dd,  $J = 1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, dd,  $J = 1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

<348> 참고예 25

<349> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(2-티에닐)-2-프로펜-1-온



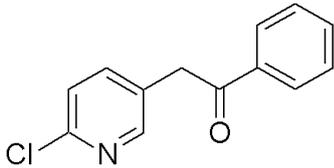
<350>

<351> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-티에닐)-1-에탄온을 이용하여, 참고예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<352>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.79(6H, br s), 7.06(1H, dd, J = 3.8, 5.0Hz), 7.13(1H, dd, J = 1.0, 3.8Hz), 7.47(1H, d, J = 8.0Hz), 7.62(1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 7.69(1H, s), 7.73(1H, dd, J = 1.0, 5.0Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4Hz).

<353> 참고예 26

<354> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-페닐-1-에탄온



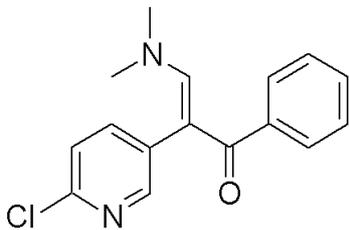
<355>

<356> 벤즈알데히드를 이용하여, 참고예 9과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<357>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.54(2H, s), 7.50(1H, d, J = 8.0Hz), 7.55-7.61(2H, m), 7.66-7.72(1H, m), 7.76(1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 8.04-8.09(2H, m), 8.32(1H, d, J = 2.4Hz).

<358> 참고예 27

<359> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-페닐-2-프로펜-1-온



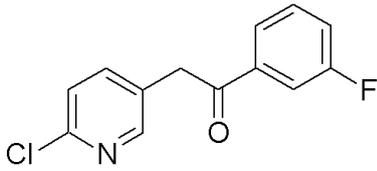
<360>

<361> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-페닐-1-에탄온을 이용하여, 참고예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<362>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.73(6H, br s), 7.29(1H, s), 7.36-7.45(6H, m), 7.60(1H, dd, J = 2.2, 8.0Hz), 8.14(1H, d, J = 2.2Hz).

<363> 참고예 28

<364> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(3-플루오로페닐)-1-에탄온



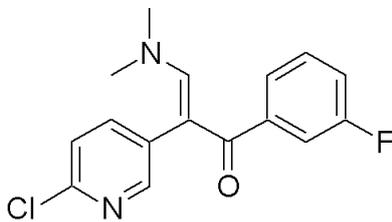
<365>

<366> 벤즈알데히드를 이용하여, 참고예 9과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<367>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.55(2H, s), 7.51(1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.52-7.59(1H, m), 7.61-7.68(1H, m), 7.60(1H, dd,  $J = 2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 7.82-7.87(1H, m), 7.90-7.95(1H, m), 8.31(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

<368> 참고예 29

<369> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)-2-프로펜-1-온



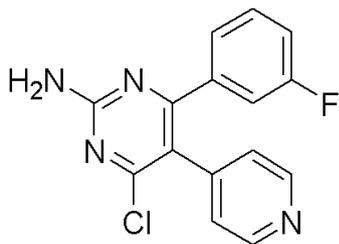
<370>

<371> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(3-플루오로페닐)-1-에탄온을 이용하여, 참고예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<372>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.74(6H, br s), 7.17-7.29(3H, m), 7.31(1H, s), 7.39-7.47(2H, m), 7.61(1H, dd,  $J = 2.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ).

<373> 실시예 1

<374> 4-클로로-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



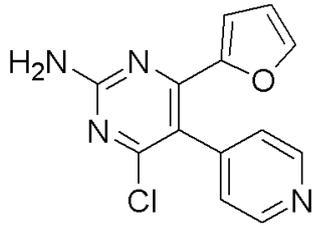
<375>

<376> 2-아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-3,4-디하이드로-4-피리미디논(1.0g, 3.54mmol)의 옥시염화인(15mL) 현탁액을 질소분위기 하, 100°C에서 30분간 교반했다. 방냉후, 반응액을 농축했다. 잔사를 아세트산에틸 및 2N 수산화나트륨에 용해시켰다. 유기층을 포화탄산수소나트륨 수용액( $\times 2$ ) 및 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사에 디에틸에테르를 더하여, 생성된 침전물을 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정하여 표제 화합물(513mg, 48%)을 무색 고체로서 얻었다.

<377>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 7.00-7.03(1H, m), 7.05-7.10(1H, m), 7.12-7.18(1H, m), 7.24-7.31(1H, m), 7.25(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 8.51(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ); MS m/e(ESI)301(MH+).

<378> 실시예 2

<379> 4-클로로-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



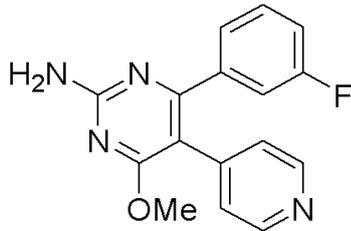
<380>

<381> 2-아미노-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-3,4-디하이드로-4-피리미디논을 이용하여, 실시예 1과 동일한 방법으로 합성했다.

<382>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.27(1H, d, J = 3.6Hz), 6.48(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 7.34(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.35(2H, br s), 7.67(1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 8.66(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz); MS m/e(ESI)273(MH $^+$ ).

<383> 실시예 3

<384> 4-(3-플루오로페닐)-6-메톡시-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



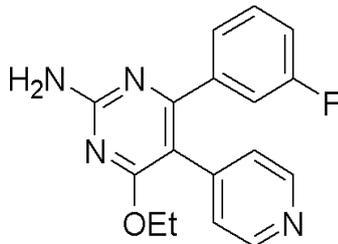
<385>

<386> 나트륨(20mg, 0.870mmol)을 메탄올(3mL)에 용해시킨 후, 4-클로로-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민(50mg, 0.166mmol)을 가하여, 질소분위기 하, 60 내지 65°C에서 30분간 교반했다. 방냉후, 반응액을 아세트산에틸로 희석한 후, 포화 염화 암모늄( $\times 3$ ) 및 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사에 디에틸에테르를 가하여, 생성된 침전물을 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정하여, 표제 화합물(16mg, 32%)을 무색 고체로서 얻었다.

<387>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.83(3H, s), 6.90-7.16(7H, m), 7.22-7.29(1H, m), 8.40(2H, d, J = 4.8Hz); MS m/e(ESI)297(MH $^+$ ).

<388> 실시예 4

<389> 4-에톡시-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



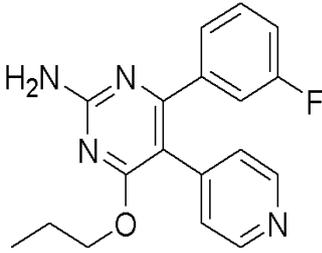
<390>

<391> 에탄올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<392>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.23(3H, t, J = 7.2Hz), 4.33(2H, q, J = 7.2Hz), 6.92(2H, br s), 6.94-7.16(5H, m), 7.22-7.29(1H, m), 8.39(2H, d, J = 6.0Hz); MS m/e(ESI)311(MH $^+$ ).

<393> 실시예 5

<394> 4-(3-플루오로페닐)-6-프로폭시-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



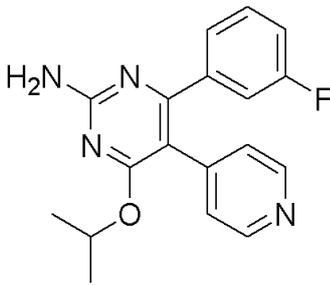
<395>

<396> 1-프로판올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<397>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.86(3H, t, J = 7.2Hz), 1.62(2H, sex, J = 7.2Hz), 4.22(2H, t, J = 7.2Hz), 6.92(2H, br s), 6.96-7.00(1H, m), 7.02-7.16(2H, m), 7.08(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.23-7.29(1H, m), 8.40(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz); MS m/e(ESI)325(MH+).

<398> 실시예 6

<399> 4-(3-플루오로페닐)-6-이소프로폭시-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



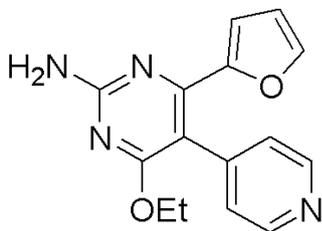
<400>

<401> 2-프로판올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<402>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.23(6H, d, J = 6.0Hz), 5.32(1H, m), 6.89(2H, br s), 6.92-7.16(5H, m), 7.21-7.28(1H, m), 8.38(2H, br); MS m/e(ESI)325(MH+).

<403> 실시예 7

<404> 4-에톡시-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



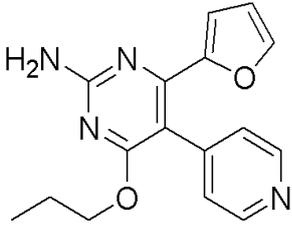
<405>

<406> 4-클로로-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민 및 에탄올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<407>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.17(3H, t, J = 6.8Hz), 4.28(2H, q, J = 6.8Hz), 6.36(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.45(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.81(2H, br s), 7.19(2H, d, J = 4.4Hz), 7.57(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.54(2H, d, J = 4.4Hz); MS m/e(ESI)283(MH+).

<408> 실시예 8

<409> 4-(2-푸릴)-6-프로폭시-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



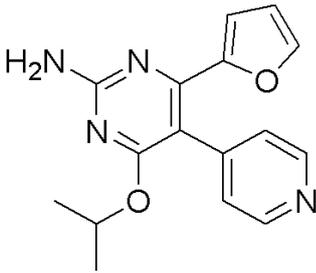
<410>

<411> 4-클로로-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민 및 1-프로판올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<412>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.80(3H, t, J = 7.2Hz), 1.56(2H, sex, J = 7.2Hz), 4.17(2H, t, J = 7.2Hz), 6.38(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.45(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.80(2H, br s), 7.19(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.57(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.54(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz); MS m/e(ESI)297(MH $^+$ ).

<413> 실시예 9

<414> 4-(2-푸릴)-6-이소프로폭시-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



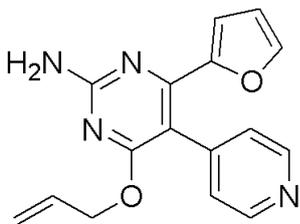
<415>

<416> 4-클로로-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민 및 2-프로판올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<417>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.17(6H, d, J = 6.4Hz), 5.28(1H, sept, J = 6.4Hz), 6.35(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.45(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.78(2H, br s), 7.17(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.56(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.53(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz); MS m/e(ESI)297(MH $^+$ ).

<418> 실시예 10

<419> 4-(알릴옥시)-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



<420>

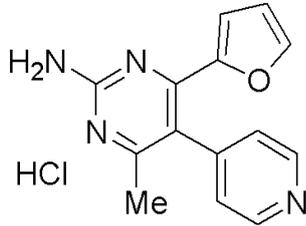
<421> 4-클로로-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민 및 알릴알코올을 이용하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 합성했다.

<422>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.77(2H, dt, J = 1.6, 5.2Hz), 5.12(1H, dq, J = 1.6, 10.4Hz), 5.14(1H,

dq,  $J = 1.6, 17.2\text{Hz}$ ), 5.93(1H, ddt,  $J = 5.2, 10.4, 17.2\text{Hz}$ ), 6.38(1H, dd,  $J = 0.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.46(1H, dd,  $J = 1.6, 3.4\text{Hz}$ ), 6.84(2H, br s), 7.21(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.55(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ); MS  $m/e(\text{FAB})295(\text{MH}^+)$ .

<423> 실시예 11

<424> 4-(2-푸릴)-6-메틸-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민 · 염산염



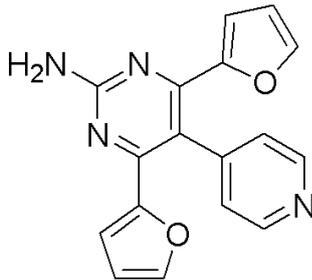
<425>

<426> (E)-4-(2-푸릴)-3-(4-피리딜)-3-부텐-2-온을 이용하여, 참고예 10의 방법 2와 동일한 방법으로 합성했다.

<427>  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  ppm; 2.09(3H, s), 6.53(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.85(2H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 8.90(2H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ).

<428> 실시예 12

<429> 4, 6-디(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



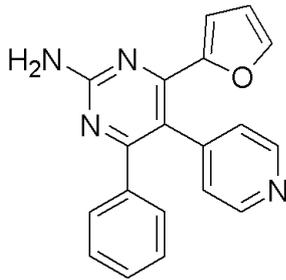
<430>

<431> 나트륨(540mg, 23.5mmol)을 무수에탄올(200mL)에 용해시킨 후, 1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에탄온(2.00g, 10.7mmol) 및 2-푸르알데히드(0.97mL, 11.7mmol)을 순차로 가하여, 실온에서 교반했다. 1.5시간 후, 염산구아니딘(7.0g, 73.3mmol)을 가하여, 14시간 가열 환류했다. 방냉후, 반응액을 농축했다. 잔사를 테트라하이드로퓨란으로 현탁한 후, 불용물을 여과 제거하고, 테트라하이드로퓨란으로 세정하고, 여과액의 용매를 제거했다. 잔사에 테트라하이드로퓨란(80mL) 및 활성 이산화망간(30.0g)을 가하여, 2시간 가열 환류했다. 방냉후, 이산화망간을 셀라이트 여과 제거하고, 테트라하이드로퓨란으로 세정했다. 수집한 여과액을 농축한 후, 잔사에 메탄올을 가했다. 생성된 침전물을 여과 채취하고, 메탄올로 세정하여, 표제 화합물(1.32g, 41%)을 단갈색 고체로서 얻었다.

<432>  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta$  ppm; 6.06(2H, dd,  $J = 0.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.44(2H, dd,  $J = 1.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.96(2H, br s), 7.33(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.65(2H, dd,  $J = 0.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.66(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

<433> 실시예 13

<434> 4-(2-푸릴)-6-페닐-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민



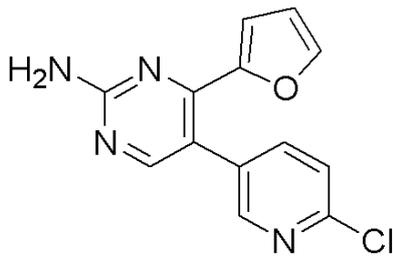
<435>

<436> 벤즈알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<437>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.19(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.46(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.99(2H, br s), 7.14(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.17-7.27(5H, m), 7.64(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.43(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz).

<438> 실시예 14

<439> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



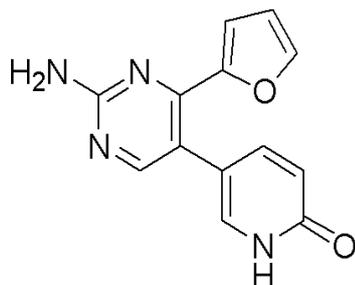
<440>

<441> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(2-푸릴)-2-프로펜-1-온(7.49g, 27.1mmol), 염산구아니딘(7.7g, 81.0mmol) 및 탄산칼륨(22.4g, 162mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(105mL) 현탁액을 70°C에서 21시간 교반했다. 방냉후, 반응액을 물로 희석했다. 생성된 결정을 여과 채취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물(5.48g, 74%)을 담황색 고체로서 얻었다.

<442>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.56(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.71(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.96(2H, br s), 7.55(1H, dd, J = 0.6, 8.4Hz), 7.69(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 7.77(1H, dd, J = 2.8, 8.4Hz), 8.22(1H, s), 8.31(1H, dd, J = 0.6, 2.8Hz).

<443> 실시예 15

<444> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



<445>

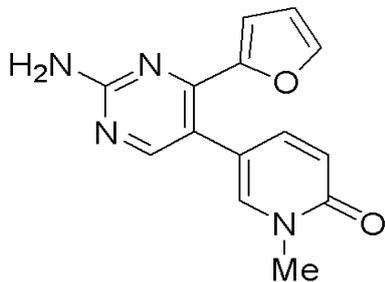
<446> 나트륨(455mg, 19.8mmol)을 4-메톡시벤질 알코올(15mL)에 질소분위기 하, 90°C에서 용해시킨 후, 5-(6-클로로-

3-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(1.80g, 6.60mmol)을 가하여, 그대로 교반했다. 1.5시간 후, 반응액을 방냉하여, 포화 염화암모늄 수용액 및 아세트산에틸로 희석했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액으로 세정한 후, 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사에 트리플루오로아세트산(40mL)을 가하여, 65℃에서 교반했다. 18시간 후, 반응액을 방냉하여, 디클로로메탄, 물, 및 5N 염산으로 희석했다. 수층을 아세트산에틸로 세정하여, 5N 수산화나트륨으로 pH= 6로 조정했다. 생성된 결정을 여과 채취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물의 조결정을 얻었다. 얻어진 조결정을 아세트산에틸 내 현탁한 후, 여과 채취하고, 아세트산에틸로 세정하여, 표제 화합물(820mg, 49%)을 무색 고체로서 얻었다.

<447>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.33(1H, d, J = 9.2Hz), 6.58(1H, dd, J = 1.8, 3.6Hz), 6.69(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.79(2H, br s), 7.24(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 7.34(1H, d, J = 2.8Hz), 7.77(1H, dd, J = 0.8, 1.8Hz), 8.12(1H, s); MS m/e(ESI)255(MH $^+$ ).

<448> 실시예 16

<449> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



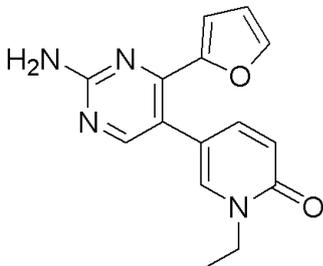
<450>

<451> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논(2.2g, 8.65mmol)의 메탄올(44mL) 현탁액에, 질소분위기 하, 실온에서, 나트륨 메톡시드(940mg, 17.4mmol)를 가하여, 교반했다. 15분 후, 요오드메탄(1.6mL, 25.7mmol)을 가하여, 그대로 22시간 교반했다. 반응액을 농축한 후, 잔사에 물을 첨가하고, 침전물을 여과 채취하고, 물로 세정하여, 표제 화합물의 조결정(1.98g)을 얻었다. 이것을 에탄올에 현탁한 후, 침전물을 여과 채취하고, 에탄올로 세정하여, 표제 화합물(1.54g, 66%)을 담황색 고체로서 얻었다.

<452>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46(3H, s), 6.38(1H, d, J = 9.2Hz), 6.58(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.73(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.81(2H, br s), 7.21(1H, dd, J = 2.6, 9.2Hz), 7.75(1H, d, J = 2.6Hz), 7.77(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.14(1H, s); MS m/e(ESI)269(MH $^+$ ).

<453> 실시예 17

<454> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-에틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



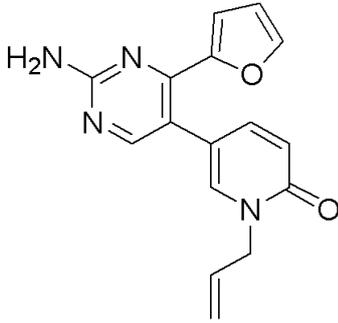
<455>

<456> 요오드화에틸을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<457>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.24(3H, t, J = 7.2Hz), 3.93(2H, q, J = 7.2Hz), 6.38(1H, d, J = 9.2Hz), 6.58(1H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.71(1H, d, J = 3.2Hz), 6.82(2H, br s), 7.23(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 7.73(1H, d, J = 2.8Hz), 7.78(1H, d, J = 1.6Hz), 8.17(1H, s); MS m/e(ESI)283(MH $^+$ ).

<458> 실시예 18

<459> 1-알릴-5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



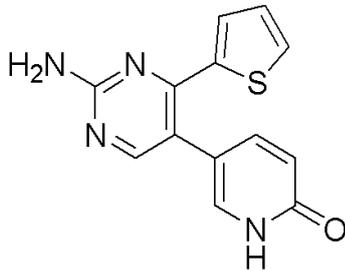
<460>

<461> 브롬화알릴을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<462>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 4.53(2H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 5.10(1H, dd,  $J = 1.6, 17.2\text{Hz}$ ), 5.19(1H, dd,  $J = 1.6, 10.4\text{Hz}$ ), 5.97(1H, ddt,  $J = 5.2, 10.4, 17.2\text{Hz}$ ), 6.42(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.58(1H, dd,  $J = 1.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.82(2H, br s), 7.27(1H, dd,  $J = 2.2, 9.2\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J = 0.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s).

<463> 실시예 19

<464> 5-[2-아미노-4-(2-티에닐)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



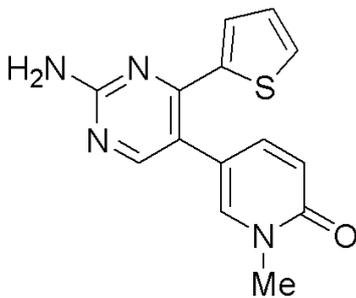
<465>

<466> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미디닐아민을 이용하여, 실시예 15와 동일한 방법으로 합성했다.

<467>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.36(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.77(2H, br s), 7.05(1H, dd,  $J = 3.6, 4.8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J = 1.2, 3.6\text{Hz}$ ), 7.26(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.68(1H, dd,  $J = 1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s).

<468> 실시예 20

<469> 5-[2-아미노-4-(2-티에닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



<470>

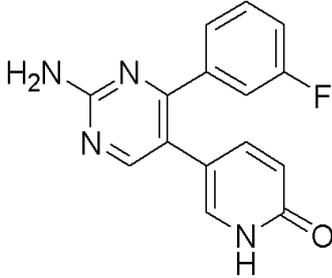
<471> 5-[2-아미노-4-(2-티에닐)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로

합성했다.

<472>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.46(3H, s), 6.41(1H, d, J = 9.2Hz), 6.80(2H, br s), 7.05(1H, dd, J = 3.8, 5.2Hz), 7.16(1H, dd, J = 1.0, 3.8Hz), 7.24(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 7.68(1H, dd, J = 1.0, 5.2Hz), 7.80(1H, d, J = 2.8Hz), 8.12(1H, s).

<473> 실시예 21

<474> 5-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



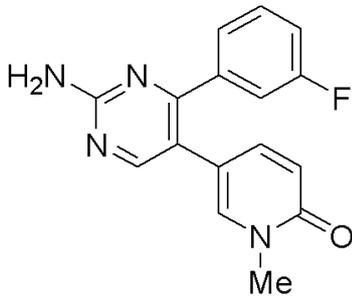
<475>

<476> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민을 이용하여, 실시예 15와 동일한 방법으로 합성했다.

<477>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.19(1H, d, J = 9.6Hz), 6.86(2H, br s), 7.00(1H, dd, J = 2.8, 9.6Hz), 7.15-7.30(4H, m), 7.36-7.46(1H, m), 8.26(1H, s), 11.68(1H, br s); MS m/e(ESI)283(MH $^+$ ).

<478> 실시예 22

<479> 5-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1,2-디하이드로-2-피리디논



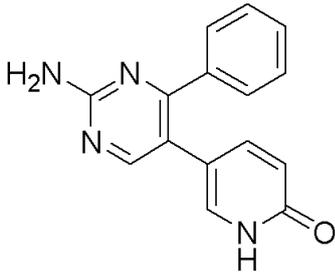
<480>

<481> 5-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<482>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.42(3H, s), 6.21(1H, d, J = 9.6Hz), 6.87(1H, dd, J = 2.8, 9.6Hz), 6.89(2H, br s), 7.20-7.29(3H, m), 7.37-7.44(1H, m), 7.75(1H, d, J = 2.8Hz), 8.28(1H, s).

<483> 실시예 23

<484> 5-(2-아미노-4-페닐-5-피리미디닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



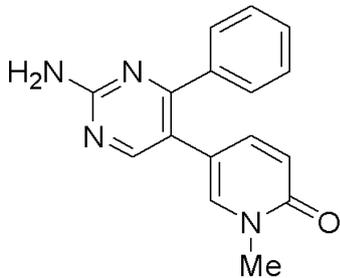
<485>

<486> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-페닐-2-피리미디닐아민을 이용하여, 실시예 15와 동일한 방법으로 합성했다.

<487>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.16(1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 6.80(2H, br s), 6.96(1H, dd,  $J = 2.6, 9.6\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J = 2.6\text{Hz}$ ), 7.34-7.44(5H, m), 8.23(1H, s).

<488> 실시예 24

<489> 5-(2-아미노-4-페닐-5-피리미디닐)-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



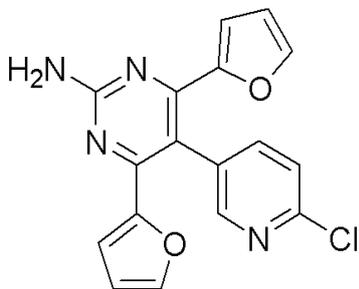
<490>

<491> 5-(2-아미노-4-페닐-5-피리미디닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<492>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.42(3H, s), 6.18(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.82(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 6.83(2H, br s), 7.32-7.47(5H, m), 7.74(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s).

<493> 실시예 25

<494> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



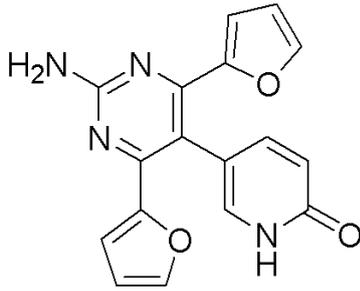
<495>

<496> 2-(6-클로로-3-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온을 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<497>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.21(2H, dd,  $J = 0.6, 3.4\text{Hz}$ ), 6.49(2H, dd,  $J = 1.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.97(2H, br s), 7.62(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.67(2H, dd,  $J = 0.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.28(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ).

<498> 실시예 26

<499> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리미딘논



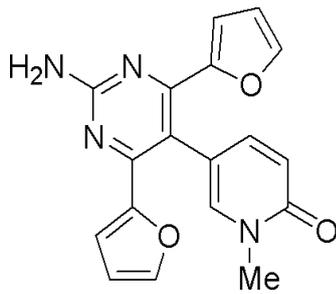
<500>

<501> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미디닐아민을 이용하여, 실시예 15와 동일한 방법으로 합성했다.

<502> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.36(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.46(1H, d, J = 9.2Hz), 6.55(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.67(2H, br s), 7.24(1H, d, J = 2.2Hz), 7.31(1H, dd, J = 2.2, 9.2Hz), 7.78(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 11.76(1H, s); MS m/e(ESI)321(MH<sup>+</sup>).

<503> 실시예 27

<504> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



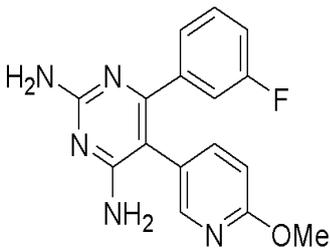
<505>

<506> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<507> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.43(3H, s), 6.39(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.52(1H, d, J = 9.2Hz), 6.54(2H, dd, J = 1.8, 3.6Hz), 6.88(2H, br s), 7.32(1H, dd, J = 2.6, 9.2Hz), 7.64(1H, d, J = 2.6Hz), 7.77(2H, dd, J = 0.8, 1.8Hz); MS m/e(ESI)335(MH<sup>+</sup>).

<508> 실시예 28

<509> 6-(3-플루오로페닐)-5-(6-메톡시-3-피리딜)-2, 4-피리미딘디아민



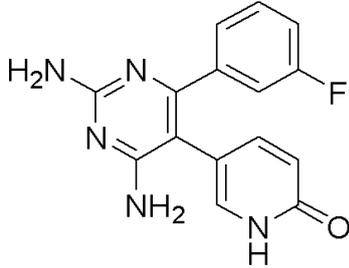
<510>

<511> (E)-3-(3-플루오로페닐)-2-(6-메톡시-3-피리딜)-2-프로펜이트릴을 이용하여, 참고예 12의 방법 2와 동일한 방법으로 합성했다.

<512>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.81(3H, s), 5.96(2H, br s), 6.12(2H, br s), 6.74(1H, d, J = 8.6Hz), 6.92-7.06(3H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.41(1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.80(1H, d, J = 2.4Hz).

<513> 실시예 29

<514> 5-[2, 4-디아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



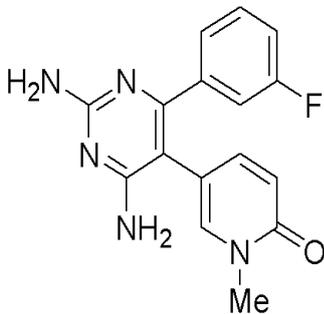
<515>

<516> 6-(3-플루오로페닐)-5-(6-메톡시-3-피리딜)-2,4-피리미딘디아민(5.00g, 16.1mmol)의 아세트산(30mL)-진한 브롬화수소산(50mL) 용액을 100°C에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 5N 수산화나트륨으로 pH= 12-13으로 조정하고, 아세트산에틸로 세정했다. 수층을 5N 염산으로 중화했다. 생성된 고형물을 여과 채취하여, 표제 화합물(3.36g, 70%)을 무색 고체로서 얻었다.

<517>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.06(2H, br s), 6.07(2H, br s), 6.21(1H, d, J = 9.2Hz), 6.97(1H, d, J = 2.4Hz), 7.01-7.09(4H, m), 7.23-7.30(1H, m); MS m/e(ESI)298(MH $^+$ ).

<518> 실시예 30

<519> 5-[2, 4-디아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



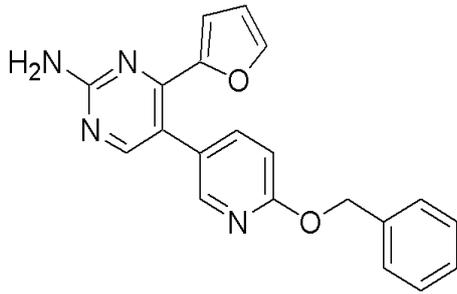
<520>

<521> 5-[2, 4-디아미노-6-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16과 동일한 방법으로 합성했다.

<522>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.32(3H, s), 6.07(2H, br s), 6.17(2H, br s), 6.23(1H, d, J = 9.4Hz), 6.94(1H, dd, J = 2.6, 9.4Hz), 7.02-7.12(3H, m), 7.23-7.30(1H, m), 7.46(1H, d, J = 2.6Hz); MS m/e(ESI)312(MH $^+$ ).

<523> 실시예 31

<524> 5-[6-(벤질옥시)-3-피리딜]-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



<525>

<526> 5-브로모-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(10.5g, 43.9mmol), 2-(벤질옥시)-5-(1, 1, 1-트리부틸스태닐)피리딘 (41.7g, 87.9mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(1.6g, 2.28mmol)의 N, N-디메틸포름아미드 (100ml) 용액을 질소분위기 하, 100℃에서, 25시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 수용액으로 희석했다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액의 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(X2)으로 세정한 후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 헥산 내 현탁한 후, 고형물을 여과 채취하고, 헥산으로 세정했다. 얻어진 고형물을 아세트산에틸 내 현탁한 후, 고형물을 여과 채취하고, 아세트산에틸로 세정하여, 표제 화합물(8.35g, 55%)을 연한 오렌지색 고체로서 얻었다.

<527> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 5.36(2H, s), 6.50(1H, dd, J = 0.8, 3.4Hz), 6.52(1H, dd, J = 1.8, 3.4Hz), 6.82(2H, br s), 6.90(1H, dd, J = 0.6, 8.4Hz), 7.30-7.35(1H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.44-7.49(2H, m), 7.59(1H, dd, J = 2.6, 8.4Hz), 6.68(1H, dd, J = 0.8, 1.8Hz), 8.06(1H, dd, J = 0.6, 2.6Hz), 8.14(1H, s).

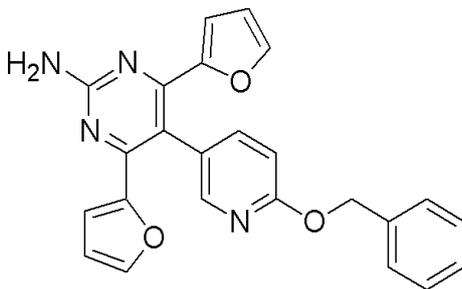
<528> 실시예 32(실시예 15의 별도 합성법)

<529> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논

<530> 5-[6-(벤질옥시)-3-피리딜]-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(8.35g, 24.2mmol)의 진한 염산(40mL)-물(40mL) 현탁액을 80℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 아세트산에틸(X2)로 세정했다. 수층을 5N 수산화나트륨 수용액으로 중화했다. 생성된 고형물을 여과 채취하고, 물로 세정하고, 50℃에서 14시간 건조하여, 표제 화합물(5.54g, 90%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<531> 실시예 33

<532> 5-[6-(벤질옥시)-3-피리딜]-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



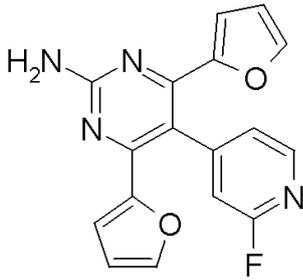
<533>

<534> 5-브로모-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민을 이용하여, 실시예 31과 동일한 방법으로 합성했다.

<535> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 5.42(2H, s), 5.93(2H, dd, J = 0.4, 3.6Hz), 6.44(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.88(2H, br s), 7.01(1H, dd, J = 0.4, 8.8Hz), 7.30-7.51(5H, m), 7.62(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.67(2H, dd, J = 0.4, 1.6Hz), 7.97(1H, d, J = 2.4Hz).

<536> 실시예 34

<537> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



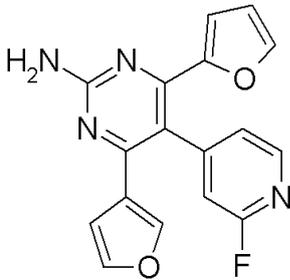
<538>

<539> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄올을 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<540>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.33(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.48(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.99(2H, br s), 7.21(1H, br), 7.28-7.32(1H, m), 7.65(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.31(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ).

<541> 실시예 35

<542> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-푸릴)-2-피리미딘아민



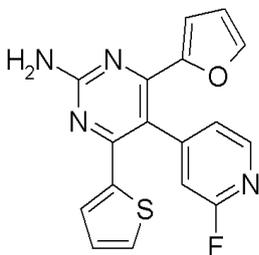
<543>

<544> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄올 및 3-푸르알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<545>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.31(1H, dd,  $J = 0.8, 2.0\text{Hz}$ ), 6.37(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.47(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.91(2H, br s), 7.17-7.18(2H, m), 7.26-7.30(1H, m), 7.58(1H, dd,  $J = 1.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.30(1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ).

<546> 실시예 36

<547> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(2-티에닐)-2-피리미딘아민



<548>

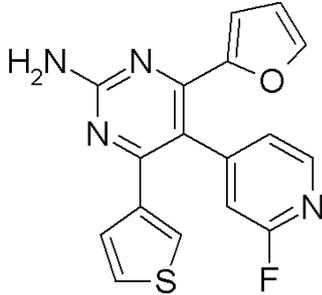
<549> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄올 및 2-티오펜카르복시알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<550>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.35(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.42(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.48(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.91(1H, dd,  $J = 3.6, 5.2\text{Hz}$ ), 6.95(2H, br s), 7.27(1H, br), 7.34-7.38(1H, m), 7.61-

7.66(2H, m), 8.34(1H, d, J = 4.8Hz).

<551> 실시예 37

<552> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-티에닐)-2-피리미딘아민



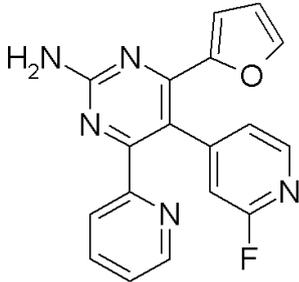
<553>

<554> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온 및 3-티오펜카르복시알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<555>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.39(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.48(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.94-6.97(3H, m), 7.07(1H, br), 7.18-7.20(1H, m), 7.27(1H, dd, J = 1.2, 2.8Hz), 7.40(1H, dd, J = 2.8, 5.2Hz), 7.62(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.20(1H, d, J = 5.2Hz).

<556> 실시예 38

<557> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(2-피리딜)-2-피리미딘아민



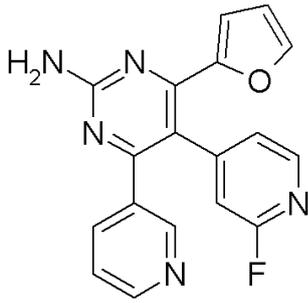
<558>

<559> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온 및 2-피리딘카르복시알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<560>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.43(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.50(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.89(1H, br), 7.02-7.04(1H, m), 7.09(2H, br s), 7.27(1H, ddd, J = 1.2, 4.8, 7.6Hz), 7.60(1H, ddd, J = 0.8, 1.2, 7.6Hz), 7.65(1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 7.79(1H, ddd, J = 1.6, 7.6, 7.6Hz), 8.03(1H, d, J = 5.2Hz), 8.27(1H, ddd, J = 0.8, 1.6, 4.8Hz).

<561> 실시예 39

<562> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-피리딜)-2-피리미딘아민



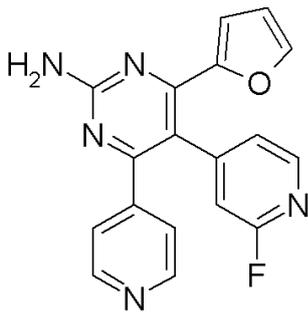
<563>

<564> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온 및 3-피리딘카르복시알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<565>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.48(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.51(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.05(1H, br), 7.12(2H, br s), 7.14-7.18(1H, m), 7.28(1H, dd,  $J = 5.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.60(1H, ddd,  $J = 1.6, 2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.65(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 8.39(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.45(1H, dd,  $J = 1.6, 5.2\text{Hz}$ ).

<566> 실시예 40

<567> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(4-피리딜)-2-피리미딘아민



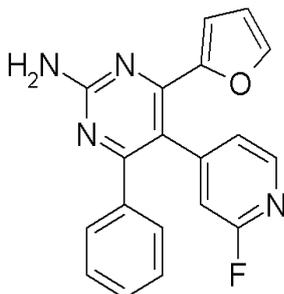
<568>

<569> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온 및 4-피리딘카르복시알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<570>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.48(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.51(1H, dd,  $J = 2.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.05(1H, s), 7.12-7.18(1H, m), 7.15(2H, br s), 7.19(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.63-7.67(1H, m), 8.10(1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 8.46(2H, dd,  $J = 1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

<571> 실시예 41

<572> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-페닐-2-피리미딘아민



<573>

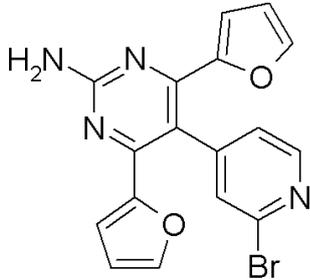
<574> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄온 및 벤즈알데히드를 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성

했다.

<575>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.44(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 6.49(1H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.97(1H, br), 7.02(2H, br s), 7.07-7.12(1H, m), 7.16-7.29(5H, m), 7.60-7.64(1H, m), 8.07(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ).

<576> 실시예 42

<577> 5-(2-브로모-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸틸)-2-피리미딘아민



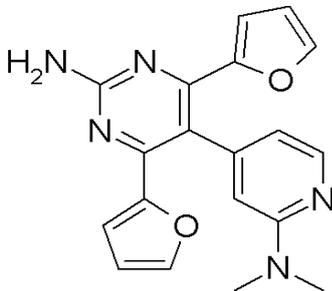
<578>

<579> 2-(2-브로모-4-피리딜)-1-(2-푸틸)-1-에탄올을 이용하여, 실시예 12와 동일한 방법으로 합성했다.

<580>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.33(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.49(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.97(2H, br s), 7.40(1H, dd,  $J = 1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 7.63(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.64(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.44(1H, dd,  $J = 0.8, 4.8\text{Hz}$ ).

<581> 실시예 43

<582> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4, 6-디(2-푸틸)-2-피리미딘아민



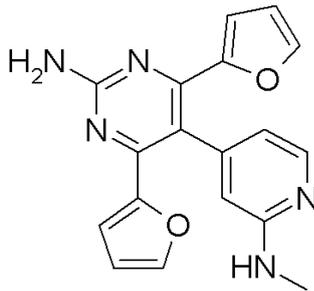
<583>

<584> 오토클레이브중, 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4,6-디(2-푸틸)-2-피리미딘아민(200mg, 0.621mmol)을 1, 2-디메톡시에탄(10ml)에 현탁시킨 후, 50% 디메틸아민 수용액(5ml)을 가하여, 70℃에서 교반했다. 11시간 후, 반응액을 아세트산에틸로 추출, 물, 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과액을 농축했다. 얻어진 고체를 에탄올에 현탁시켜 여과 채취하고, 에탄올로 세정함으로써, 표제 화합물(92mg, 43%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<585>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 2.99(6H, s), 6.02(2H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 6.44(2H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.49(1H, dd,  $J = 1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 6.54(1H, s), 6.86(2H, br s), 7.70(2H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ).

<586> 실시예 44

<587> 4, 6-디(푸릴)-5-[2-(메틸아미노)-4-피리딜]-2-피리미딘아민



<588>

<589> 40% 메틸아민수용액을 이용하여, 70-80℃에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<590>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.78(3H, d, J = 5.2Hz), 6.07(2H, d, J = 3.6Hz), 6.30(1H, s), 6.41(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 6.46(2H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.51(1H, q, J = 5.2Hz), 6.86(2H, br s), 7.71(2H, d, J = 2.0Hz), 8.08(1H, d, J = 5.2Hz).

<591> 실시예 45

<592> 5-[2-(에틸아미노)-4-피리딜]-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



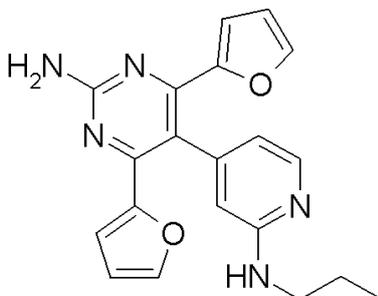
<593>

<594> 70% 에틸아민수용액을 이용하여, 80℃에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<595>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.12(3H, t, J = 7.2Hz), 3.23-3.30(2H, m), 6.07(2H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 6.30(1H, dd, J = 0.8, 1.2Hz), 6.41(1H, dd, J = 1.2, 4.8Hz), 6.46(2H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.47(1H, t, J = 3.2Hz), 6.86(2H, br s), 7.72(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.07(1H, dd, J = 0.8, 4.8Hz).

<596> 실시예 46

<597> 4, 6-디(2-푸릴)-5-[2-(프로필아미노)-4-피리딜]-2-피리미딘아민



<598>

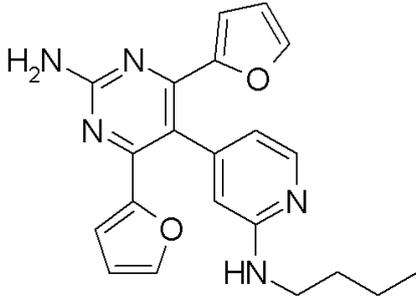
<599> 반응용기중, 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민(200mg, 0.621mmol)과 n-프로필아민(5ml)을 혼합하고, 120℃에서 교반했다. 18시간 후, 반응액을 아세트산에틸로 추출, 물, 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과액을 농축했다. 얻어진 고체를 에탄올에 현탁시켜 여과 채취하고, 에

탄올로써 세정함으로써, 표제 화합물(72mg, 64%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<600>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.89(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.47-1.57(2H, m), 3.18-3.23(2H, m), 6.07(2H, dd,  $J = 0.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.31-6.32(1H, m), 6.39(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 6.46(2H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.51(1H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 6.86(2H, br s), 7.72(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<601> 실시예 47

<602> 5-[2-(부틸아미노)-4-피리딜]-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



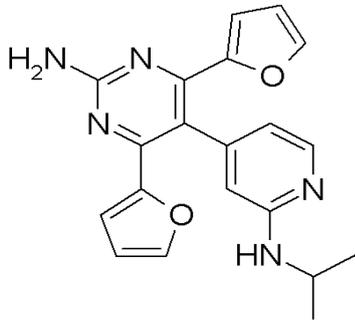
<603>

<604> n-부틸아민을 이용하여, 80-120°C에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<605>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.89(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.28-1.37(2H, m), 1.45-1.53(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 6.07(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.29-6.30(1H, m), 6.39(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 6.46(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.48(1H, t,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 6.86(2H, br s), 7.71(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<606> 실시예 48

<607> 4, 6-디(2-푸릴)-5-[2-(이소프로필아미노)-4-피리딜]-2-피리미딘아민



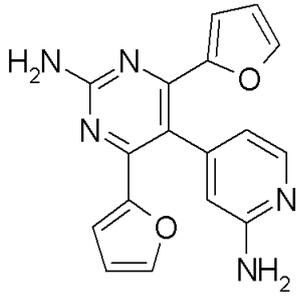
<608>

<609> i-프로필아민을 이용하여, 120-200°C에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<610>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.13(6H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.97-4.05(1H, m), 6.07(2H, dd,  $J = 0.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.28(1H, s), 6.31(1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.39(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 6.46(2H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.86(2H, br s), 7.72(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ).

<611> 실시예 49

<612> 5-(2-아미노-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



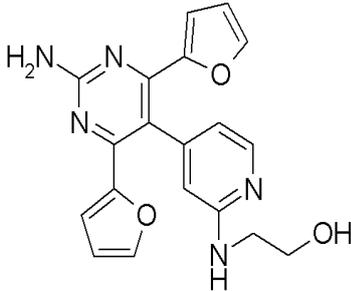
<613>

<614> 28% 암모니아수를 이용하여, 80-120℃에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<615>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 5.98(2H, br s), 6.08(2H, d, J = 3.2Hz), 6.29(1H, br), 6.42(1H, d, J = 5.2Hz), 6.46(2H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.86(2H, br s), 7.72(2H, br), 8.01(1H, d, J = 5.2Hz).

<616> 실시예 50

<617> 2-(4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜아미노)-1-에탄올



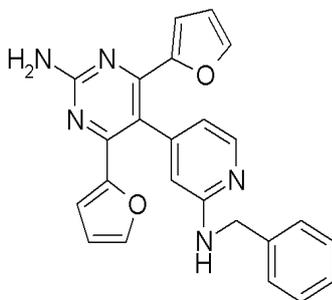
<618>

<619> 에탄올아민을 이용하여, 120℃에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<620>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 3.57(2H, td, J = 4.4, 5.2Hz), 3.84(2H, t, J = 4.4Hz), 4.88(1H, t, J = 5.2Hz), 5.28(2H, br s), 6.08(2H, dd, J = 0.4, 3.6Hz), 6.33(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.38(1H, br), 6.59(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 7.48(2H, d, J = 1.6Hz), 8.18(1H, d, J = 5.2Hz).

<621> 실시예 51

<622> 5-[2-(벤질아미노)-4-피리딜]-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



<623>

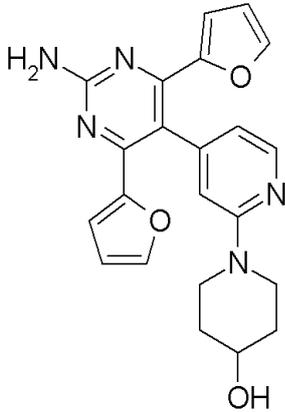
<624> 벤질아민을 이용하여, 120℃에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<625>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.52(2H, d, J = 6.0Hz), 6.05(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.39(1H, br), 6.43(1H, dd, J = 1.6, 5.2Hz), 6.46(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.86(2H, br s), 7.07(1H, t, J = 6.0Hz),

7.17-7.21(1H, m), 7.26-7.31(4H, m), 7.71(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.06(1H, dd, J = 0.8, 5.2Hz).

<626> 실시예 52

<627> 1-4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜-4-피페리디놀



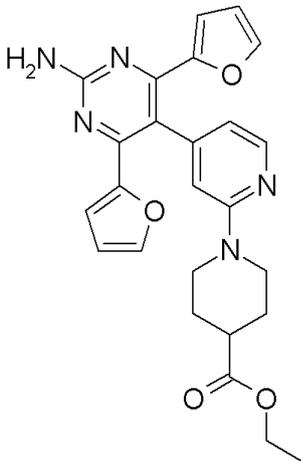
<628>

<629> 1-메틸-2-피롤리디논중, 4-하이드록시피페리딘을 이용하여, 120℃에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<630> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.25-1.33(2H, m), 1.69-1.72(2H, m), 3.03-3.09(2H, m), 3.67(1H, br), 3.96-3.99(2H, m), 4.67(1H, br d, J = 3.2Hz), 6.03(2H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 6.44(2H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.51(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 6.76(1H, br), 6.86(2H, br s), 7.70(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.18(1H, d, J = 5.2Hz).

<631> 실시예 53

<632> 에틸 1-{4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜}-4-피페리딘카르복실레이트



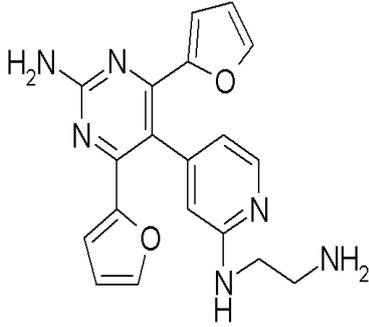
<633>

<634> 에틸 이소니페코테이트를 이용하여, 120℃에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<635> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.17(3H, t, J = 7.2Hz), 1.44-1.53(2H, m), 1.78-1.80(2H, m), 2.56-2.62(1H, m), 2.90-2.96(2H, m), 4.06(2H, t, J = 7.2Hz), 4.16-4.19(2H, m), 6.04(2H, d, J = 3.2Hz), 6.43(2H, dd, J = 1.2, 3.2Hz), 6.54(1H, dd, J = 0.8, 4.8Hz), 6.78(1H, br), 6.87(2H, br s), 7.69(2H, d, J = 1.2Hz), 8.19(1H, d, J = 4.8Hz).

<636> 실시예 54

<637> N 1-4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리달-1, 2-에탄디아민



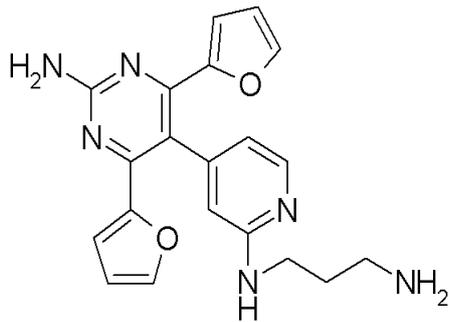
<638>

<639> 에틸렌디아민을 이용하여, 환류하에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<640>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.93(2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 3.36(2H, td,  $J = 5.6, 5.6\text{Hz}$ ), 4.96(1H, br t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 5.30(2H, br s), 6.06(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.31(2H, dd,  $J = 2.0, 3.6\text{Hz}$ ), 6.34-6.35(1H, m), 6.55(1H, dd,  $J = 1.6, 5.2\text{Hz}$ ), 7.49(2H, dd,  $J = 0.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.22(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<641> 실시예 55

<642> N 1-4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리달-1, 3-프로판디아민



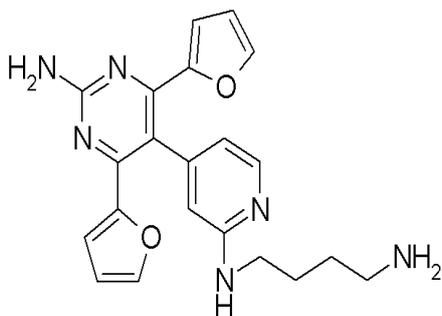
<643>

<644> 1, 3-디아미노프로판을 이용하여, 120°C에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<645>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.74(2H, tt,  $J = 6.8, 6.8\text{Hz}$ ), 2.83(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.37(2H, dt,  $J = 5.2, 6.8\text{Hz}$ ), 5.08(1H, br t,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 5.28(2H, br s), 6.06(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.30-6.32(1H, m), 6.31(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J = 1.6, 5.2\text{Hz}$ ), 7.49(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.21(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<646> 실시예 56

<647> N 1-4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리달-1, 4-부탄디아민



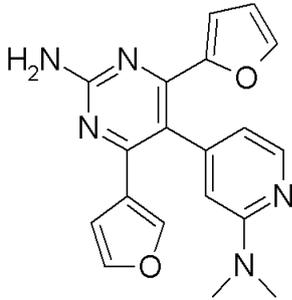
<648>

<649> 1, 4-디아미노부탄을 이용하여, 120°C에서 실시예 46과 동일한 방법으로 합성했다.

<650>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 1.49-1.68(4H, m), 2.71(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.27(2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.77(1H, br), 5.29(2H, br s), 6.06(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.30-6.32(1H, m), 6.31(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.54(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.49(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.21(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<651> 실시예 57

<652> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(3-푸릴)-2-피리미딘아민



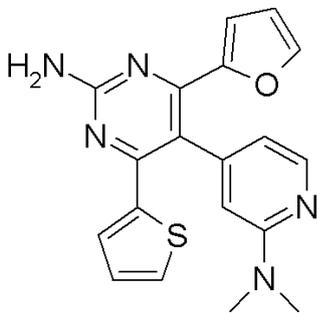
<653>

<654> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-푸릴)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80°C에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<655>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 2.99(6H, s), 6.07(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.44-6.46(2H, m), 6.48(1H, dd,  $J = 1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 6.53(1H, s), 6.76(2H, br s), 7.14(1H, s), 7.58(1H, dd,  $J = 1.2, 1.2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ).

<656> 실시예 58

<657> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(2-티에닐)-2-피리미딘아민



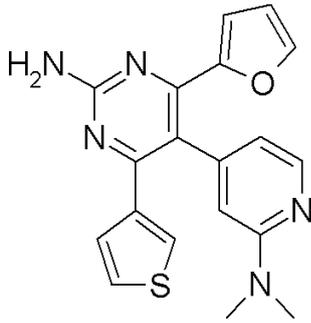
<658>

<659> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(2-티에닐)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80°C에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<660>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 3.00(6H, s), 6.02(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.45(1H, dd,  $J = 2.0, 3.6\text{Hz}$ ), 6.52(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, s), 6.62(1H, dd,  $J = 1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 6.81(2H, br s), 6.91(1H, dd,  $J = 4.0, 5.2\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J = 0.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.20(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<661> 실시예 59

<662> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(3-티에닐)-2-피리미딘아민



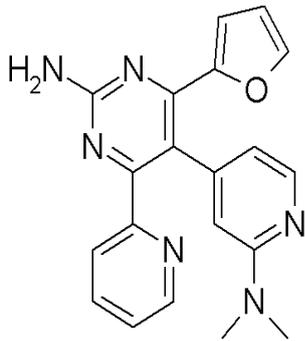
<663>

<664> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-티에닐)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80℃에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<665>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.94(6H, s), 6.06(1H, d, J = 3.2Hz), 6.39-6.46(3H, m), 6.78(2H, br s), 7.05(1H, dd, J = 1.2, 4.8Hz), 7.34-7.39(2H, m), 7.68(1H, d, J = 1.2Hz), 8.07(1H, d, J = 4.8Hz).

<666> 실시예 60

<667> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(2-피리딜)-2-피리미딘아민



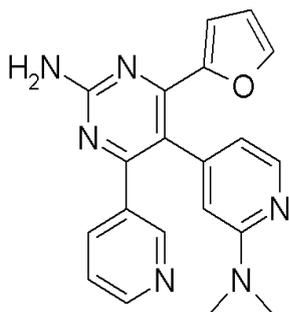
<668>

<669> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(2-피리딜)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80℃에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<670>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.84(6H, s), 6.19(1H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 6.26(1H, br), 6.28(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 6.46(1H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.95(2H, br s), 7.25(1H, ddd, J = 1.2, 4.8, 7.6Hz), 7.38-7.40(1H, m), 7.68-7.73(2H, m), 7.87(1H, dd, J = 0.4, 5.2Hz), 8.36-8.38(1H, m).

<671> 실시예 61

<672> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(3-피리딜)-2-피리미딘아민



<673>

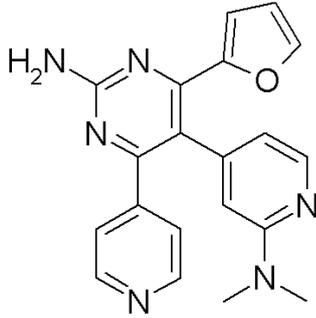
<674> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(3-피리딜)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80℃에서 실시예 43과 동일한

방법으로 합성했다.

<675>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.87(6H, s), 6.17(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.36(1H, dd,  $J = 1.2, 5.2\text{Hz}$ ), 6.39(1H, br), 6.46(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.96(2H, br s), 7.27(1H, ddd,  $J = 0.8, 5.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dt,  $J = 2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 8.41-8.45(2H, m),

<676> 실시예 62

<677> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-(4-피리딜)-2-피리미딘아민



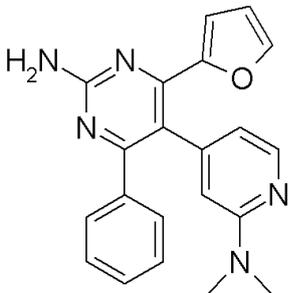
<678>

<679> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-(4-피리딜)-2-피리미딘아민을 이용하여, 80°C에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<680>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.88(6H, s), 6.17(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.36(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 6.39(1H, s), 6.47(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 7.01(2H, br s), 7.24(2H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.95(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 8.44(2H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ).

<681> 실시예 63

<682> 5-[2-(디메틸아미노)-4-피리딜]-4-(2-푸릴)-6-페닐-2-피리미딘아민



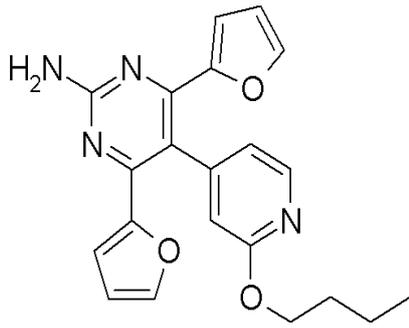
<683>

<684> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-6-페닐-2-피리미딘아민을 이용하여, 80°C에서 실시예 43과 동일한 방법으로 합성했다.

<685>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.84(6H, s), 6.12(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 6.31(1H, br), 6.32(1H, br), 6.44(1H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.85(2H, br s), 7.19-7.26(5H, m), 7.67-7.68(1H, m), 7.91(1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ).

<686> 실시예 64

<687> 5-(2-부톡시-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



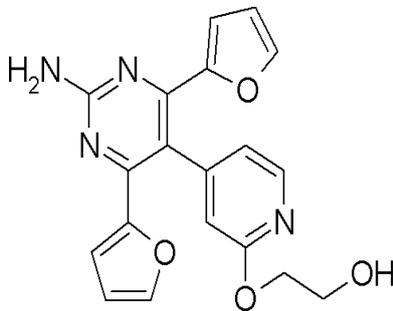
<688>

<689> 반응용기중, 나트륨(21mg, 0.931mmol)을 n-부탄올(4ml)에 용해시킨 후, 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민(100mg, 0.310mmol)을 가하고, 질소분위기 하, 환류하에서 5시간 교반했다. 물을 첨가하여 반응을 정지하고, 반응액을 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과액을 농축했다. 얻어진 고체를 에탄올에 현탁시켜 여과 채취하고, 에탄올로써 세정함으로써, 표제 화합물(63mg, 54%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<690> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.92(3H, t, J = 7.2Hz), 1.36-1.45(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 4.29(2H, t, J = 6.8Hz), 6.09(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.45(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.69(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 6.90(1H, dd, J = 1.6, 5.2Hz), 6.91(2H, br s), 7.66(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.22(1H, dd, J = 0.8, 5.2Hz).

<691> 실시예 65

<692> 2-({4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜}옥시)-1-에탄올



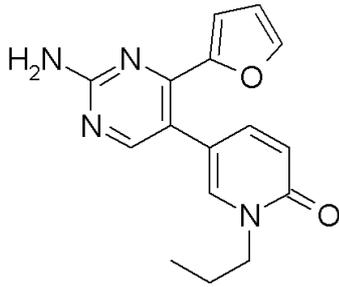
<693>

<694> 반응용기중, 수소화나트륨(15mg, 0.372mmol)을 N, N-디메틸포름아미드(4ml)에 현탁시킨 후, 에틸렌글리콜(23mg, 0.372mmol)을 가하여, 질소분위기 하, 80℃에서 30분간 교반했다. 다음에 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민(100mg, 0.310mmol)을 가하여, 동일 조건 하 14시간 교반한 후, 물을 첨가하여 반응을 정지했다. 반응액을 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과액을 농축했다. 얻어진 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제함으로써, 표제 화합물(41mg, 36%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<695> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.71(2H, td, J = 5.2, 5.2Hz), 4.30(2H, t, J = 5.2Hz), 4.84(1H, t, J = 5.2Hz), 6.09(2H, d, J = 3.2Hz), 6.45(2H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.71(1H, br), 6.91-6.92(3H, m), 7.66(2H, d, J = 1.6Hz), 8.22(1H, d, J = 5.2Hz).

<696> 실시예 66

<697> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-프로필-1, 2-디하이드로-2-피리디논



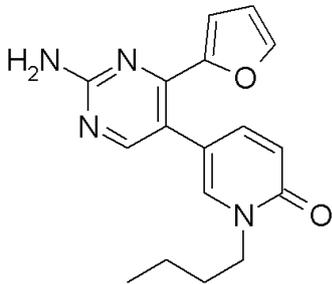
<698>

<699> 반응용기중, 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논(100mg, 0.393mmol)과 탄산칼륨(109mg, 0.787mmol)을 메탄올(2mL)에 현탁시키고, 요오드화프로필(134mg, 0.787mmol)을 가하여 50℃에서 17시간 교반했다. 반응 종료 후, 혼합물을 농축하고, 디메틸설폭사이드에 현탁시킨 후, 여과에 의해 불용물을 제거했다. 얻어진 여과액을 고속액체크로마토그래피를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물(48mg, 41%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<700>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.86(3H, t, J = 7.2Hz), 1.67(2H, tq, J = 7.2, 7.2Hz), 3.85(2H, t, J = 7.2Hz), 6.37(1H, dd, J = 0.4, 9.6Hz), 6.57(1H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.68(1H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 6.79(2H, br s), 7.22(1H, dd, J = 2.4, 9.6Hz), 7.68(1H, dd, J = 0.4, 2.4Hz), 7.75(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.13(1H, s).

<701> 실시예 67

<702> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-부틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



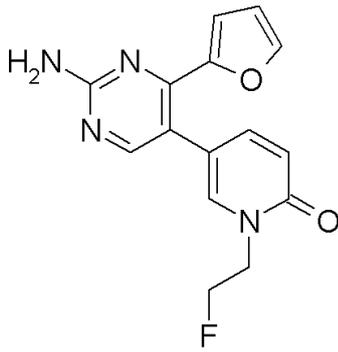
<703>

<704> 요오드화부틸을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<705>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.89(3H, t, J = 7.2Hz), 1.28(2H, tq, J = 7.2, 7.2Hz), 1.63(2H, dt, J = 7.2, 7.2Hz), 3.88(2H, t, J = 7.2Hz), 6.37(1H, d, J = 9.2Hz), 6.57(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.68(1H, d, J = 3.6Hz), 6.79(2H, br s), 7.22(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.68(1H, d, J = 2.4Hz), 7.73-7.75(1H, m), 8.13(1H, s).

<706> 실시예 68

<707> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



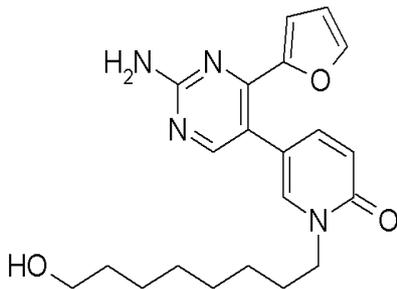
<708>

<709> 1-요오드-2-플루오로에탄을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<710>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.24(2H, dt, J = 4.8, 26.0Hz), 4.70(2H, dt, J = 4.8, 47.2Hz), 6.42(1H, d, J = 9.2Hz), 6.57(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.70(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.81(2H, br s), 7.27(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 7.68(1H, d, J = 2.8Hz), 7.74-7.76(1H, m), 8.11(1H, s).

<711> 실시예 69

<712> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(8-하이드록시옥틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



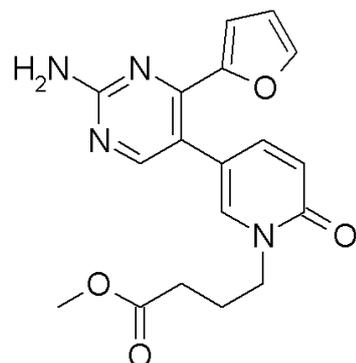
<713>

<714> 8-브로모-1-옥탄올을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<715>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm; 1.20-1.31(8H, m), 1.37-1.45(2H, m), 1.62-1.71(2H, m), 3.42(2H, t, J = 6.8Hz), 3.92(2H, t, J = 7.2Hz), 6.42(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.46(1H, d, J = 9.2Hz), 6.75(1H, d, J = 3.6Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.46-7.48(1H, m), 7.53(1H, d, J = 2.4Hz), 8.03(1H, s).

<716> 실시예 70

<717> 메틸 4-{5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}부타노에이트



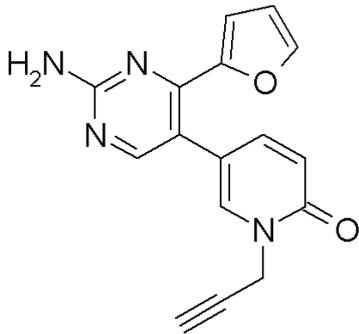
<718>

<719> 에틸 4-브로모부틸레이트를 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<720>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.12(2H, tt,  $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$ ), 2.41(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.67(3H, s), 4.04(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.45(2H, br s), 6.44(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.60(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J = 2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s).

<721> 실시예 71

<722> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-프로피닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



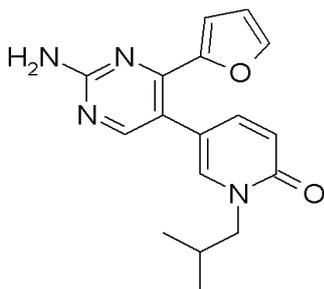
<723>

<724> 프로파르길브로마이드를 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<725>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.49(1H, t,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 4.82(2H, d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 5.31(2H, br s), 6.45(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.61(1H, dd,  $J = 0.4, 9.2\text{Hz}$ ), 6.74(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.23(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J = 0.4, 2.4\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s).

<726> 실시예 72

<727> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-이소부틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



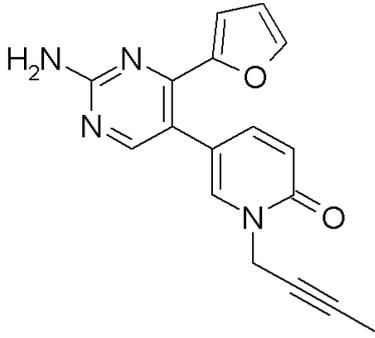
<728>

<729> 1-요오드-2-메틸프로판올을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<730>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.96(6H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.16-2.27(1H, m), 3.78(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 5.26(2H, br s), 6.43(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.14(1H, dd,  $J = 0.4, 2.4\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J = 2.4, 9.6\text{Hz}$ ), 7.48(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s).

<731> 실시예 73

<732> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-부티닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



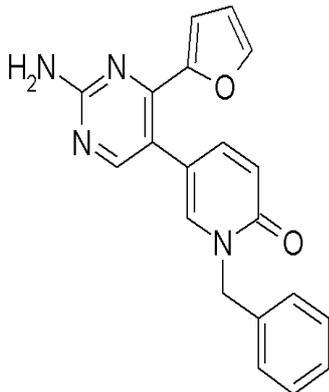
<733>

<734> 1-브로모-2-부틴을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<735>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.80(3H, s), 4.67(2H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.41(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.56-6.59(1H, m), 6.74(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 6.80(2H, br s), 7.26(1H, dd,  $J = 2.0, 9.2\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.74(1H, br), 8.13(1H, s).

<736> 실시예 74

<737> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-벤질-1, 2-디하이드로-2-피리디논



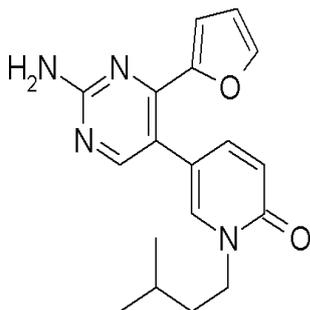
<738>

<739> 염화벤질을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<740>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 5.14(2H, br), 5.18(2H, s), 6.39(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.64-6.68(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.27-7.36(5H, m), 7.41(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s).

<741> 실시예 75

<742> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-이소펜틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



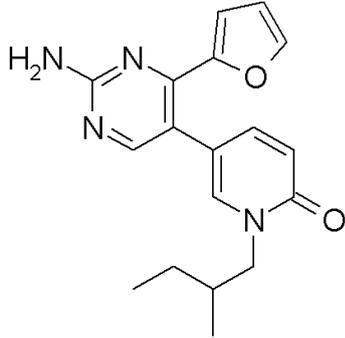
<743>

<744> 1-요오드-3-메틸부탄을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<745>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm; 0.98(6H, d,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 1.60-1.70(3H, m), 4.05(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.57(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.86(1H, dd,  $J = 0.4, 3.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J = 2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J = 0.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s).

<746> 실시예 76

<747> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-메틸부틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



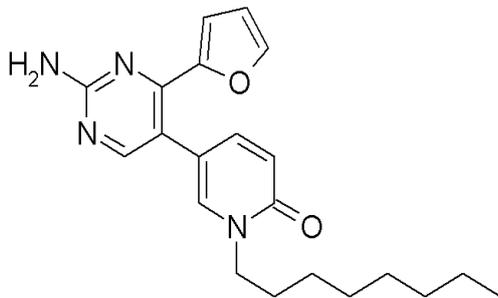
<748>

<749> 1-요오드-2-메틸부탄을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<750>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm; 0.91(3H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 0.96(3H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 1.17-1.28(1H, m), 1.38-1.50(1H, m), 1.93-2.04(1H, m), 3.79(1H, dd,  $J = 8.4, 12.8\text{Hz}$ ), 3.99(1H, dd,  $J = 6.8, 12.8\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.58(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.57(1H, br), 7.60(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s).

<751> 실시예 77

<752> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-옥틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



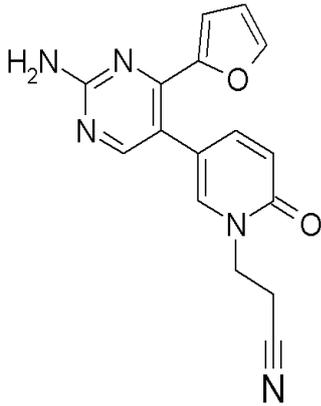
<753>

<754> 브롬화옥틸을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<755>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.87(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.18-1.42(10H, m), 1.72-1.81(2H, m), 3.95(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 5.17(2H, br s), 6.43(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.60(1H, d,  $J = 10.4\text{Hz}$ ), 6.66(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.22(2H, m), 7.48-7.51(1H, m), 8.13(1H, s).

<756> 실시예 78

<757> 2-{5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}에틸시아니드



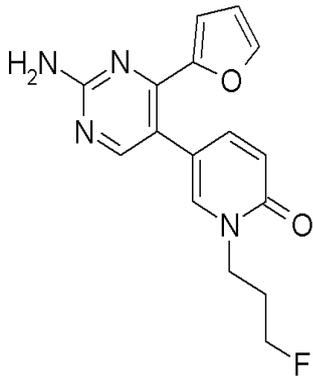
<758>

<759> 3-브로모프로피오니트릴을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<760>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.99(2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 4.20(2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 5.18(2H, br s), 6.45(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 6.78(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.22-7.33(2H, m), 7.48-7.51(1H, m), 8.16(1H, s).

<761> 실시예 79

<762> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-플루오로프로필)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



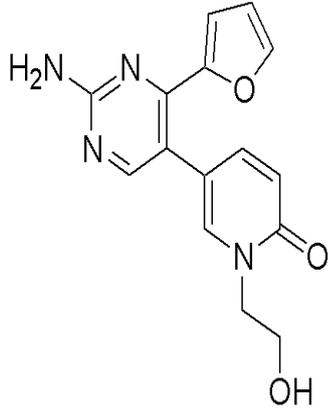
<763>

<764> 1-브로모-3-플루오로프로판을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<765>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.21(2H, dtt,  $J = 6.0, 6.8, 27.2\text{Hz}$ ), 4.12(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.51(2H, dt,  $J = 6.0, 46.8\text{Hz}$ ), 5.42(2H, br s), 6.46(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.60(1H, dd,  $J = 0.8, 9.2\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.26(2H, m), 7.48-7.52(1H, m), 8.11(1H, s).

<766> 실시예 80

<767> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-하이드록시에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



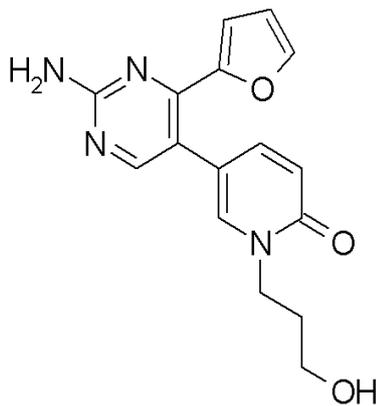
<768>

<769> 2-요오드에탄올을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<770> MS m/e(ESI)299(MH<sup>+</sup>).

<771> 실시예 81

<772> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-히드록시프로필)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



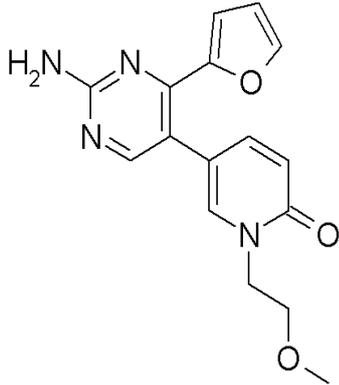
<773>

<774> 3-요오드프로판올을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<775> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm; 1.98(2H, dt, J = 6.4, 6.4Hz), 3.60(2H, t, J = 6.4Hz), 4.14(2H, t, J = 6.4Hz), 6.54(1H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.58(1H, d, J = 9.2Hz), 6.89(1H, d, J = 3.6Hz), 7.39(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.58-7.60(1H, m), 7.66(1H, d, J = 2.4Hz), 8.15(1H, s).

<776> 실시예 82

<777> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-메톡시에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



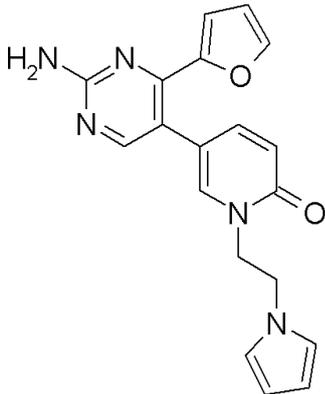
<778>

<779> 2-브로모에틸메틸에테르를 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<780>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 3.30(3H, s), 3.70(2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 4.16(2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 5.23(2H, br s), 6.40-6.46(1H, m), 6.60(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 7.50(1H, br), 8.14(1H, s).

<781> 실시예 83

<782> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-[2-(1H-1-피롤릴)에틸]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



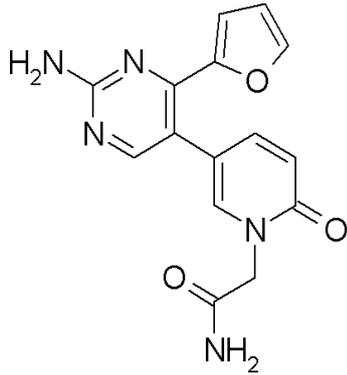
<783>

<784> 1-(2-브로모에틸)피롤을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<785>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 4.21-4.26(2H, m), 4.28-4.33(2H, m), 5.12(2H, br s), 6.12(2H, dd,  $J = 2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.37(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.43(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.52(2H, dd,  $J = 2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.57(1H, d,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 6.66(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dd,  $J = 2.4, 9.6\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s).

<786> 실시예 84

<787> 2-{5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트아미드



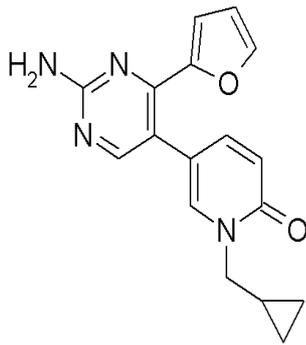
<788>

<789> 2-브로모아세트아미드를 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<790>  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 4.52(2H, s), 6.38(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.56(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 6.80(2H, br s), 7.19(1H, br s), 7.24(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.62(1H, br s), 7.63(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, br), 8.10(1H, s).

<791> 실시예 85

<792> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(사이클로프로필메틸)-1, 2-디하이드로-2-피리딘논



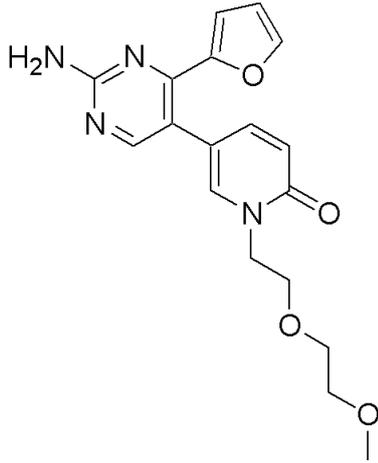
<793>

<794> 사이클로프로필메틸브로마이드를 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<795>  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.36-0.41(2H, m), 0.58-0.65(2H, m), 1.22-1.33(1H, m), 3.84(2H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 5.16(2H, br s), 6.44(1H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.68(1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 7.21(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.48-7.52(1H, m), 8.15(1H, s).

<796> 실시예 86

<797> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



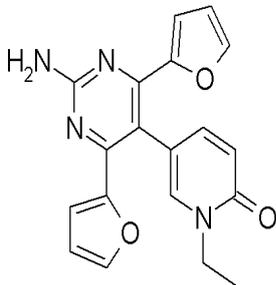
<798>

<799> 1-브로모-2-(2-메톡시에톡시)에탄을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<800>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 3.27(3H, s), 3.39-3.46(2H, m), 3.53-3.61(2H, m), 3.81(2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 4.19(2H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 5.50(2H, br s), 6.43(1H, dd,  $J = 1.6, 3.2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s).

<801> 실시예 87

<802> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-에틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



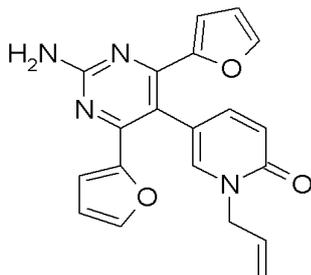
<803>

<804> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 요오드화에틸을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<805>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 1.15(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.89(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.37(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.48(1H, dd,  $J = 0.4, 9.2\text{Hz}$ ), 6.53(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.87(2H, br s), 7.27(1H, dd,  $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.75(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ).

<806> 실시예 88

<807> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-알릴-1, 2-디하이드로-2-피리디논



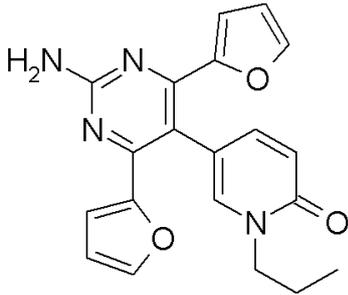
<808>

<809> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 브롬화알릴을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<810>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.50(2H, d, J = 5.2Hz), 4.95(1H, dd, J = 1.2, 17.2Hz), 5.08(1H, dd, J = 1.2, 10.0Hz), 5.88(1H, ddt, J = 5.2, 10.0, 17.2Hz), 6.43(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.52(1H, dd, J = 0.8, 9.2Hz), 6.53(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.86(2H, br s), 7.32(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.50(1H, dd, J = 0.8, 2.4Hz), 7.74(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz).

<811> 실시예 89

<812> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-프로필-1, 2-디하이드로-2-피리디논



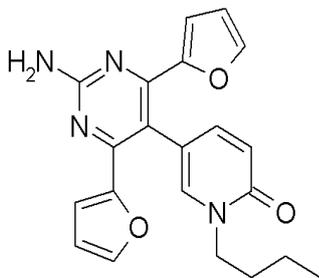
<813>

<814> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 요오드화프로필을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<815>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.90(3H, t, J = 7.2Hz), 1.76(2H, tq, J = 7.2, 7.2Hz), 3.93(2H, t, J = 7.2Hz), 6.12(2H, br s), 6.44(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.57(2H, d, J = 3.6Hz), 6.78(1H, d, J = 9.2Hz), 7.11(1H, d, J = 2.4Hz), 7.24(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.53(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz).

<816> 실시예 90

<817> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-부틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논



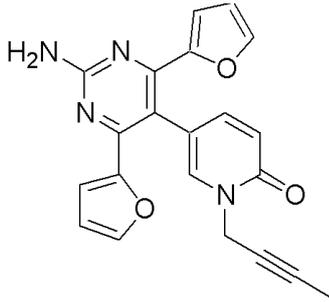
<818>

<819> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 요오드화부틸을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<820>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 0.90(3H, t, J = 7.2Hz), 1.23-1.34(2H, m), 1.65-1.74(2H, m), 3.98(2H, t, J = 7.2Hz), 6.50(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.75(2H, d, J = 3.6Hz), 6.81(1H, d, J = 9.2Hz), 7.04(2H, br s), 7.14(1H, d, J = 2.4Hz), 7.22-7.30(1H, m), 7.56(2H, d, J = 1.6Hz).

<821> 실시예 91

<822> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-부틸닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



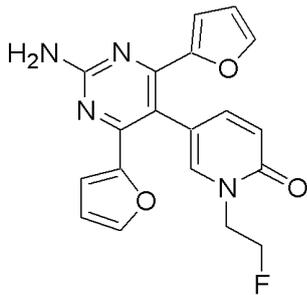
<823>

<824> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 1-브로모-2-부틴을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<825>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.74(3H, t, J = 2.4Hz), 4.65(2H, q, J = 2.4Hz), 6.41(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.52(1H, dd, J = 0.4, 9.2Hz), 6.54(2H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.88(2H, br s), 7.30(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.62(1H, dd, J = 0.4, 2.4Hz), 7.75(2H, dd, J = 0.8, 2.0Hz).

<826> 실시예 92

<827> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



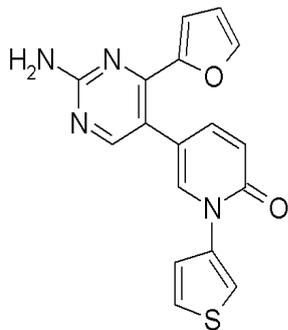
<828>

<829> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 1-요오드-2-플루오로에탄을 이용하여, 실시예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<830>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 4.22(2H, dt, J = 4.8, 26.0Hz), 4.64(2H, dt, J = 4.8, 47.6Hz), 6.38(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.52(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.52(1H, d, J = 9.2Hz), 6.87(2H, br s), 7.30(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 7.59(1H, d, J = 2.8Hz), 7.74(2H, dd, J = 0.8, 1.6Hz).

<831> 실시예 93

<832> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-티에닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



<833>

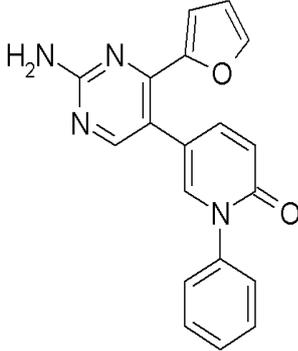
<834> 반응용기중, 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논(50mg, 0.197mmol), 티오펜-3-브롬산(50mg, 0.393mmol) 및 아세트산구리(4mg, 0.0197mmol)를 N, N-디메틸포름아미드(3ml)에 현탁시키고, 여

기에 피리딘(31mg, 0.393mmol)을 가하고 공기중, 실온에서 14.5시간 교반했다. 반응 종료 후, 혼합물을 농축하고, 디메틸설폭사이드에 현탁시킨 후, 여과에 의해 불용물을 제거했다. 얻어진 여과액을 고속액체크로마토그래피를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물(34mg, 51%)을 연황색 고체로서 얻었다.

<835>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.47(1H, dd, J = 0.8, 9.6Hz), 6.59(1H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.78(2H, br s), 6.82(1H, dd, J = 0.8, 3.2Hz), 7.28(1H, dd, J = 2.4, 9.6Hz), 7.35(1H, dd, J = 1.6, 5.2Hz), 7.61(1H, dd, J = 3.2, 5.2Hz), 7.71(1H, dd, J = 0.8, 2.4Hz), 7.78-7.81(2H, m), 8.23(1H, s).

<836> 실시예 94

<837> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-페닐-1, 2-디하이드로-2-피리디논



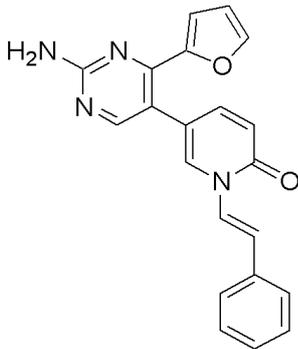
<838>

<839> 페닐브롬산을 이용하여, 실시예 93과 동일한 방법으로 합성했다.

<840>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.47(1H, dd, J = 0.8, 9.2Hz), 6.60(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.77(2H, br s), 6.82(1H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 7.32(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.40-7.52(5H, m), 7.62(1H, d, J = 2.4Hz), 7.81(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.21(1H, s).

<841> 실시예 95

<842> 5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-[(E)-2-페닐-1-에테닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



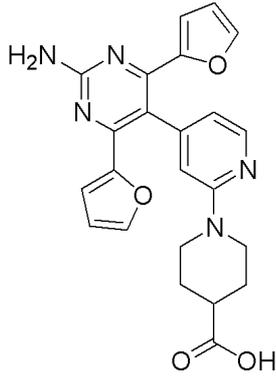
<843>

<844> E-페닐에테닐브롬산을 이용하여, 실시예 93과 동일한 방법으로 합성했다.

<845>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.48(1H, d, J = 9.2Hz), 6.59(1H, dd, J = 1.6, 3.2Hz), 6.79-6.84(3H, m), 7.15(1H, d, J = 15.2Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.4, 9.6Hz), 7.29(1H, d, J = 7.6Hz), 7.37(2H, t, J = 7.6Hz), 7.51(2H, d, J = 7.6Hz), 7.78(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 7.93(1H, d, J = 15.2Hz), 8.06(1H, d, J = 2.4Hz), 8.25(1H, s).

<846> 실시예 96

<847> 1-{4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜}-4-피페리딘 카르복시산



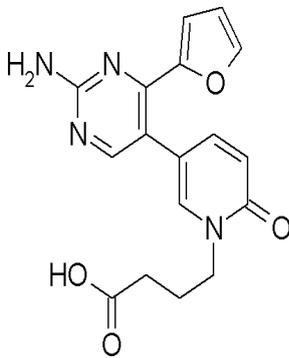
<848>

<849> 반응용기중, 에틸 1-{4-[2-아미노-4,6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딜}-4-피페리딘카르복실레이트(59mg, 0.128mmol)를 메탄올(0.8ml)에 현탁시키고, 여기에 5N 수산화나트륨 수용액(0.2ml)을 가하여 실온에서 15시간 교반했다. 반응 종료 후, 반응액을 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 여과액을 농축함으로써 표제 화합물(20mg, 36%)을 백색 고체로서 얻었다.

<850>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm; 1.60-1.73(2H, m), 1.88-1.96(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.96-3.05(2H, m), 4.17-4.25(2H, m), 6.25(2H, dd, J = 0.8, 3.6Hz), 6.40(2H, dd, J = 2.0, 3.6Hz), 6.58(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 6.78(1H, br), 7.55(2H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 8.20(1H, dd, J = 0.8, 5.2Hz).

<851> 실시예 97

<852> 4-{5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}부티르산



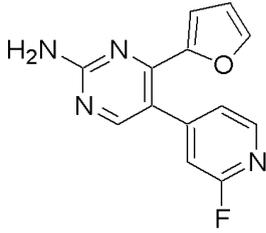
<853>

<854> 메틸 4-{5-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}부타노에이트를 이용하여, 실시예 96과 동일한 방법으로 합성했다.

<855>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.89(2H, tt, J = 7.2, 7.2Hz), 2.21(2H, t, J = 7.2Hz), 3.91(2H, t, J = 7.2Hz), 6.37(1H, d, J = 9.2Hz), 6.56(1H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.70(1H, d, J = 3.6Hz), 6.79(2H, br s), 7.22(1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.65(1H, d, J = 2.4Hz), 7.74-7.76(1H, m), 8.15(1H, s).

<856> 실시예 98

<857> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민



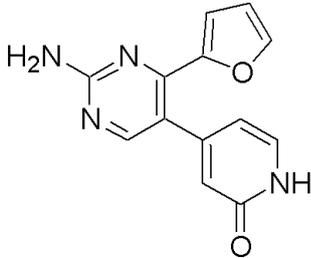
<858>

<859> 2-(2-플루오로-4-피리딜)-1-(2-푸릴)-1-에탄올을 이용하여, 참고예 6 및 실시예 14와 동일한 방법으로 합성했다.

<860>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.59(1H, dd,  $J = 1.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 7.06(2H, br s, 2H), 7.13(1H, s), 7.18-7.22(1H, m), 7.70(1H, dd,  $J = 0.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 8.27(1H, s).

<861> 실시예 99

<862> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논



<863>

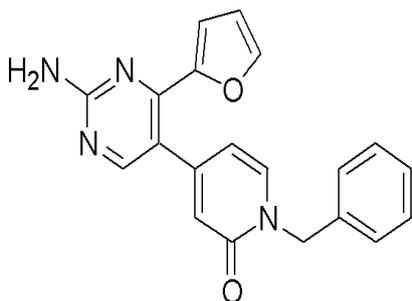
<864> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(3.00g, 11.70mmol)의 진한 염산(15mL)- 물(15mL) 현탁액을 100°C에서 2시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 5N 수산화나트륨 수용액으로 중화했다. 생성된 고형물을 여과 채취하고, 물로 세정하고, 60°C에서 22시간 건조하여, 표제 화합물(2.19g, 70%)을 담갈색 고체로서 얻었다.

<865>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 5.93(1H, dd,  $J = 1.8, 6.8\text{Hz}$ ), 6.26(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 6.59(1H, dd,  $J = 1.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.82(1H, dd,  $J = 0.8, 3.4\text{Hz}$ ), 6.96(2H, br s), 7.31(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 0.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, s).

<866> 이하의 실시예 100-142기재의 화합물은, 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논을 이용하여, 실시예 16, 66, 및/또는 96 기재의 방법에 준하여 합성했다.

<867> 실시예 100

<868> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-벤질-1, 2-디하이드로-2-피리디논

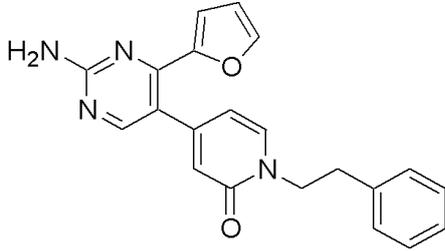


<869>

<870> MS m/e(ESI)345(MH<sup>+</sup>).

<871> 실시예 101

<872> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-페네틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

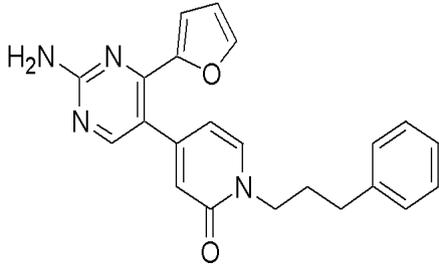


<873>

<874> MS m/e(ESI)359(MH<sup>+</sup>).

<875> 실시예 102

<876> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-페닐프로필)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

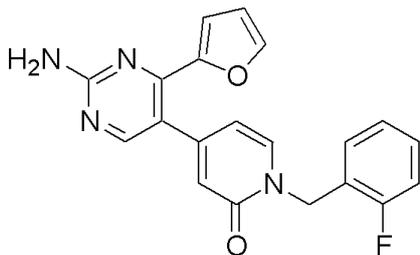


<877>

<878> MS m/e(ESI)373(MH<sup>+</sup>).

<879> 실시예 103

<880> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-플루오로벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

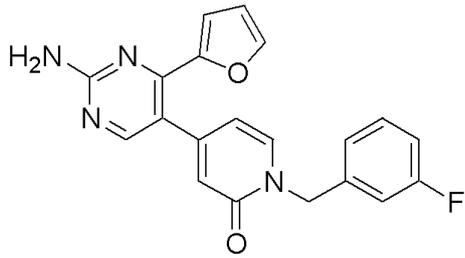


<881>

<882> MS m/e(ESI)363(MH<sup>+</sup>).

<883> 실시예 104

<884> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-플루오로벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

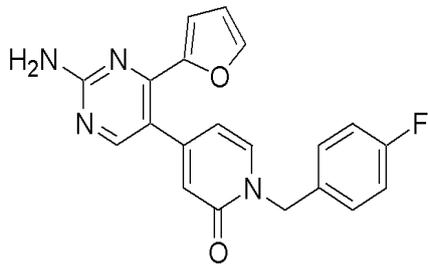


<885>

<886> MS m/e(ESI)363(MH<sup>+</sup>).

<887> 실시예 105

<888> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(4-플루오로벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

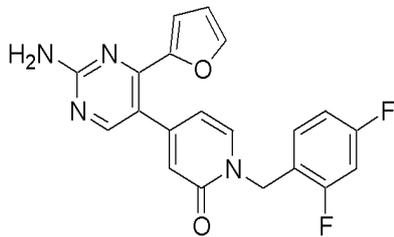


<889>

<890> MS m/e(ESI)363(MH<sup>+</sup>).

<891> 실시예 106

<892> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2, 4-디플루오로벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

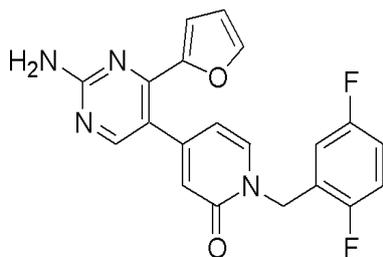


<893>

<894> MS m/e(ESI)381(MH<sup>+</sup>).

<895> 실시예 107

<896> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2, 5-디플루오로벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

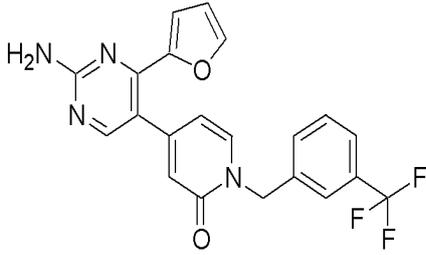


<897>

<898> MS m/e(ESI)381(MH<sup>+</sup>).

<899> 실시예 108

<900> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

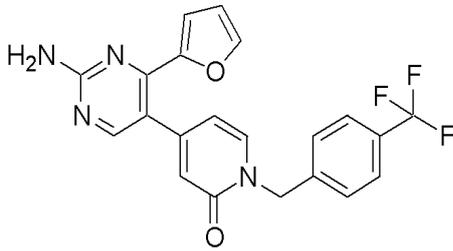


<901>

<902> MS m/e(ESI)413(MH<sup>+</sup>).

<903> 실시예 109

<904> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(4-트리플루오로메틸벤질)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

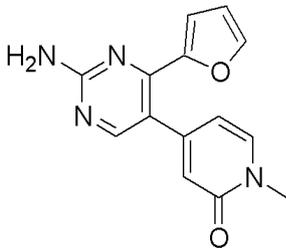


<905>

<906> MS m/e(ESI)413(MH<sup>+</sup>).

<907> 실시예 110

<908> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

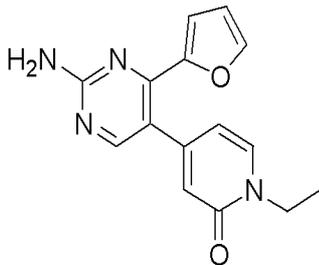


<909>

<910> MS m/e(ESI)269(MH<sup>+</sup>).

<911> 실시예 111

<912> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-에틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

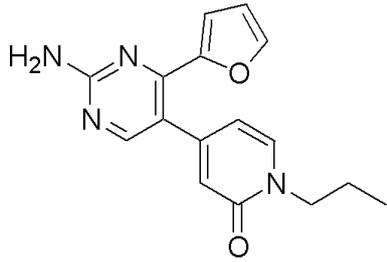


<913>

<914> MS m/e(ESI)283(MH<sup>+</sup>).

<915> 실시예 112

<916> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-프로필-1, 2-디하이드로-2-피리디논

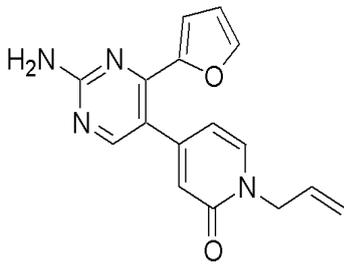


<917>

<918> MS m/e(ESI)297(MH<sup>+</sup>).

<919> 실시예 113

<920> 1-알릴-4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논

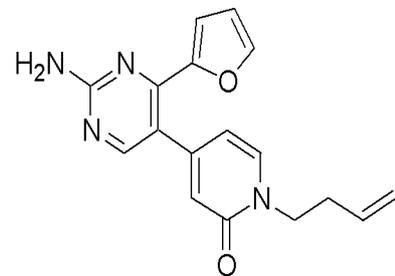


<921>

<922> MS m/e(ESI)295(MH<sup>+</sup>).

<923> 실시예 114

<924> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-부테닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

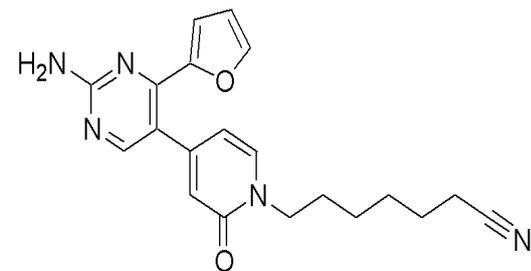


<925>

<926> MS m/e(ESI)309(MH<sup>+</sup>).

<927> 실시예 115

<928> 7-{4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}헵탄니트릴

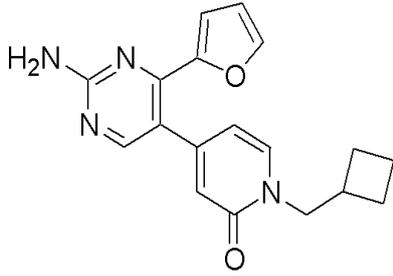


<929>

<930> MS m/e(ESI)364(MH<sup>+</sup>).

<931> 실시예 116

<932> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-사이클로부틸메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

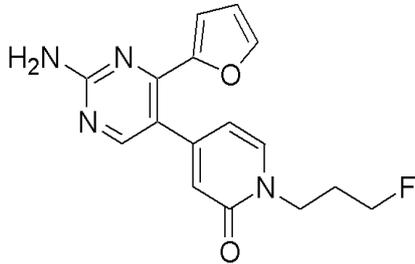


<933>

<934> MS m/e(ESI)323(MH<sup>+</sup>).

<935> 실시예 117

<936> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-플루오로프로필)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

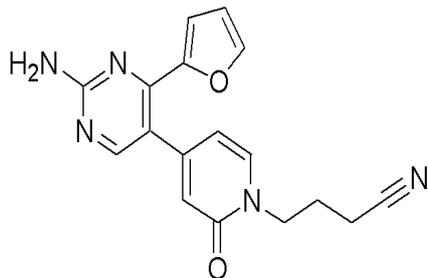


<937>

<938> MS m/e(ESI)315(MH<sup>+</sup>).

<939> 실시예 118

<940> 4-{4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}부티로니트릴

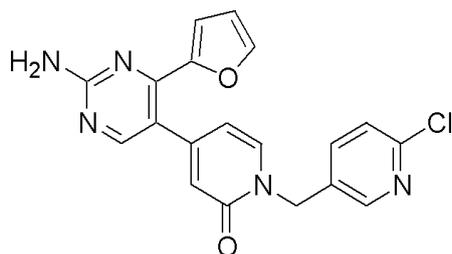


<941>

<942> MS m/e(ESI)322(MH<sup>+</sup>).

<943> 실시예 119

<944> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(6-클로로-3-피리딜메틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

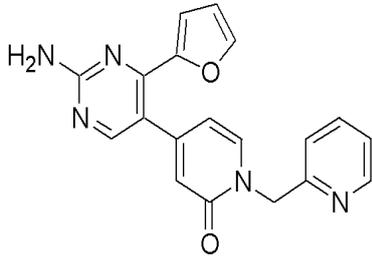


<945>

<946> MS m/e(ESI)380(MH<sup>+</sup>).

<947> 실시예 120

<948> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-피리딜메틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

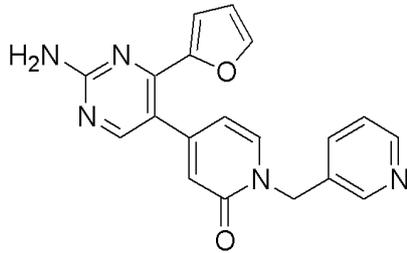


<949>

<950> MS m/e(ESI)346(MH<sup>+</sup>).

<951> 실시예 121

<952> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-피리딜메틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

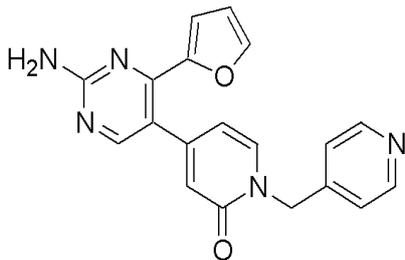


<953>

<954> MS m/e(ESI)346(MH<sup>+</sup>).

<955> 실시예 122

<956> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(4-피리딜메틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

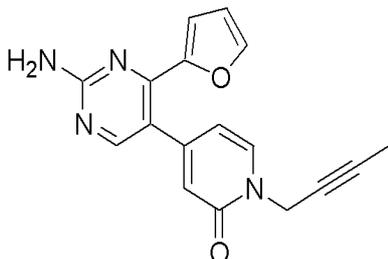


<957>

<958> MS m/e(ESI)346(MH<sup>+</sup>).

<959> 실시예 123

<960> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-부틸닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

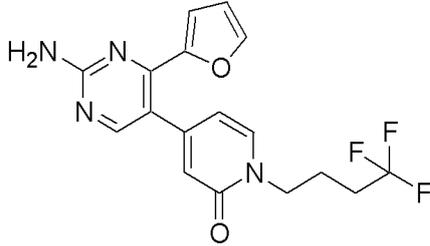


<961>

<962> MS m/e(ESI)307(MH<sup>+</sup>).

<963> 실시예 124

<964> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(4, 4, 4-트리플루오로부틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

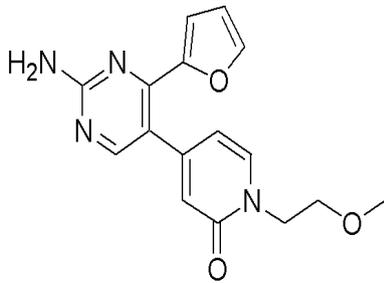


<965>

<966> MS m/e(ESI)365(MH<sup>+</sup>).

<967> 실시예 125

<968> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-메톡시에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

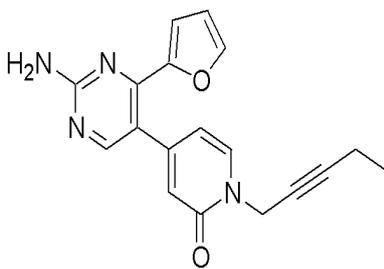


<969>

<970> MS m/e(ESI)313(MH<sup>+</sup>).

<971> 실시예 126

<972> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-펜틸닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

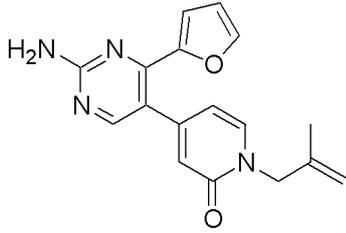


<973>

<974> MS m/e(ESI)321(MH<sup>+</sup>).

<975> 실시예 127

<976> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-메틸알릴)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

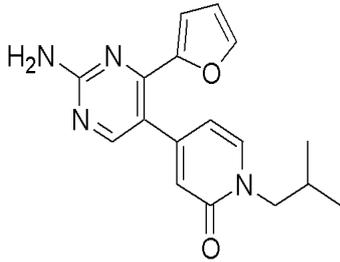


<977>

<978> MS m/e(ESI)309(MH<sup>+</sup>).

<979> 실시예 128

<980> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-이소부틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

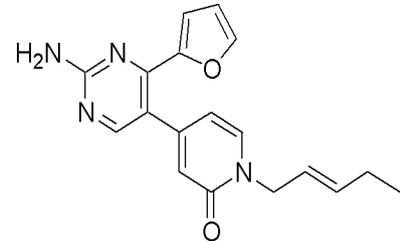


<981>

<982> MS m/e(ESI)311(MH<sup>+</sup>).

<983> 실시예 129

<984> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-펜테닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

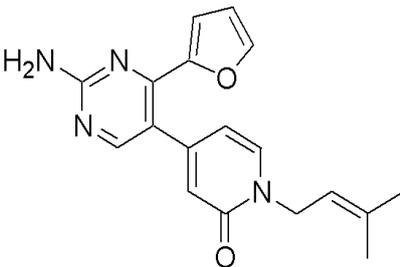


<985>

<986> MS m/e(ESI)323(MH<sup>+</sup>).

<987> 실시예 130

<988> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-메틸-2-부테닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

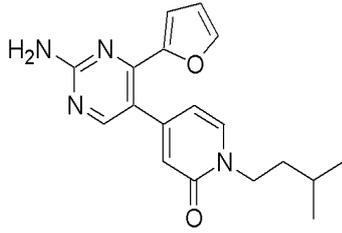


<989>

<990> MS m/e(ESI)323(MH<sup>+</sup>).

<991> 실시예 131

<992> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-메틸부틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

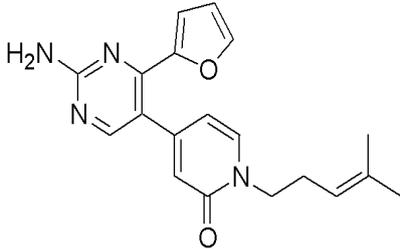


<993>

<994> MS m/e(ESI)325(MH<sup>+</sup>).

<995> 실시예 132

<996> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(4-메틸-3-펜텐일)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

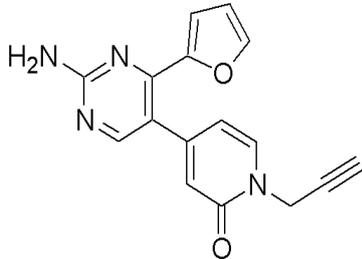


<997>

<998> MS m/e(ESI)337(MH<sup>+</sup>).

<999> 실시예 133

<1000> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-프로피닐)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

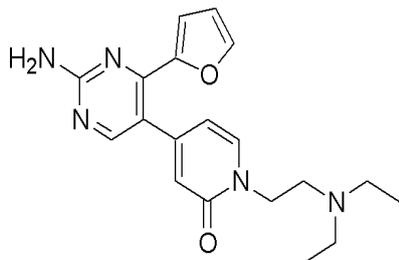


<1001>

<1002> MS m/e(ESI)293(MH<sup>+</sup>).

<1003> 실시예 134

<1004> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-디에틸아미노에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

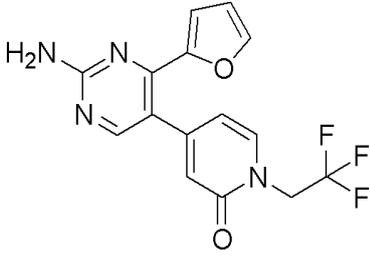


<1005>

<1006> MS m/e(ESI)354(MH<sup>+</sup>).

<1007> 실시예 135

<1008> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2, 2, 2-트리플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

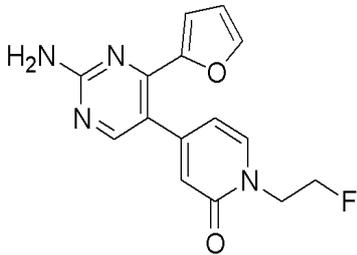


<1009>

<1010> MS m/e(ESI)337(MH<sup>+</sup>).

<1011> 실시예 136

<1012> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

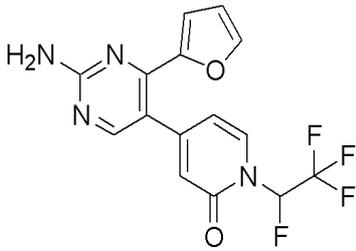


<1013>

<1014> MS m/e(ESI)301(MH<sup>+</sup>).

<1015> 실시예 137

<1016> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(1, 2, 2, 2-테트라플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

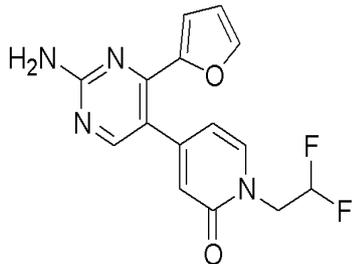


<1017>

<1018> MS m/e(ESI)355(MH<sup>+</sup>).

<1019> 실시예 138

<1020> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2, 2-디플루오로에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

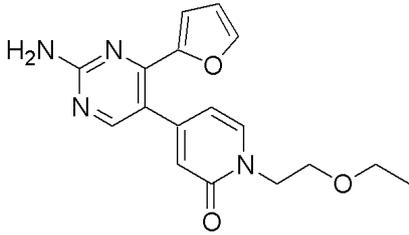


<1021>

<1022> MS m/e(ESI)319(MH<sup>+</sup>).

<1023> 실시예 139

<1024> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(2-에톡시에틸)-1, 2-디하이드로-2-피리디논

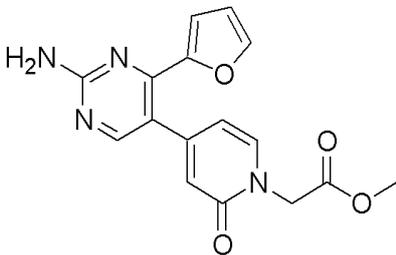


<1025>

<1026> MS m/e(ESI)327(MH<sup>+</sup>).

<1027> 실시예 140

<1028> {4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트산메틸

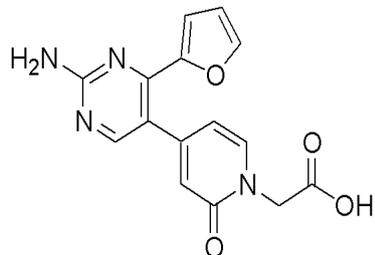


<1029>

<1030> MS m/e(ESI)327(MH<sup>+</sup>).

<1031> 실시예 141

<1032> {4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트산

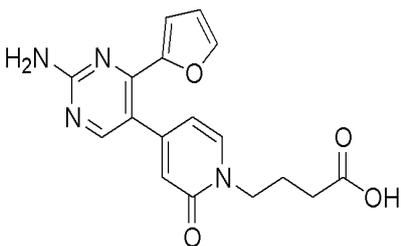


<1033>

<1034> MS m/e(ESI)313(MH<sup>+</sup>).

<1035> 실시예 142

<1036> 4-{4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}부티르산

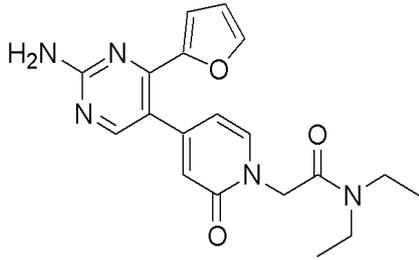


<1037>

<1038> MS m/e(ESI)341(MH<sup>+</sup>).

<1039> 실시예 143

<1040> N1, N1-디에틸-2-{4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트아미드



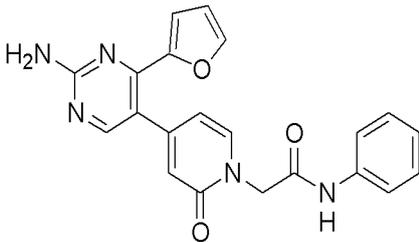
<1041>

<1042> {4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트산(10mg, 32 μmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(15mg, 98 μmol), 3-(3'-디메틸아미노프로필)-1-에틸카르보디이미드(15mg, 96 μmol), 염산디에틸아민(18mg, 164 μmol) 및 트리에틸아민(22 μL, 160 μmol)의 N, N-디메틸포름아미드(1.0mL) 현탁액을 실온에서 17시간 교반했다. 반응액을 물로 희석한 후, 아세트산에틸로 추출했다. 유기층을 농축한 후, HPLC에서 정제하여, 표제 화합물(0.73mg, 6%)을 얻었다.

<1043> MS m/e(ESI)368(MH<sup>+</sup>).

<1044> 실시예 144

<1045> N1-페닐-2-{4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-옥소-1, 2-디하이드로-1-피리디닐}아세트아미드



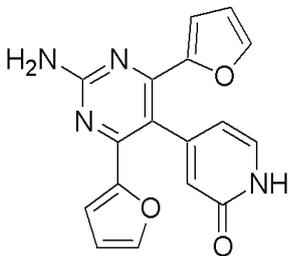
<1046>

<1047> 아닐린을 이용하여, 실시예 143과 동일한 방법으로 합성했다.

<1048> MS m/e(ESI)388(MH<sup>+</sup>).

<1049> 실시예 145

<1050> 4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리딘



<1051>

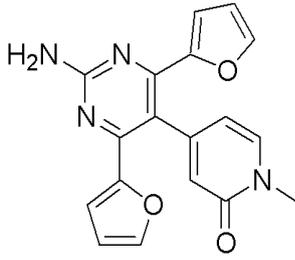
<1052> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미디닐아민을 이용하여, 실시예 99와 동일한 방법으로 얻었다.

<1053> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.13(1H, dd, J = 1.6, 6.8Hz), 6.19(1H, d, J = 1.6Hz), 6.51-6.56(4H, m), 6.91(2H, br s), 7.48(1H, d, J = 6.8Hz), 7.74-7.78(2H, m).

<1054> 이하의 실시예 146-148기재의 화합물은, 4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리딘을 이용하여, 실시예 16 또는 66기재의 방법에 준하여 합성했다.

<1055> 실시예 146

<1056> 4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-메틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

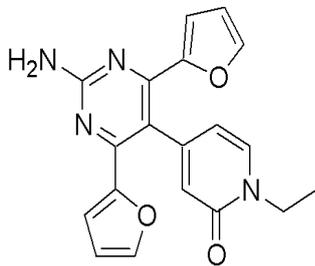


<1057>

<1058> MS m/e(ESI)335(MH<sup>+</sup>).

<1059> 실시예 147

<1060> 4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-에틸-1, 2-디하이드로-2-피리디논

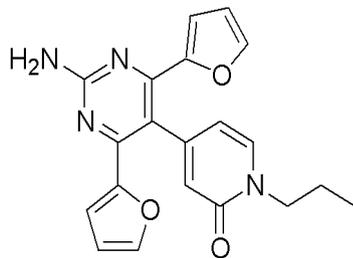


<1061>

<1062> MS m/e(ESI)349(MH<sup>+</sup>).

<1063> 실시예 148

<1064> 4-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-프로필-1, 2-디하이드로-2-피리디논

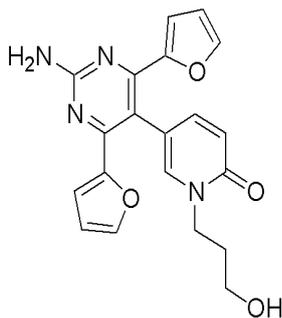


<1065>

<1066> MS m/e(ESI)363(MH<sup>+</sup>).

<1067> 실시예 149

<1068> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1-(3-히드록시프로필)-1, 2-디하이드로-2-피리디논



<1069>

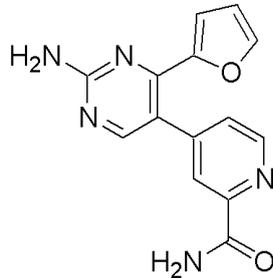
<1070> 5-[2-아미노-4, 6-디(2-푸릴)-5-피리미디닐]-1, 2-디하이드로-2-피리디논, 3-요오드프로판올을 이용하여, 실시

예 66과 동일한 방법으로 합성했다.

<1071> MS m/e(ESI)379(MH<sup>+</sup>).

<1072> 실시예 150

<1073> 4-[2-아미노-4-(2-푸릴)-5-피리미디닐]-2-피리딘카르복시아미드



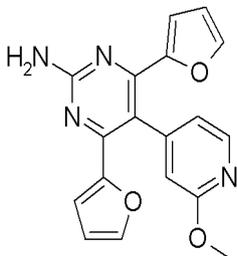
<1074>

<1075> 5-(2-플루오로-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민(300mg, 1.17mmol) 및 시안화나트륨의 디메틸설폭사이드 (3mL) 현탁액을 150℃에서 46시간 교반했다. 반응액을 방냉후, 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액(X2)으로 세정했다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고, 농축했다. 잔사를 실리카겔 플레이트(전개용 매; 디클로로메탄: 메탄올= 10: 1)에 제공한 후, 디에틸에테르로 세정하여, 표제 화합물(10mg, 3%)을 무색 고체로서 얻었다.

<1076> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 6.40(1H, dd, J = 1.2, 5.2Hz), 6.51(1H, d, J = 1.2Hz), 6.54(1H, dd, J = 1.6, 3.4Hz), 6.60(1H, dd, J = 0.8, 3.4Hz), 6.89(2H, br s), 7.72(1H, dd, J = 0.8, 1.6Hz), 8.04(1H, d, J = 5.2Hz), 8.18(1H, s).

<1077> 실시예 151

<1078> 5-(2-메톡시-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



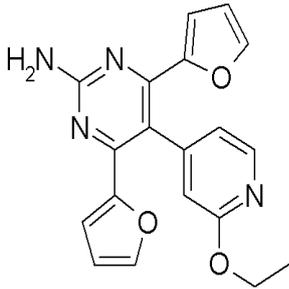
<1079>

<1080> 메탄올을 이용하여, 실시예 64와 동일한 방법으로 합성했다.

<1081> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.88(3H, s), 6.08(2H, d, J = 3.6Hz), 6.44(2H, dd, J = 1.6, 3.6Hz), 6.73(1H, br), 6.87-6.94(3H, m), 7.65(2H, d, J = 1.6Hz), 8.23(1H, d, J = 5.2Hz).

<1082> 실시예 152

<1083> 5-(2-에톡시-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



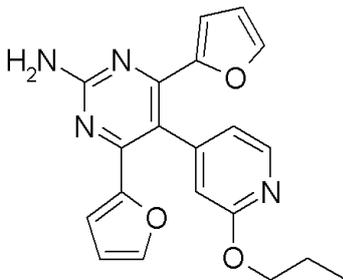
<1084>

<1085> 에탄올을 이용하여, 실시예 64와 동일한 방법으로 합성했다.

<1086>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 1.32(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.34(2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.09(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.45(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J = 0.8, 1.2\text{Hz}$ ), 6.88-6.94(3H, m), 7.67(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.22(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<1087> 실시예 153

<1088> 5-(2-프로폭시-4-피리딜)-4, 6-디(2-푸릴)-2-피리미딘아민



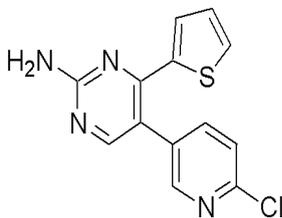
<1089>

<1090> n-프로판올을 이용하여, 실시예 64와 동일한 방법으로 합성했다.

<1091>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 0.95(3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.72(2H, tq,  $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$ ), 4.25(2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.09(2H, dd,  $J = 0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.45(2H, dd,  $J = 1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J = 0.8, 1.2\text{Hz}$ ), 6.89-6.94(3H, m), 7.67(2H, dd,  $J = 0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.22(1H, dd,  $J = 0.8, 5.2\text{Hz}$ ).

<1092> 실시예 154

<1093> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미딘아민



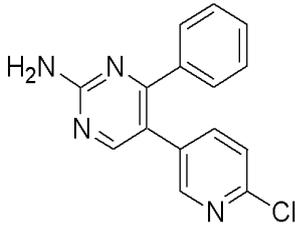
<1094>

<1095> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(2-티에닐)-2-프로펜-1-온을 이용하여, 실시예 14와 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<1096>  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm; 6.73(1H, dd,  $J = 1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 6.94(2H, br s), 6.98(1H, dd,  $J = 4.0, 5.0\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J = 0.8, 8.2\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J = 1.2, 5.0\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J = 2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s), 8.36(1H, dd,  $J = 0.8, 2.4$ ).

<1097> 실시예 155

<1098> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-페닐-2-피리미디닐아민



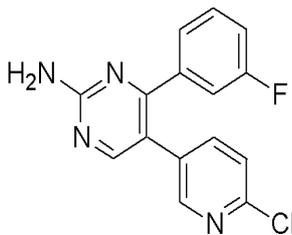
<1099>

<1100> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-페닐-2-프로펜-1-온을 이용하여, 실시예 14와 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<1101> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 7.01(2H, br s), 7.27-7.40(5H, m), 7.42(1H, dd, J = 0.8, 8.2Hz), 7.55(1H, dd, J = 2.8, 8.2Hz), 8.14(1H, dd, J = 0.8, 2.8Hz), 8.35(1H, s).

<1102> 실시예 156

<1103> 5-(6-클로로-3-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민



<1104>

<1105> 2-(6-클로로-3-피리딜)-3-(디메틸아미노)-1-(3-플루오로페닐)-2-프로펜-1-온을 이용하여, 실시예 14와 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

<1106> <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 7.00-7.06(1H, m), 7.07(2H, br s), 7.15-7.25(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.44(1H, dd, J = 0.6, 8.2Hz), 7.58(1H, dd, J = 2.6, 8.2Hz), 8.18(1H, dd, J = 0.6, 2.6Hz), 8.38(1H, s).

<1107> 본 발명에 따른 상기 식(1)으로 나타내어지는 화합물은, 아데노신 수용체(A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> 또는 A<sub>3</sub> 수용체) 길항제, 특히 A<sub>2B</sub> 수용체 길항제로서 유용하다. 본 발명 화합물의 의약으로서의 유용성을 나타내는 시험예를 이하에 나타낸다.

<1108> 시험예 1: 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 결합능의 측정

<1109> 인간의 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 cDNA를 CHOK1 세포로 과잉 발현시키고, 그 막 표본을 66.7 μg/ml의 단백 농도가 되도록 20mM HEPES 완충액(10mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl을 포함한다; pH7.4)을 가하여 현탁시켰다. 이 막 표본현탁액 0.45ml에 트리톱 표지한 60nM의 클로로사이클로펜틸아데노신(<sup>3</sup>H-CCPA, NEN사제) 0.025ml와 시험 화합물 0.025ml를 가했다. 이 혼합액을 30℃에서 120분간 정치 후, 유리 섬유여과지(GF/B; Whatman사제) 상에서 급속흡인여과하고, 즉시 수냉한 5ml의 50mM Tris-HCl 완충액으로 2회 세정했다. 그 후, 유리 섬유여과지를 바이알 병으로 옮기고, 신틸레이터를 가하여, 여과지 상의 방사능량을 액체신틸레이션 카운터로 측정했다. <sup>3</sup>H-CCPA의 A<sub>1</sub>의 수용체 결합에 대한 시험 화합물의 저해율의 산출은, 이하의 식에 의해 구하고, 이것을 바탕으로, 50% 저해농도(IC<sub>50</sub>)를 산출하였다(이하의 식).

<1110> 저해율(%)=[1-{(시험화합물의 존재하에서의 결합량-비특이적결합량)/(전체 결합량-비특이적결합량)}] x 100

<1111> 전체 결합량이란, 시험 화합물 비존재하에서의 <sup>3</sup>H-CCPA 결합 방사능량을 나타내고; 비특이적 결합이란, 100 μM

RPIA([R]-[1-메틸-2-페닐에틸]아데노신) 존재하에서의 <sup>3</sup>H-CCPA 결합 방사능량을 나타내고 ; 시험화합물 존재하에서의 결합량이란, 각종 농도의 시험 화합물 존재하에서의 <sup>3</sup>H-CCPA 결합 방사능량을 나타낸다. 표 중의 저해상수(Ki 치)는, Cheng-Prusoff의 식에 의해 구했다.

<1112> 시험예 2: 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 결합능의 측정

<1113> 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 cDNA를 과잉 발현시킨 막 표본(Receptor Biology Inc.사제)을 이용하여, 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 결합저해 실험을 행했다. 이 막 표본을 22.2 μg/ml의 단백 농도가 되도록 20mM HEPES 완충액(10mM MgCl<sub>2</sub>과 100mM NaCl을 포함한다 ; pH7.4)를 가하여 현탁시켰다. 이 막 표본현탁액 0.45ml에, 트리톤 표지한 500nM의 2-p-[2-카르복시에틸]페네틸아미노-5' -N-에틸카르복시아미드아데노신(<sup>3</sup>H-CGS21680; NEN사제) 0.025ml과 시험화합물 0.025ml을 가했다. 이 혼합액을 25℃에서 90분간 정치후, 유리 섬유여과지(GF/B; Whatman사제) 상에서 급속 흡인여과하고, 즉시 빙냉한 5ml의 50mM Tris-HCl 완충액으로 2회 세정했다. 그 후, 유리 섬유여과지를 바이알 병으로 옮기고, 신틸레이터를 가하고, 여과지 상의 방사능량을 액체신틸레이션 카운터로 측정했다. <sup>3</sup>H-CGS21680의 A<sub>2A</sub>의 수용체 결합에 대한 시험 화합물의 저해율의 산출은, 이하의 식에 의해 구하고, 이것을 바탕으로 50% 저해농도(IC<sub>50</sub>)를 산출했다.

<1114> 저해율(%)=[1-{(시험 화합물 존재하에서의 결합량-비특이적결합량)/(전체 결합량-비특이적결합량)}] x 100

<1115> 전체 결합량이란, 시험 화합물 비존재하에서의 <sup>3</sup>H-CGS21680 결합 방사능량을 나타내고 ; 비특이적 결합이란, 100 μM RPIA 존재하에서의 <sup>3</sup>H-CGS21680 결합 방사능량을 나타내고 ; 시험 화합물 존재하에서의 결합량이란, 각종 농도의 시험 화합물 존재하에서의 <sup>3</sup>H-CGS21680 결합 방사능량을 나타낸다. 표 중의 저해상수(Ki 치)는, Cheng-Prusoff의 식에 의해 구했다.

<1116> 시험예 3: 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체 발현세포에서의 NECA 자극 cAMP 생산에 대한 저해실험

<1117> 인간의 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체를 과잉 발현시킨 CHOK1 세포, 1.5 x 10<sup>5</sup> cells/well을 24Well의 플레이트에 균일하게 뿌리고, 하룻밤 배양후, 실험에 사용했다. 30nM의 5' -N-에틸카르복시아미드아데노신(NECA; 시그마사제) 자극에 의해서 생산되는 cAMP 양에 대한 시험 화합물의 저해율을 A<sub>2B</sub> 수용체에 대한 친화성으로서 평가했다. 즉, 접착한 세포를, Krebs 링거 완충용액(0.1% BSA를 포함한다 ; pH7.4) 2ml/well로 2회 세정후, 0.5ml/well로 30분간 프리인큐베이션을 행하였다. 계속해서, 포스포디에스테라제 저해제인 Ro-20-1724(RBI 사제) 존재 하에서, NECA와 시험 화합물을 포함하는 혼합 용액을 0.1ml/well으로 가하였다. 프리인큐베이션 15분 후에, 300 μl/well의 0.1N HCl로 반응을 정지하였다. cAMP의 측정은, Amersham사제의 cAMP 효소면역 측정 키트를 이용하여 행했다. NECA 자극 cAMP 생산에 대한 시험 화합물의 저해율의 산출은, 이하의 식에 의해 구했다.

<1118> 저해율(%)=[1-{(NECA와 시험 화합물 공존하에서의 cAMP 양 - Krebs 링거 완충용액만의 cAMP 양)/(NECA 단독 자극의 cAMP 양 - Krebs 링거 완충용액만의 cAMP 양)}] x 100

<1119> 본 발명에 따른 화합물의 아데노신 수용체 결합능 또는 저해능은 이하와 같았다.

<1120> [표 1]

시험화합물	Ki (nM)		IC <sub>50</sub> (nM)
	A <sub>1</sub>	A <sub>2A</sub>	A <sub>2B</sub>
실시예 16	175	6	29
실시예 17	289	3	25
실시예 18	114	2	26

<1122> 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 아데노신 수용체에 대하여, 우수한 저해활성을 나타내었다.

<1123> 시험예 4: 배변 촉진작용의 평가

<1124> 시험예 1 내지 3에 의해 수용체에의 결합능·저해능을 측정함에 의하여 동정된 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체 저해 화합물, 그 염, 그들의 용매화물 또는 이들을 함유하여 이루어지는 의약 조성물의 배변 촉진작용은, 이하의 방법에 따라 평가했다. 즉, SD IGS 래트(6주 나이; 찰스리버)를 1케이지마다 3마리 넣고, 자유섭식취수 하에 일주일 예비 사육 후, 케이지밀으로 길포장의 중량을 칭량한 흡수시트를 설치하고, 실험종료때까지 절식, 자유취수로 했다. 1.5시간 후에 각각의 케이지로부터 배설물 펠릿을 회수하여, 실험전의 펠릿의 이상의 유무를 관찰했다. 0.5%(W/V)메틸 셀룰로스(MC)에 현탁 또는 용해한 화합물을 5ml/kg 체중의 용량으로 경구투여하고, 한편, 대조군에는 0.5%(W/V) MC 만을 경구투여했다. 화합물 투여후, 래트를 새로운 흡수시트를 설치한 케이지에 되돌리고, 투여후 90분까지 흡수시트상의 배설물 펠릿을 각각의 케이지로부터 회수하여, 외관을 관찰후, 계수칭량했다. 펠릿 수는 각각의 케이지에 대한 값으로서 나타내었다.

<1125> [표 2]

시험 화합물	용량	펠릿 수 평균개수 ± 표준오차
대조	-	1.25±0.63
실시에 16	3 mg/kg	12.50±0.96
실시에 17	3 mg/kg	15.50±3.18
실시에 18	3 mg/kg	14.50±1.26

<1127> 본 발명에 따른 화합물 또는 그 염, 또는 그들의 용매화물은, 우수한 배변 촉진작용을 나타내었다.

<1128> 시험예 5 : 할로페리돌 유발 강경증에 대한 작용의 평가

<1129> 파킨슨병은, 흑질-선조체계 도파민신경의 변성·세포사에 기초하는 질환이다. 할로페리돌(도파민 D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> 수용체 길항약)을 투여하면, 시냅스후 D<sub>2</sub> 수용체 차단에 의해 강경증이 야기된다. 이 할로페리돌 유발 강경증은, 약품 투여에 의해서 파킨슨병을 재현하는 고전적인 모델로 알려져 있다(Eur. J. Pharmacol., 182, 327-334(1990)).

<1130> 시험예 1 내지 3에 의해 수용체에의 결합능을 측정함에 의하여 동정된 아데노신 A<sub>2A</sub> 수용체 길항 화합물, 그 염, 그들의 수화물 또는 이들을 함유하여 이루어지는 의약 조성물의 할로페리돌 유발 강경증에 대한 작용은, 이하의 방법에 따라 평가했다. 즉, 5주나이의 웅성 ICR 마우스(찰스리버)를 1군당 8마리 이용하여 실험을 행했다. 할로페리돌(시그마사제)를 6.1% 타르타르산 용액에 용해하여, 1mg/kg를 마우스 복강내에 투여했다. 시험 화합물은, 0.5% MC 현탁액으로서 이용했다. 할로페리돌 복강내투여 1.5시간 후에 시험 화합물을 포함하는 현탁액 또는 시험 화합물을 포함하지 않는 현탁액(대조)을 각각 경구투여(마우스체중 10g당 0.1ml)하고, 시험 화합물 투여 1시간 후에, 1마리씩, 높이 4.5cm, 폭 10cm의 대에 마우스의 양앞다리만, 양뒷다리만을 차례로 걸어, 강경증을 측정했다. 시험 화합물은 모두 0.1 및 0.3mg/kg 경구투여했다. 강경증 스코어와 판정기준을 하기에 나타낸다.

<1131> 스코어 강경증의 지속시간

<1132> 0: 앞다리를 건 경우, 뒷다리를 건 경우 모두, 대에 건 채로 그 자세의 지속시간이 5초 미만

<1133> 1: 앞다리를 대에 건 채로 그 자세를 5초 이상, 10초 미만 유지하며, 뒷다리는 지속시간이 5초 미만

<1134> 2: 앞다리를 대에 건 채로 그 자세를 10초 이상 유지하며, 뒷다리는 지속시간이 5초 미만

<1135> 3: 앞다리, 뒷다리 함께 대에 건 채로 그 자세의 지속시간이 5초 이상, 10초 미만; 앞다리를 대에 건 채로 그 자세를 5초 미만 또한 뒷다리의 지속시간이 5초 이상

<1136> 4: 앞다리를 대에 건 채로 그 자세를 10초 이상 유지하며, 뒷다리는 지속시간이 5 이상, 10초 미만; 앞다리를 대에 건 채로 그 자세를 5초 이상, 10초 미만 유지하며, 뒷다리는 지속시간이 10초 이상

<1137> 5: 앞다리, 뒷다리 함께 대에 건 채로 그 자세의 지속시간이 10초 이상

<1138> 효과의 관정은, 대조군과 시험 화합물 투여군의 값을 비교함으로써 행했다. 유의차 검정은 다넛트의 검정 (Dunnett' s t-test)에 의해 검정했다.

<1139> 결과를 표 3에 나타내었다.

<1140> [표 3]

군의 명칭	투여내용	시험화합물의 투여량	강경증 스코어
대조	할로페리돌		5.00±0.00
실시예 16	할로페리돌 + 시험화합물	0.1 mg/kg	4.63±0.38
실시예 16	할로페리돌 + 시험화합물	1.0 mg/kg	0.88±0.64**
실시예 17	할로페리돌 + 시험화합물	0.1 mg/kg	3.38±0.53**
실시예 17	할로페리돌 + 시험화합물	1.0 mg/kg	1.13±0.67**

<1142> \*\*: p<0.01(대조군과의 비교)

**산업상 이용 가능성**

<1143> 본 발명에 의하면, 아데노신 수용체(A<sub>2A</sub> 수용체, A<sub>2B</sub> 수용체)가 관여하는 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용한 상기 수용체 저해 화합물이 제공된다.