



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/522 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0058022  
(43) 공개일자 2007년06월07일

(21) 출원번호 10-2007-7011395(분할)

(22) 출원일자 2007년05월18일

심사청구일자 2007년05월18일

번역문 제출일자 2007년05월18일

(62) 원출원 특허10-2002-7013949  
원출원일자 : 2002년10월17일

심사청구일자 2006년02월07일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/003643

(87) 국제공개번호 WO 2001/80893

국제출원일자 2001년04월26일

국제공개일자 2001년11월01일

(30) 우선권주장 JP-P-2000-00126489 2000년04월26일 일본(JP)  
JP-P-2000-00220124 2000년07월21일 일본(JP)

(71) 출원인 에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키키가이샤  
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자 야스다 마사히로  
일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 마쓰시로 4-21-2-2-401  
하라다 히토시  
일본국 이바라키켄 우시쿠시 가미카시와다 2-24-27  
미야자와 슈헤이  
일본국 이바라키켄 기타소마군 모리야마치 마쓰가오카 2-39-26  
고바야시 세이이치  
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 오클리 로드 165  
하라다 고키치  
일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 마쓰시로 1-27-14  
히다 다카유키  
일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 1-12-10  
시바타 히사시  
일본국 이바라키켄 우시쿠시 가미카시와다 1-30-30  
야스다 노부유키  
일본국 이바라키켄 쓰치우라시 오테마치 16-26  
아사노 오사무  
일본국 이바라키켄 우시쿠시 가미카시와다 3-69-21  
고타케 요시히코  
일본국 이바라키켄 쓰치우라시 사쿠라가오카 39-13

(74) 대리인 유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

**(54) 배변을 촉진하는 의약 조성물****(57) 요약**

본 발명은 설사를 일으키지 않고 온화하면서도 강력한 배변 촉진 작용을 가지는 의약을 제공한다. 즉, 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물(바람직하게는 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물) 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 배변 촉진제.

**특허청구의 범위****청구항 1.**

아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염을 함유하는 배변(排便) 촉진제.

**청구항 2.**

아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염을 함유하는 배변 촉진제.

**청구항 3.**

제1항 또는 제2항에 있어서,

배변이 곤란 및/또는 드문 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 배변 촉진제.

**청구항 4.**

제1항 또는 제2항에 있어서,

변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 배변 촉진제.

**청구항 5.**

제1항 또는 제2항에 있어서,

기능성 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 배변 촉진제.

**청구항 6.**

제5항에 있어서,

상기 기능성 변비증이 연속성(攣縮性) 변비증 또는 이완성(弛緩性) 변비증인 배변 촉진제.

## 청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서,

과민성 장증후군 또는 이에 수반되는 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 배변 촉진제.

## 청구항 8.

제1항 또는 제2항에 있어서,

기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반되는 변비증 또는 장폐색에 수반되는 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 배변 촉진제.

## 청구항 9.

제1항 또는 제2항에 있어서,

소화관 검사 시 또는 수술 전후의 장관(腸管) 내용물 배제를 위한 배변 촉진제.

## 청구항 10.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화합물이 2-아미노-4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)피리미딘, 3-n-프로필크산틴, 테오필린, 카페인, 1,3-디프로필크산틴, 엔프로필린, 1-메틸-3-이소부틸크산틴, 파라크산틴, 8-페닐테오필린, 1,3-디에틸-8-페닐크산틴, 8-[4-[[[(2-아미노에틸)아미노]카보닐]메틸]옥시]페닐]-1,3-디프로필크산틴, 8-[4-[[[메틸-(2-디메틸아미노에틸)-아미노]설포닐]페닐]-1,3-디프로필크산틴, 1,3-디메틸-8-(p-설포페닐)크산틴 및 1, 3-디프로필-8-(p-설포페닐)크산틴으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물인 배변 촉진제.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 배변을 촉진하는 신규 의약 조성물 및 신규 피리미딘 화합물 또는 그 염에 관한 것이다.

변비(변비증)는 변의 배출이 곤란하거나 드문 상태를 말하고, 종래부터 잘 알려진 질환이다. 주된 변비증으로서, 예를 들면 기능성 변비증(급성 변비증이나 각종 만성 변비증(예를 들면 이완성 변비증, 연속성 변비증, 배변곤란증, 직장성 변비증, 약물 유발성 변비증 등), 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색, IBS, IBS에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐색에 수반되는 변비증 등이 알려져 있다. 정상적인 상태에서의 배변은, 직장 내에 이송된 장내용에 의한 직장 점막에의 자극이 중추로 전해져 용변을 보고 싶게 하는 동시에, 반사적으로 장 및 근(筋)의 이완 및 수축(배변 반사)이 일어나는 것에 따라 일어나지만, 변비증은 하부 소화관에 생기는 자율신경 기능장애, 장관에서의 수분 과다 흡수, 장점액의 분비 저하, 운동 장애, 소화기 심신증(예를 들면 과민성 장증후군= Irritable bowel syndrome: IBS), 배변 반사기능의 저하 등에 따라 상기 배변 기능이 손상되기 때문에 발현한다. 이들 장애의 대부분은 식습관, 생활 양식, 육체적 활동, 심인적 배경(정신적 스트레스, 정서적 불안정 등)이 원인으로 되어 있다. 최근, 그 변비증이 간호의 현상이나 임상 의료의 현장에서 큰 문제로 되어 있다. 요인 중 하나로서, 최근의 사회가 급격한 고령화와 간호를 요하는 고령자의 증가가 있다. 자율신경 기능장애에 의한 변비증(예를 들면 이완성 변비증)의 환자가 급증하고 있는 것이다. 또 하나의 요인으로서, 소화관 운

동기능의 저하를 초래하기 쉬운 질환의 증가도 들 수 있다. 그 중에서도 당뇨병은 심각한 질환의 하나로, 합병증으로서 변비증 환자의 급증이 문제로 되어 있다. 이것을 증후성 변비라 칭하며, 갑상선 기능저하증, 경피증, 뇌혈관장애, 우울증, 척수장애, 전해질 이상, 요독증, 폐독증, 폐기종, 각종 신경질환 등에서도 보인다. 그 외에 젊은 층에서 많이 나타나는 IBS에 수반되는 연속성 변비증 환자, 암환자에 대한 몰핀 사용에 의해서 유발되는 약제 유발성 변비증 환자 등, 실제로 많은 보고가 이루어지고 있다.

종래부터 변비증의 주된 치료법은 하제(下劑)나 관장제의 처방이다. 그러나, 이들 약제는 복용에 따라 설사를 일으켜 쉽고, 환자나 간호자에게 신체적·정신적 고통을 부여하며, 또 통상 작용 발현까지 장시간을 요하고, 그 작용 지속시간도 길다. 관장제의 남용(오용)이 또 변의(便意)의 소실을 초래하는 것도 문제로 되고 있다. 또, 환자가 고혈압이거나, 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색 등의 위험성을 가질 경우, 그러한 위험을 회피하기 위해서 하제를 사용하지 않을 수 없다는 실정도 있다. 이러한 사정을 고려할 때, 설사를 일으키지 않고 온화하게 배변을 재촉하는 약제가 있으면 많은 환자와 간호자에게 매우 유용하고 유익하다고 기대할 수 있어, 그 제공이 갈망되고 있다. 그러나, 이러한 점을 만족시키는 의약은 아직 발견되지 않았다.

한편, 설사를 일으키지 않는 배변 촉진제에 관해서, WO94/16702호 공보 및 Jpn. J. Pharmacol., (68, 119-123, 1995)에, "아데노신 A<sub>1</sub> 수용체를 선택적으로 길항 저해하는 크산틴 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 하는 변통(便通) 이상의 치료제"에 관한 보고가 있다.

아데노신은 생체 내의 에너지 레벨이나 cAMP 레벨의 조절, 칼륨·채널의 개폐, 칼슘이온의 세포 내 유입 등, 많은 세포 내 대사에 관여하는 중요한 조절인자이지만, 그 생리활성의 발현에 있어서는 세포 표면의 아데노신 수용체와의 상호 작용을 빠뜨릴 수 없다. 현재까지 4종의 수용체 서브타입(A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, A<sub>3</sub>)가 동정되어 있다. 생체 내의 조직에서의 발현 분포가 서브타입 사이에서 다르고, A<sub>1</sub> 수용체는 심장, 대동맥, 방광 등에 상대적으로 많지만 공장(空腸)이나 근위대장(近位大腸)에는 대부분 보이지 않고, A<sub>2a</sub> 수용체는 안구, 골격근 등에, A<sub>2b</sub> 수용체는 근위대장, 안구, 폐 등에, A<sub>3</sub> 수용체는 비장, 자궁, 전립선 등에 상대적으로 많이 분포되어 있다(Br. J. Pharmacol., 118, 1461-1468, 1996). 아데노신은, 혈소판 응집, 심박, 평활근긴장, 염증, 신경전달 물질의 방출, 신경전달, 호르몬의 방출, 세포분화, 세포성장, 세포사, DNA 생합성 등 여러 가지 생리적 기능에 관여하고 있고, 중추신경 질환, 심혈관 질환, 염증성 질환, 호흡기 질환, 면역 질환 등에 대한 관련이 시사되는 점에서, 이들 질환에 대한 아데노신 수용체의 작용물질(agonist)/길항제(antagonist)의 유용성이 기대되고 있다. 한편, 아데노신 수용체와 장관과의 관련에 관해서는 상기 WO94/16702 외에 예를 들면 이하 1)~5)에 제시하는 보고가 있다.

- 1) 아데노신 유도체 또는 그 약리학상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 장운동의 이상 항진 치료제(일본 특개평 6-211669호);
- 2) 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체에 선택적인 길항제는 장관에 분포되는 신경종말에서의 아세틸콜린의 유리를 통하여 장관의 운동을 높임으로써 배변 촉진 작용을 나타낸다[Eur. J. Pharmacol., 264, 91(1994), Gastroenterology, 104, 1420(1993), Neuroscience, 67, 159(1995)];
- 3) 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체에 선택적인 길항제에는 배변 촉진 작용은 없었다[Jpn. J. Pharmacol., 68, 119-123(1995), Eur. J. Pharmacol., 64, 91(1994)];
- 4) 카르바콜(carbachol) 자극에 의해 수축한 래트 원위(遠位) 결장 중주근에 아데노신 작용물질인 NECA 및 CPA를 0.1~30μM 첨가함으로써 이완이 관찰되고, 또 이 작용은 CPA에 비하여 NECA에서 강하게 나타나며, 또한 아데노신 길항제인 1μM의 DPCPX에 의해서 길항되었다. DPCPX에 의한 길항 작용의 pA<sub>2</sub>값(NECA; 6.15~6.66, CPA; 6.45~6.55)으로부터 이 이완 작용은 A<sub>2</sub> 수용체를 통하는 것이 시사되고, 또 이 작용은 10μM의 CGS 21680에 의해서는 길항되지 않았다[Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359, 140-146(1999)];
- 5) 전기 자극에 의해 수축한 모르모트(guinea pig) 원위 결장 중주근에 아데노신 A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> 작용물질인 NECA 또는 A<sub>1</sub> 작용물질인 CPA의 첨가에 의해 이완이 관찰되고, A<sub>2a</sub> 작용물질인 CGS 21680의 작용은 매우 약했다. 또한, NECA에 의한 이완 작용은 A<sub>1</sub> 길항제인 DPCPX 및 A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> 길항제인 8-PT에 의해 길항되고, 그 양자의 길항 작용의 pA<sub>2</sub>값과 그 비(DPCPX; 8.8, 8-PT; 6.5)에 의해, 이 이완 작용은 A<sub>1</sub> 수용체를 거치는 것이 시사되었다. 또한, 아세틸콜린에 의한 모르모

트 결장 중주근의 수축 작용에 대해서는, 전기 자극에 의한 수축을 이완시키기에 충분한 농도(100nM)의 NECA, CPA가 이완 작용을 나타내지 않았다. 이상으로부터, 이 전기 자극에 의한 모르모트 원위 결장 중주근의 수축에 대한 아데노신의 이완 작용을 매개하는 A<sub>1</sub> 수용체는 신경종말의 전(前)시냅스에 있고, 아세틸콜린의 유리를 억제에 관여하는 것이 시사되었다. 데트로도톡신 존재 하에서의 KC1자극에 의한 모르모트 원위 결장중주근의 수축작용에 대해서는, NECA가 이완 작용(EC50: 10.4μM)을 나타내는 한편, 1μM의 CGS21680는 작용을 나타내지 않고, CPA는 고농도(EC50: 12.6μM)로 작용을 나타내었다. 또한, A<sub>1</sub> 수용체를 선택적으로 저해하기에 충분한 농도(10nM)의 DPCPX가 길항 작용을 나타내지 않았기 때문에, 이 이완 작용은 A<sub>1</sub> 수용체를 거치는 것이 아닌 것으로 지적되었다. 또한, 그 NECA 및 CPA의 이완 작용을 A<sub>2b</sub> 수용체를 저해하기에 충분한 농도(1μM)의 DPCPX가 저해하고, 그 각각에 대한 pA2값(NECA; 6.6, CPA; 7.0)과, NECA의 작용을 10μM의 8-PT가 저해했을 때의 pA2값(5.7)의 DPCPX의 경우(6.6)의 비교로부터, 이 저해 작용은 A<sub>2b</sub> 수용체를 거치는 것이 지적되었다. 이상을 종합하면, 이 데트로도톡신 존재 하에서의 KC1자극에 의한 모르모트 원위 결장 중주근의 수축에 대한 아데노신의 이완 작용은 중주근 자체에 존재 하는 A<sub>2b</sub> 수용체를 거치는 것이 제시되었다. 이들 실험 결과로부터, 모르모트 원위 결장 중주근에 있어서, 아데노신은 장관신경의 전시냅스에 있는 A<sub>1</sub> 수용체와 후(後)시냅스에 있는 A<sub>2b</sub> 수용체라는 2개의 다른 수용체를 통하여 이완 작용을 나타내는 것이 시사되었다[Br. J. Pharmacol., 129, 871-876, (2000)].

설사를 일으키지 않는 배변 촉진제로서 상기 WO94/16702에 기재되어 있는 크산틴(xanthine) 유도체에 관해서는, 콜린작용성 신경(cholinergic nerve)을 통하여 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 길항 작용에 기초하는 배변 촉진 작용을 나타낸다는 보고가 있다[Eur. J. Pharmacol. 1264, 91, (1994)]. 따라서, 소화관의 직접적인 작용을 통하여 보다 강력하게 배변 촉진 작용을 발휘시킬 수 있으면, 임상상 의의가 매우 크다고 생각된다. 그러나, 상기 크산틴 유도체는 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 길항 작용에 기초하여 이뇨 작용을 나타내기 때문에(일본 특개평3-173889호 공보), 배변 촉진제로서의 사용은 크게 제한되지 않을 수 없다. 신장 질환을 함께 가지는 환자나 간호를 요하는 고령자에 대한 사용을 상정하면, 이뇨 작용과 배변 촉진 작용의 밸런스를 보다 배변 촉진 작용 쪽으로 기울어지게 하는 것이 바람직하기 때문이다. 이상으로부터, 변비증의 치료에 있어서 설사를 일으키지 않고 온화하면서도 강력하게 배변을 촉진하는 의약은 환자와 간호자에게 매우 유익한 것으로 기대할 수 있다. 즉, 본 발명의 목적은 이러한 의약을 탐색하여 발견하는 것에 있다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 상기 사정을 감안하여 예의 검토를 거듭하여, 인간 및 래트에 있어서, 아데노신 수용체의 장관에서의 분포에 관해서는 A<sub>2</sub> 수용체의 서브타입에 속하는 A<sub>2b</sub> 수용체가 특히 결장에 풍부히 존재 하고 있다는 보고[Mol.

Endocrinol., 6, 384(1992), Mol. Pharmacol., 47, 1126(1995), Br. J. Pharmacol., 118, 1461(1996)]에 기초하여, 이하와 같이 새로운 컨셉트 (I) 및 (II)를 확립했다.

(I) 결장에서의 아데노신 수용체의 분포의 차이가 결장의 기능에 관계한다. 즉, A<sub>2</sub> 수용체, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체가 결장의 기능 조절에 밀접히 관여하고 있다.

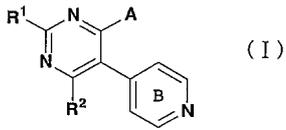
(II) 변에 관련되는 결장의 운동에서, 아데노신의 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물이 상기 크산틴 유도체(A<sub>1</sub> 길항제)와는 상이한 메커니즘으로 결장 운동의 조절 작용을 초래한다.

그래서, 본 발명자들은 더욱 정력적으로 연구를 거듭한 결과, A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물이 설사를 일으키지 않고 온화하고 또한 강력한 배변 촉진 작용을 나타내는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

### 발명의 구성

즉, 본 발명은, (1) 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 배변 촉진제, (2) 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 배변 촉진제, (3) 배변이 곤란 및/또는 드문 증상을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (4) 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (5) 기능성 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (6) 기능성 변비증이 연축성 변비증 또는 이완성 변비증인 상기 (5) 기재의 배변 촉진제, (7) 과민성 장증후군

또는 이에 따른 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (8) 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 따른 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반하는 변비증 또는 장폐색에 수반되는 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (9) 소화관 검사 시 또는 수술 전후의 장관 내용물 배제를 위한 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (10) 화합물이 2-아미노-4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)피리미딘, 3-n-프로필크산틴, 테오필린, 카페인, 1,3-디프로필크산틴, 엔프로필린, 1-메틸-3-이소부틸크산틴, 파라크산틴, 8-페닐테오필린, 1,3-디에틸-8-페닐크산틴, 8-[4-[[[(2-아미노에틸)아미노]카보닐]메틸]옥시]페닐]-1,3-디프로필크산틴, 8-[4-[[[메틸-(2-디메틸아미노에틸)-아미노]설포닐]페닐]-1,3-디프로필크산틴, 1,3-디메틸-8-(p-설포페닐)크산틴 및 1,3-디프로필-8-(p-설포페닐)크산틴으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물인 상기 (1) 또는 (2) 기재의 배변 촉진제, (11) 배변 촉진제의 제조를 목적으로 한 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염의 사용, (12) 배변 촉진제의 제조를 목적으로 한 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염의 사용, (13) 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제의 제조를 목적으로 한 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 물질의 사용, (14) 식



[식에서, A는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>알콕시기 및 C<sub>1-6</sub>알콕시-카르보닐기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 페닐기, 피리딜기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내고;

B는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기 및 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 피리딜기를 나타내고;

R<sup>1</sup>은 수소원자, 모르폴리닐기 또는 식 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> [식에서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>아실기, 페닐기 또는 C<sub>1-6</sub>알킬설포닐기를 나타냄] 로 나타내어지는 기를 나타냄; R<sup>2</sup>는 수소원자 또는 식 -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> [식에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타냄] 로 나타내어지는 기를 나타냄; 단, 상기 정의에서, (i) A가 4-플루오로페닐기이고, B가 4-피리딜기이고, R<sup>1</sup>이 아미노기이며, 또한 R<sup>2</sup>가 수소원자인 경우, 및 (ii) A가 4-플루오로페닐기이고, B가 4-피리딜기이고, R<sup>1</sup>이 아세트아미드기이고, 또한 R<sup>2</sup>가 수소원자인 경우는 제외됨] 으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, (15) 식



[식에서, A, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 상기 제16항 기재의 정의와 동의의를 나타내고;

B'는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기 및 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 1,2-디하이드로-2-피리딘-4-일기를 나타냄] 으로 나타내어지는 화합물 또는 그 염, (16) 상기 (14) 또는 (15) 기재의 화합물 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 의약 조성물, (17) 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제인 상기 (16) 기재의 조성물, (18) 배변 촉진제인 상기 (16) 기재의 조성물, (19) 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (16) 기재의 조성물, (20) 기능성 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (16) 기재의 조성물, (21) 기능성 변비증이 연속성 변비증 또는 이완성 변비증인 상기 (20) 기재의 조성물, (22) 과민성 장증후군 또는 이에 따른 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (16) 기재의 조성물, (23) 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반하는 변비증 또는 장폐색에 수반되는 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제인 상기 (16) 기재의 조성물, (24) 소화관 검사 시 또는 수술 전후의 장관 내용물 배제를 위한 상기 (16) 기재의 조성물 등이다.

본 발명은, 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써 배변을 촉진하는 방법, 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써 배변을 촉진하는 방법, 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써 변비증을 치료, 예방 또는 개선하는 방법을 제공한다.

본 발명은, 배변 촉진제의 제조를 목적으로 한 식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 사용, 변비증의 치료제, 예방제 또는 개선제의 제조를 목적으로 한 식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 사용이다.

본 발명은, 식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써 배변을 촉진하는 방법, 식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 약리학상 유효량을 환자에게 투여함으로써 변비증을 치료, 예방 또는 개선하는 방법이다.

이하에, 본원 명세서에서 기재하는 기호, 용어 등의 의미를 설명하는 동시에 본 발명을 상세하게 설명한다.

본원 명세서에서의 "배변 촉진제"란, 생리적인 배변을 촉진하는 의약 조성물을 나타낸다.

본원 명세서에서의 "변비증"이란, 변의 배출에 곤란을 느끼거나 또는 배변이 드문 증상을 나타내고, 각종 변비증, 예를 들면 기능성 변비증, 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색, IBS, IBS에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐색에 수반되는 변비증 등이 포함되고, 또 소량씩의 배변이 있더라도 약간의 고통·곤란을 수반하는 증상일 경우도 상기 "변비증"에 포함된다. 여기에서, 기능성 변비증이란 급성 변비증이나 각종 만성 변비증(예를 들면 이완성 변비증, 연축성 변비증, 배변곤란증, 직장성 변비증, 약물 유발성 변비증 등) 등을 가리킨다.

본원 명세서에서의 "화합물"이란, 비펩티드성 화합물 및 펩티드성 물질의 양쪽을 나타낸다. 상기 "화합물"은 염을 형성하고 있을 수도 있고, 또 무수물이거나 수화물을 형성하고 있을 수도 있다.

본원 명세서에서의 "염"이란, A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물, A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물과 약리학적으로 허용되는 염을 형성하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 1) 할로젠화수소산염(예를 들면 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등), 2) 무기산염(예를 들면 황산염, 질산염, 과염소산염, 인산염, 탄산염, 중탄산염 등), 3) 유기카르본산염(예를 들면 초산염, 옥살산염, 말레산염, 주석산염, 푸마르산염 등), 4) 유기 술폰산염(예를 들면 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 캄페르술폰산염 등), 5) 아미노산염(예를 들면 아스파라긴산염, 글루탐산염 등), 6) 4급 아민염, 7) 알칼리 금속염(예를 들면 나트륨염, 칼륨염 등), 8) 알칼리 토류 금속염(마그네슘염, 칼슘염 등), 등을 들 수 있다.

본원 명세서에서의 "길항 작용"이란, 아데노신 수용체와 그 리간드(아데노신)의 상호 작용, 즉 수용체와 리간드의 결합을 차단하여 불활성화하는 작용을 나타낸다. "길항 작용을 가지는 화합물"이란, 아데노신 수용체와 그 리간드(아데노신)과의 결합을 차단하여 불활성화하는 작용을 가지는 화합물을 나타낸다.

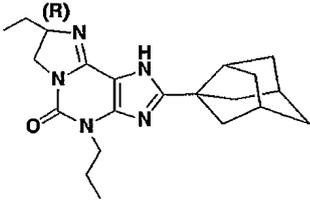
### 발명의 효과

이하에, 본 발명에 따른 의약 조성물이 배변을 촉진하는 의약 조성물(이하 "배변 촉진제"라 함)로서 유용하다는 것을 나타내는 시험예를 기재한다(시험예 1 내지 3). 상기 시험에서 사용한 화합물은 식

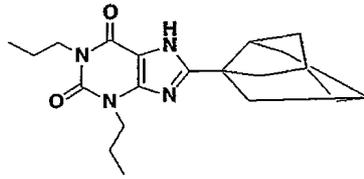
화합물 I: 2-아미노-4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)피리미딘



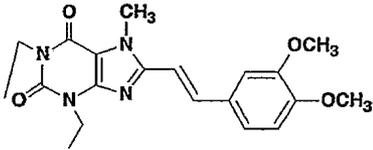
KF20274



KW3902



KW6002



로 나타내어지는 화합물이다. 화합물 I은 본 발명자들이 발견한 신규한 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제이다(실시에 번호 3). 한편, KF20274 및 KW3902는 선택적 A<sub>1</sub> 수용체 길항제로 알려져 있고, KW6002는 선택적 A<sub>2a</sub> 수용체 길항제로 알려져 있다. 이들 화합물의 아데노신 수용체 서브타입에 대한 결합능 및 저해능은 뒤에 기재하였다(표 6). 또한, KF20274는 J. Med. Chem., Vol.35, No.19, 3578-3581(1992) 기재의 제조 방법, KW3902는 J. Med. Chem., Vo1.35, No.5, 924-930 (1992) 기재의 제조 방법, KW6002은 Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vo1.7, No.18, 2349-2352(1997) 기재의 제조 방법에 각각 따라서 제조했다.

[시험예 1]

NECA에 의한 카르바콜 자극 결장관(colon) 수축 억제 작용에 대한 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제의 저해 효과

(1) 결장관의 적출:

에틸 마취 하에 래트를 개복하여, 직장측에서 맹장까지를 적출하여, 빙냉한 Tyrode액(NaCl 136mM, KCl 2.7mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O 0.4mM, 글루코오스 5.6mM, NaHCO<sub>3</sub> 11.9mM, MgCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O 1mM, CaCl<sub>2</sub> 1.8mM을 포함함)에 담갔다. 주위의 결합조직을 제거하고, 장관을 직장측에서 1.5cm, 맹장측에서 3cm의 위치로 절단하여, 전장 3cm 정도의 결장관을 얻었다. 결장관의 양단을 각각 실을 연결한 세레핀(Serrefines)으로 끼우고, 빠르게 37℃로 온도를 올린 Tyrode액을 채운 매그너스관(Magnus tube) 내에 맹장측을 위로 향하도록 매달고, O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>=95/5의 가스를 버블링하여 평형화했다. 맹장측 세르핀에 연결한 실을 매달고, 결장관의 길이의 변화는 변형 압력용 증폭기(日本光電(株)제)를 사용하여 검출했다.

(2) 카르바콜에 의한 결장관의 수축:

100 배 농도로 조제한 각 농도의 카르바콜(Sigma사제)를 1/100용량씩, 매그너스관 내에 적산적으로 첨가하여 결장관의 길이의 변화를 측정하고, 카르바콜을 첨가하지 않았을 때의 길이를 수축률 0%, 최종 농도계 1.44μM의 카르바콜 첨가 시의 길이를 수축률 100%로 했다. 실험은 세 표본에 대해 행했다.

(3) 카르바콜에 의한 결장관의 수축에 대한 NECA의 억제 효과:

카르바콜 1.44μM을 첨가한 결장관에, 또한 100배 농도로 조제한 각 농도의 NECA(Sigma 사제)를 1/100용량씩, 매그너스관 내에 적산적으로 첨가하여 결장관의 길이의 변화를 측정했다. 카르바콜을 첨가하지 않았을 때의 길이를 수축률 0%, 1.44μM의 카르바콜 첨가 시의 길이를 수축률 100%로 하여, NECA 첨가 시의 수축률을 얻었다. 실험은 세 표본에 대해 행했다.

(4) NECA에 의한 카르바콜 자극 결장관 수축 억제 효과에 대한 아데노신 수용체 길항제의 저해효과:

카르바콜 0.3 $\mu$ M, 계속해서 NECA 1 $\mu$ M을 첨가한 결장관에, 다시 100배 농도로 조제한 각 농도의 화합물 I, KF20274 또는 KW6002을 1/100용량씩, 매그너스관 내에 적산적으로 첨가하여 결장관의 길이의 변화를 측정했다. 카르바콜 0.3 $\mu$ M 및 NECA 1 $\mu$ M 첨가 시의 길이를 수축률 0%, 카르바콜 0.3 $\mu$ M 단독 첨가 시의 길이를 수축률 100%로 하고, 각 아데노신 수용체 길항제 첨가 시의 수축률을 얻었다. 실험은 세 표본에 대해 행했다.

카르바콜 자극에 의해(상기 조작 2) 결장관은 카르바콜의 농도 의존적으로 수축을 나타냈다(표 1). 이것에 아데노신 수용체 작용물질인 NECA를 첨가한 바(상기 조작 3), NECA의 농도 의존적인 수축 억제 효과가 관찰되었다(표 2). 카르바콜은 자율신경절의 니코틴성 및 평활근의 무스카린성(muscarinic) 아세틸콜린 수용체 자극 작용을 가지는 것으로부터, NECA의 수축 억제 효과는 평활근에 분포되는 신경을 통한 작용만으로는 설명할 수 없고 평활근에 대한 직접 작용의 가능성을 시사하는 것으로 생각되었다. 또한, 이 계에 각 아데노신 수용체 길항제를 첨가한 바(상기 조작 4), 화합물 I은 농도 의존적으로 NECA에 의한 수축 억제 효과를 저해하였다(표 3). 한편, A<sub>1</sub> 선택적 길항제인 KF20274 및 A<sub>2a</sub> 선택적 길항제인 KW6002는 저해 효과를 나타내지 않았다. 이것은 NECA의 수축 억제 효과가 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2a</sub> 수용체를 통한 작용이 아닌 것을 나타내며, A<sub>2b</sub> 수용체의 관여를 시사하는 것이다. 즉, 아데노신은 결장 평활근의 A<sub>2b</sub> 수용체를 통하여 직접적으로 결장의 수축을 억제하고 있을 가능성이 시사되어, 본 발명자들은 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제가 이것에 길항하여 결장의 수축을 촉진할 가능성을 직접적으로 나타내는 것에 성공했다.

[표 1]

카르바콜 ( $\mu$ M)	수축률 (%)	
	평균치	표준오차
0.01	1.4	1.4
0.04	24.5	10.4
0.14	69.1	5.5
0.44	87.0	2.4
1.44	100.0	0.0

[표 2]

NECA ( $\mu$ M)	수축률 (%)	
	평균치	표준오차
0.1	89.0	3.2
0.4	75.3	4.9
1.4	63.1	6.8
4.4	59.2	4.6
14.4	54.9	8.9

카르바콜 1.44  $\mu$ M 단독 = 100%

[표 3]

화합물 I ( $\mu\text{M}$ )	수축률(%)	
	평균치	표준오차
0.1	71.5	36.2
0.4	111.0	51.9
1.4	122.0	53.1
4.4	85.9	35.6

카르바콜  $0.3\ \mu\text{M}$  + NECA  $1\ \mu\text{M}$  = 0%

카르바콜  $0.3\ \mu\text{M}$  단독 = 100%

KW20274 ( $\mu\text{M}$ )	수축률(%)	
	평균치	표준오차
0.1	-8.2	4.8
0.4	-26.0	20.7
1.4	-40.0	24.2
4.4	-71.0	35.7

KW6002 ( $\mu\text{M}$ )	수축률(%)	
	평균치	표준오차
0.1	5.2	3.4
0.4	1.1	4.2
1.4	-2.9	3.3
4.4	-3.9	7.8

[시험예 2]

래트에서의 아데노신  $A_{2b}$  수용체 길항제의 배변 촉진 작용

본 발명자들은, 래트를 이용하여  $A_{2b}$  수용체 길항제(화합물 I), 선택적  $A_1$  길항제, 선택적  $A_{2a}$  길항제 각각의 배변에 대한 작용을 비교 검토했다.

SD IGS 래트(6주령; 찰스리버)를 1케이지마다 3마리 넣고, 자유 섭식(攝食) 섭수(攝水) 하에 1주일간 예비사육했다. 실험 당일에 체중을 측정하여, 케이지 밑에 흡수 시트를 설치하여, 실험 종료 시까지 절식, 자유 섭수로 했다. 절식 개시 3시간 후에 케이지마다의 변을 회수하여, 실험 전 변의 이상 유무를 관찰한 후, 0.5%(W/V) 메틸셀룰로오스(MC)에 현탁 또는 용해한 화합물을 5ml/kg 체중의 용량으로 경구투여했다. 한편, 대상군에는 0.5%(W/V) MC만을 경구투여했다. 화합물 투여 후, 래트를 길포장의 무게를 아는 새로운 흡수 시트를 설치한 케이지에 되돌리고, 투여 후 180분까지 흡수 시트 상의 변을 케이지마다 회수하여 외관을 관찰한 후 계수했다. 변의 수는 케이지마다의 값으로서 나타냈다(표 4). 또, 변을 회수한 후, 흡수 시트의 무게를 달아 길포장의 중량을 뺀 중량을 오줌의 양으로 하여 체중 100g당의 값으로서 나타냈다(표 4).

[표 4]

화합물	투여량	변 펠렛의 수	노량 (g/100g 체중)
대조군	-	1.00±0.68	0.89±0.10
화합물 I	3 mg/kg	16.33±1.82	0.79±0.09
	10 mg/kg	30.00±2.79	1.23±0.13
KW3902	0.3 mg/kg	10.67±2.08	2.08±0.04
	1 mg/kg	14.50±1.18	2.15±0.09
	3 mg/kg	12.83±1.66	2.01±0.06
KW6002	1 mg/kg	6.67±1.63	0.72±0.07
	3 mg/kg	7.00±0.86	0.76±0.05

표 4에 나타난 바와 같이, 선택적 A<sub>1</sub> 수용체 길항제 KW3902는 배변 촉진 작용을 나타내지만, 그 작용은 투여량 1mg/kg 에서 최대치에 달하고 있는 것을 알 수 있다. 또, 선택적 A<sub>2a</sub> 수용체 길항제 KW6002는, 매우 적은 배변 촉진 작용을 갖는 것에 지나지 않았다. 한편, A<sub>2b</sub> 수용체 길항제인 화합물 I은 설사를 일으키지 않고 또한 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 KW3902 및 선택적 A<sub>2a</sub> 길항제 KW6002에 비하여 명확히 강력한 배변 촉진 작용을 나타내었다. 여기에서, 화합물 I은 A<sub>1</sub> 수용체 길항 저해 작용도 가지는 화합물이지만, 이 강력한 배변 촉진 작용은 A<sub>1</sub> 수용체 길항 저해 작용을 가지는 화합물의 흡수나 투여량의 차이로서는 설명할 수 없다. 왜냐하면, A<sub>1</sub> 수용체 길항 저해 작용을 가지는 화합물에 이노 작용이 있는 것은 잘 알려져 있지만[J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 200(1993)], 선택적 A<sub>1</sub> 길항제인 KW3902는 화합물 I보다 강한 이노 작용을 나타냄에도 불구하고 배변 촉진 작용은 화합물 I보다 약하기 때문이다. 반대로, 화합물 I은 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 KW3902보다 이노 작용이 약함에도 불구하고 배변 촉진 작용이 강하다.

즉, 표 4는 화합물 I의 작용이 A<sub>1</sub> 수용체 길항 작용만으로는 설명할 수 없고, A<sub>2b</sub> 수용체 길항 저해 작용이 부가됨으로써 강력한 배변 촉진이 나타났다는 것을 나타내고 있다.

[시험예 3]

배변 촉진 작용에서의 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 저해의 기여

화합물 I이 강력한 배변 촉진 작용에서의 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 저해 작용의 기여에 대해 더욱 조사하는 것을 목적으로 하여, 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 KW3902와 선택적 A<sub>2a</sub> 길항제 KW6002를 조합 투여하여 화합물 I과 비교했다. 시험용 래트 및 화합물은 시험 1과 동일한 방법에 의해 준비 및 조제했다. 화합물 투여 후, 래트를 새로운 흡수 시트를 설치한 케이지에 되돌리고, 180분 후의 흡수 시트 상의 변을 케이지마다 회수하여 외관을 관찰 후, 계수 칭량했다. 변의 수는 케이지마다의 값으로서 나타냈다(표 5).

[표 5]

화합물	투여량	KW6002 (1 mg/kg)	변 펠렛의 수
대조군	-	-	2.50±0.65
화합물 I	3 mg/kg	-	34.00±1.00
KW3902	0 mg/kg	+	7.00±1.58
	1 mg/kg	-	9.00±1.08
	1 mg/kg	+	18.25±1.49

시험예 3에서, 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 KW3902는 충분한 이뇨 작용이 나타나는 양을 투여했다. 표 5에 도시한 바와 같이, 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 KW3902 및 선택적 A<sub>2a</sub> 길항제 KW6002를 동시에 더불어 투여하면, 각각의 단독 배변 촉진 작용의 상대적 작용을 나타내었다. 따라서, A<sub>1</sub> 수용체 길항 작용과 A<sub>2a</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물은 선택적 A<sub>1</sub> 길항제 단독보다도 강력한 배변 촉진 작용을 나타낸다고 생각된다. 그러나, 그 작용은 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제인 화합물 I의 배변 촉진 작용에는 못 미쳤다. 즉, 표 5에 나타내는 결과는 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용(antagonism)의 기여가 배변 촉진에 매우 중요한 것을 나타내고 있다.

[종합적 고찰]

상기 시험예 따라 A<sub>2b</sub> 수용체를 길항 저해하는 화합물은, 설사를 일으키지 않고 강력한 배변 촉진 작용을 나타내며, 그 작용은 선택적 A<sub>1</sub> 길항제보다 훨씬 강력하다는 것이 밝혀졌다. 따라서 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 의약은 배변 촉진제로서 유용하며, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체 길항제를 함유하여 이루어지는 의약은 매우 유용하다. 따라서, 본 발명에 따른 배변 촉진제는 각종 변비증의 치료·예방·개선제로서 유용하다는 것은 명백하고, 예를 들면 기능성 변비증[급성 변비증이나 각종 만성 변비증(예를 들면 이완성 변비증, 연축성 변비증, 배변곤란증, 직장성 변비증, 약물 유발성 변비증 등)], 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색, IBS, IBS에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐색에 수반되는 변비증 등의 치료·예방·개선제로서 우수한 효과를 발휘할 수 있다. 또, 본 발명에 따른 배변 촉진제의 의약으로서의 용도는, 각종 변비증의 치료·예방·개선에 한정되지 않고, 소화관 검사 시 또는 수술 전후의 장관 내용물의 배제, 수술 후 배변 보조, 조영제(造影劑) 투여 후의 배변 촉진 등을 위한 약제로서도 매우 유용하다.

[화합물의 수용체 결합능·저해능의 측정]

또한, 아데노신 수용체의 각 서브타입에 대한 화합물의 결합능 및 저해능은 이하에 기재하는 공지된 방법에 따라서 측정했다.

1) 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 결합능의 측정

인간의 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 cDNA를 CHOK1 세포로 과잉 발현시키고, 그 막 표본을 66.7µg/ml의 단백 농도가 되도록 20mM HEPES 완충액(10mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl을 포함함; pH 7.4)를 가하여 현탁했다. 이 막 표본 현탁액 0.45ml에 트립틴 표지한 60nM의 클로로사이클로펜틸아데노신(3H-CCPA, NEN사제) 0.025ml와 시험 화합물 0.025ml을 가했다. 이 혼합액을 30°C에서 120분간 정치 후, 유리섬유 여과지(GF/B; Whatman사제) 상에서 급속 흡인 여과하여, 즉시 수냉한 5ml의 50mM Tris-HCl 완충액으로 2회 세정했다. 그 후, 유리섬유 여과지를 바이알병에 옮겨, 신틸레이터(scintillator)를 가하고, 여과지 상의 방사능량을 액체 신틸레이션 카운터로 측정했다. 3H-CCPA의 A<sub>1</sub> 수용체 결합에 대한 시험 화합물 저해율의 산출은 이하의 식에 의해 구하고, 이것을 토대로 50% 저해농도(IC<sub>50</sub>)를 산출했다(하기 식).

$$\text{저해율(\%)} = [1 - \{(\text{시험 화합물의 존재 하에서의 결합량} - \text{비특이적 결합량}) / (\text{전체 결합량} - \text{비특이적 결합량})\}] \times 100$$

상기 식에서, 전체 결합량이란, 비존재 하에서의 3H-CCPA 결합 방사능량을 나타내고; 비특이적 결합이란, 100 $\mu$ M RPIA([R]-[1-메틸-2-페닐에틸]아데노신) 존재 하에서의 3H-CCPA 결합 방사능량을 나타내고; 시험 화합물 존재 하에서의 결합량이란, 각종 농도의 시험 화합물 존재 하에서의 3H-CCPA 결합 방사능량을 나타낸다. 표중의 저해상수(Ki 값)는, Cheng-Prusoff의 식에서 구했다.

2) 아데노신 A<sub>2a</sub> 수용체 결합능의 측정

아데노신 A<sub>2a</sub> 수용체 cDNA를 과잉 발현시킨 막 표본(Receptor Bio1ogy Inc.사제)를 이용하여, 아데노신 A<sub>2a</sub> 수용체 결합 저해 실험을 행했다. 이 막 표본을 22.2 $\mu$ g/ml의 단백질 농도로 되도록 20mM HEPES 완충액(10mM MgCl<sub>2</sub>와 100mM NaCl을 포함함; pH 7.4)을 가하고 현탁시켰다. 이 막 표본 현탁액 0.45ml에, 트리톱 표지한 500nM의 2-p-[2-카르복시에틸]펜에틸아미노-5'-N-에틸아르복시아미드아데노신(3H-CGS 21680; NEN사제) 0.025ml와 시험 화합물 0.025ml을 가했다. 이 혼합액을 25 $^{\circ}$ C에서 90분간 정치 후, 유리섬유 여과지(GF/B; Whatman사제) 상에서 급속 흡인 여과하여, 즉시 빙냉한 5ml의 50mM Tris-HCl 완충액으로 2회 세정했다. 그 후, 유리섬유 여과지를 바이알병에 옮겨 신틸레이터를 가하고, 여과지 상의 방사능량을 액체 신틸레이션 카운터로 측정했다. 3H-CGS 21680의 A<sub>2a</sub> 수용체 결합에 대한 시험 화합물의 저해율의 산출은 이하의 식에 의해 구하고, 이것을 토대로 50% 저해농도(IC<sub>50</sub>)를 산출했다.

$$\text{저해율(\%)} = [1 - \{(\text{시험 화합물 존재 하에서의 결합량} - \text{비특이적 결합량}) / (\text{전체 결합량} - \text{비특이적 결합량})\}] \times 100$$

상기 식에서, 전체 결합량이란, 시험 화합물 비존재 하에서의 3H-CGS 21680 결합 방사능량을 나타내고; 비특이적 결합이란, 100 $\mu$ M RPIA 존재 하에서의 3H-CGS 21680 결합 방사능량을 나타내고; 시험 화합물 존재 하에서의 결합량이란, 각종 농도의 시험 화합물 존재 하에서의 3H-CGS 21680 결합 방사능량을 나타낸다. 표 중의 저해상수(Ki 값)는 Cheng-Prusoff의 식에서 구했다.

3) 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 발현 세포에서의 NECA 자극 cAMP 생산에 대한 저해 실험

\*인간의 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체를 과잉 발현시킨 CHOK1 세포, 1.5 $\times$ 10<sup>5</sup>세포/웰(well)을 24웰의 플레이트에 균일하게 뿌려, 하룻밤 배양 후, 실험에 사용했다. 30nM의 5'-N-에틸카르복시아미드아데노신(NECA; 시그마사제) 자극에 의해서 생성되는 cAMP 양에 대한 시험 화합물의 저해율을 A<sub>2b</sub> 수용체에 대한 친화성으로서 평가했다. 즉, 접착한 세포를 크랩스-링거(Krebs-Ringer) 완충 용액(0.1% BSA를 포함함; pH 7.4) 2ml/웰로 2회 세정 후, 0.5ml/웰로 30분간 예비 인큐베이션을 행했다. 계속해서, 포스포디에스테라아제 저해제인 Ro-20-1724(RBI사제) 존재 하에서 NECA와 시험 화합물을 포함하는 혼합 용액을 0.1ml/웰로 가했다. 예비 인큐베이션 15분 후에 300 $\mu$ l/웰의 0.1N HCl로 반응을 정지시켰다. 세포 내 cAMP의 측정은 Amersham사제의 cAMP 효소 면역 측정 키트를 이용하여 행했다. NECA 자극 cAMP 생산에 대한 시험 화합물의 저해율의 산출은 이하의 식에 의해 구했다.

$$\text{저해율(\%)} = [1 - \{(\text{NECA와 시험 화합물 공존 하의 cAMP 양} - \text{크랩스링거 완충 용액만의 cAMP 양}) / (\text{NECA 단독 자극의 cAMP 양} - \text{크랩스링거 완충 용액만의 cAMP 양})\}] \times 100$$

상기 식에서 구한 저해율로부터 50% 저해 농도(IC<sub>50</sub>)를 구했다.

상기 수용체 결합능 및 저해능 측정 실험의 결과는 이하와 같았다(표 6).

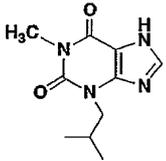
[표 6]

시험화합물	A <sub>1</sub> 수용체 Ki (nM)	A <sub>2a</sub> 수용체 Ki (nM)	A <sub>2b</sub> 수용체 IC <sub>50</sub> (nM)
화합물 I	660	112	8.4
KW3902	10	40	126
KW6002	22600	52	2850

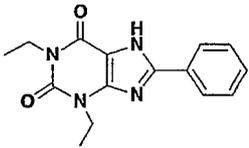
본 발명이 속하는 기술의 분야에서 보통의 지식을 가지는 사람이면 이들 방법을 이용함으로써 어떠한 화합물에 대해서도 용이하게 그 아데노신 수용체 서브타입에 대한 결합능·저해능을 측정하여, A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물, A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물을 동정할 수 있다.

지금까지, 이하에 제시하는 화합물 또는 그 염(하기(1) 내지 (27)에 기재된 화합물)이 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 나타내는 화합물로 알려져 있다. 이들 공지 화합물의 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용은 상기 시험에 의해서 확인할 수 있다. 상기 화합물 및/또는 그 염은 본 발명에 따른 배변을 촉진하는 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하다.

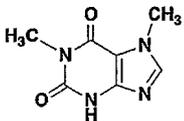
(1) 1-메틸-3-이소부틸크산틴



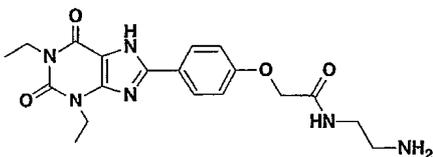
(2) 1,3-디에틸-8-페닐크산틴



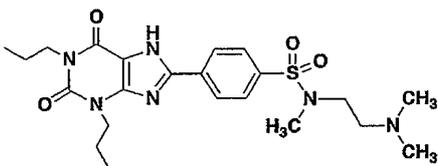
(3) 파라크산틴



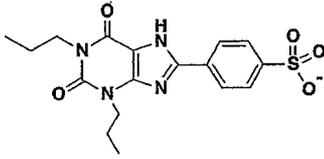
(4) 8-[4-[[[[[2-아미노에틸]아미노]카르보닐]메틸]옥시]페닐]-1,3-디프로필크산틴



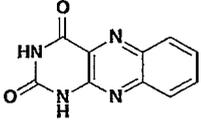
(5) 8-[4-[[[[[메틸-(2-디메틸아미노에틸)-아미노]설포닐]페닐]-1,3-디프로필크산틴



(6) 1,3-디프로필-8-(p-설포페닐)크산틴

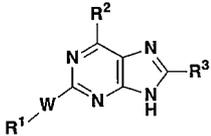


(7) 알록사진(alloxazine)

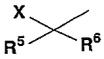


(8) 2,4-디옥소벤조[g]프테리딘

(9) 식



[식에서, R<sup>1</sup>은 (1) 식



[식에서, X는 수소원자, 수산기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알콕시기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아실옥시기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아미노기를 나타내고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 포화 또는 불포화의 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬-C<sub>2-6</sub>알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, 보호기를 가지고 있을 수도 있는 카르복시기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 최소한하나의 헤테로원자를 가지는 4~6원환을 나타낸다. 또는, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 함께 산소원자 또는 황원자를 의미하거나, 또는 결합하고 있는 탄소원자와 함께 형성되는 헤테로원자를 가지고 있을 수도 있는 환을 의미한다. 이 환은 치환기를 가지고 있을 수도 있다], 또는 (2) 치환기 및 헤테로원자를 가지고 있을 수도 있는 5원 또는 6원식 방향환을 나타내고;

W는 식 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- 또는 -C≡C-으로 표기되는 기를 나타내고;

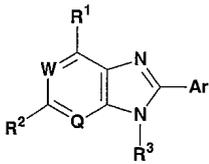
R<sup>2</sup>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 수산기, 또는, 식 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> [식에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, 수산기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub>알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아실기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기를 나타낸다. 또는, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>는 결합하고 있는 질소원자와 함께 형성되는 포화된 환을 나타낸다. 이 환은 또 헤테로원자를 가지고 있을 수도 있고, 치환기를 가지고 있을 수도 있음] 를 나타내고;

R<sup>3</sup>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub>알케닐기를 나타내고;

R<sup>4</sup>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 저급 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub>알케닐기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>2-6</sub>알키닐기 또는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 환형 에테르를 나타낸다:

단, 1) W가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고 또한 X가 수소원자 또는 알킬기인 경우, 및 2) W가 -C≡C-이고, R<sup>3</sup>가 수소원자이며 또한 R<sup>4</sup>가 치환기를 가지고 있을 수도 있는 환형 에테르인 경우는 제외함] 로 표시되는 푸린 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 수화물(일본 특개평11-263789호).

(10) 식



[식에서, R<sup>1</sup>은 (1) 수소원자, (2) 수산기, (3) 할로젠원자, (4) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알킬기 또는 (5) 식 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> [식에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, C<sub>1-8</sub>알킬기 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기를 나타내거나, 또는 결합하고 있는 질소원자와 함께 형성되는 탄소수 2 내지 5의 포화 환형 아미노기를 나타낸다. 상기 환은 상기 질소원자 이외에 산소원자, 황원자 또는 질소원자를 포함할 수도 있고, 또 할로젠원자로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있음] 를 나타내고;

R<sup>2</sup>는 (1) 수소원자, (2) 할로젠원자, (3) 식 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [식에서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, C<sub>2-5</sub>알킬기, C<sub>1-8</sub>알킬기 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기를 나타내거나, 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 결합하고 있는 질소원자와 함께 형성되는 탄소수 2 내지 5의 포화 환형 아미노기를 나타낸다. 상기 환은 상기 질소원자 이외에 산소원자, 황원자 또는 질소원자를 포함할 수도 있고, 또 할로젠원자로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있음] 로 나타내어지는 기, (4) 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-4</sub>알킬기 또는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>2-8</sub>알키닐기, (5) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>알케닐기, (6) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알킬기, 또는 (7) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알콕시기를 나타내고;

R<sup>3</sup>는 (1) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>알키닐기, (2) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>알케닐기, (3) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알킬기, (4) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, (5) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, (6) (a) 할로젠원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있고, 또한 질소원자가 (b-1) 할로젠원자, 수산기 또는 보호기를 가지고 있을 수도 있는 카르복시기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub>알킬기, (b-2) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬기, 또는 (b-3) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 1,2-디하이드로-2-옥소피리미딜기, (7) (a) 할로젠원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있고, 또한 질소원자가 (b-1) 할로젠원자, 수산기 또는 보호기를 가지고 있을 수도 있는 카르복시기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub>알킬기, (b-2) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬기, 또는 (b-3) C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있는 디하이드로옥소피리미딜기, 또는

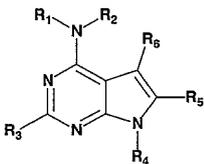
(8) (a) 할로젠원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있고, 또한 질소원자가 (b-1) 할로젠원자, 수산기 또는 보호기를 가지고 있을 수도 있는 카르복시기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-6</sub>알킬기, (b-2) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬기, 또는 (b-3) C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 각각 치환되어 있는 디하이드로옥소 또는 테트라하이드로 디옥소피라지닐기를 나타내고;

Ar은 (1) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, (2) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로아릴기, (3) 할로젠원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있고, 또한 질소원자가 C<sub>1-6</sub>알킬기 또는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있는 옥소피리딜기, 또는 (4) 할로젠원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있고, 또한 질소원자가 C<sub>1-6</sub>알킬기 또는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있는 옥소피리미딜기를 나타내고;

Q 및 W는 동일하거나 상이하고 N 또는 CH를 나타낸다;

단, 상기에서 R<sup>2</sup>가 1) 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-4</sub>알킬기 또는 C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>2-8</sub>알킬닐기, 2) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>3-8</sub>알케닐기, 또는 3) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알킬기인 경우는, R<sup>3</sup>는 1) 할로젠원자, 수산기 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기로 치환되어 있을 수도 있는 C<sub>1-8</sub>알킬기, 또는 2) 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기가 아닌 것으로 함] 로 표시되는 푸린 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 염 또는 그들의 수화물(WO2001/2400).

(11) 식



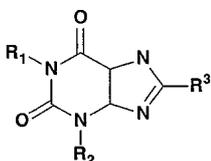
[식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬아릴기, 또는 함께 형성하는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로환을 의미하고;

R<sub>3</sub>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬아릴기를 의미하고;

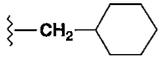
R<sub>4</sub>는 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬아릴기를 의미하고;

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 수소원자, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 아릴기, 치환기를 가지고 있을 수도 있는 알킬아릴기, 또는 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>, 또는 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>가 함께 형성하는 치환기를 가지고 있을 수도 있는 헤테로환 또는 탄화수소환을 의미함] 로 나타내어지는 피롤로[2,3d]피리미딘 유도체(WO9962518).

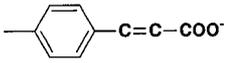
(12) 식



(식에서, 1) R<sub>1</sub>은 수소, 알킬기, 사이클로알킬기, 또는 아릴기를, R<sub>2</sub>는 사이클로알킬기, 또는 알킬기를, 또한, R<sub>3</sub>는 페닐기, 사이클로알킬기, 치환기를 가지는 페닐기, 또는 치환기를 가지는 사이클로알킬기를 나타내거나, 또는 2) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 식



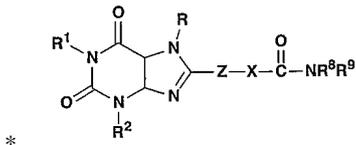
으로 나타내어지는 기를, 또한 R<sub>3</sub>는 식



으로 나타내어지는 기를 나타냄)으로 나타내어지는 8-페닐, 또는 8-사이클로알킬크산틴, 및 8위에 치환기를 가지는 크산틴 유도체(WO9942093).

(13) 1) 3-n-프로필크산틴; 2) 1,3-디프로필-8-(p-아크릴릭)페닐크산틴; 3) 1,3-디프로필-8-사이클로펜틸크산틴; 4) 1,3-디프로필-8-(p-설펜페닐)크산틴; 5) 크산틴아민 동족체; 6) 1,3-디프로필-8-[2-(5,6-에폭시노르보닐)]크산틴; 7) 1,3-디메틸사이클로헥실-8-페닐(4-아크릴레이트)크산틴(US6060481).

(14) 식



[식에서, R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알키닐, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>)사이클로알킬알킬, 헤테로환, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 또는 헤테로아릴을 나타내고;

Z는,



으로 나타내어지는 기를 나타내고;

X는 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬렌, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐렌, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알키닐렌을 나타내고, 이들 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌의 하나의 탄소원자는 -O-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -S-, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>-를 포함하는 치환기로 치환되어 있을 수도 있고;

R<sup>2</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알키닐, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알콕시, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>)사이클로알킬알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로환, 또는 헤테로아릴을 나타내고, 이 R<sup>2</sup>는 -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>7</sup>, -CN, -COOH, 및 -SO<sub>3</sub>H 를 포함하는 치환기군 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있고;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 또는 헤테로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬을 나타내고;

R<sup>8</sup>는 수소, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>)사이클로알킬알킬, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로환, 또는 헤테로아틸을 나타내고, 각각 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, 할로, -OR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택되고:

또는 R<sup>8</sup>는 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬을 나타내고, 그것은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택되고;

또는 R<sup>8</sup>는 (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸을 나타내고, 그것은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있고, 그 치환기는 독립적으로 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택된다.

R<sup>9</sup>는 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>을 나타내거나, 또는 독립적으로 옥소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H 중 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있는 (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>)사이클로알킬알킬, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로환, 또는 헤테로아틸을 나타낸다.

또는 R<sup>9</sup>는 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬을 나타내고, 그것은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택되고;

또는 R<sup>9</sup>는 (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸을 나타내고, 그것은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있고, 그 치환기는 독립적으로 (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택되고;

R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 할로젠, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로환, 헤테로아틸, -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)CR<sup>21</sup>=CR<sup>22</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, 또는 -C(O)(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알케닐을 나타내고, 각각은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H이거나, 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 질소원자와 함께 헤테로환, 헤테로아틸환을 형성할 수도 있으며, 각각의 환은 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아틸, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아틸, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H이며, n은 1 내지 6, m은 0 내지 4 이고;

R<sup>12</sup>는 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알키닐, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>)사이클로알킬알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로환, 또는 헤테로아릴을 나타내고;

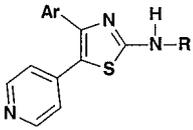
R<sup>12</sup>는 하나 이상의 치환기로 치환되어 있을 수도 있고, 그 치환기는 독립적으로 옥소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 헤테로아릴, -OR<sup>15</sup>, 할로, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>16</sup>, -C(O)R<sup>16</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -N(R<sup>23</sup>)C(O)R<sup>24</sup>, -C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -SR<sup>19</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> 또는 -SO<sub>3</sub>H로부터 선택되고;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>23</sup> 및 R<sup>24</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬, 또는 할로(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)알킬이고;

R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 독립적으로 수소, (C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>)알케닐, (C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)사이클로알킬, (C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>)아릴, (C<sub>7</sub>~C<sub>18</sub>)아르알킬을 나타낸다;

단, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>가 아미노알킬, 아미노디알킬, 또는 히드라지노가 아니거나, R 및 R<sup>8</sup>이 모두 수소, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 모두 알킬일 때, R<sup>9</sup>는 2-하이드록시에틸, 2-티올에틸, 2-할로에틸, 2,2-디메톡시에틸, 2-아세톡시에틸, 1-메틸-2-페닐에틸, 4-메틸페닐, 또는 4-하이드록시페닐이 아님] 으로 나타내어지는 치환된 8-페닐크산틴 유도체 I 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염(WO0073307).

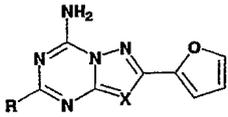
(15) 식



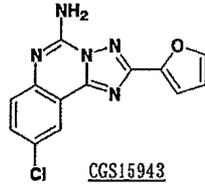
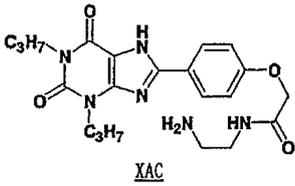
[식에서, Ar는 식에 나타낸 티아졸의 탄소원자에 방향환의 탄소원자를 통하여 결합하는 무치환, 또는 치환된 아릴기를 나타내고, R은 수소, 아실기, 또는 식에 나타낸 질소원자에 방향환의 탄소원자를 통하여 결합하는 10 이상의 탄소원자를 포함하는 방향환을 나타내고, Ar가 페닐, 또는 4-메톡시페닐일 때, R은 수소가 아님] 으로 나타내어지는 아릴피리디닐티아졸 유도체 또는 그 염(WO9964418).

(16) 1) 3-n-프로필크산틴; 2) 1,3-디프로필-8-(p-아크릴릭)페닐크산틴; 3) 1,3-디프로필-8-사이클로펜틸크산틴; 4) 1,3-디프로필-8-(p-설포페닐)크산틴; 5) 크산틴아민 동종체(congener); 6) 1,3-디프로필-8-[2-(5,6-에폭시노르보닐)]크산틴 (US 6060481).

(17) 식

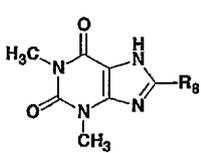


	R	X
ZM241385	4-HO-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	N
LUF5441	4-HO-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	CH
LUF5443	MeS	N
LUF5452	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	N
LUF5451	Bn-NH	N
LUF5453	Ph-NH	N
LUF5478	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH	N
LUF5455	4-Cl-Bn-NH	N
LUF5456	3-Cl-Bn-NH	N
LUF5457	3,4-di-Cl-Bn-NH	N
LUF5458	4-MeO-Bn-NH	N
LUF5459	4-Me-Bn-NH	N
LUF5460	(R)-α-Me-Bn-NH	N
LUF5461	(S)-α-Me-Bn-NH	N
LUF5479	(Ph) <sub>2</sub> CHNH	N
LUF5462	(Bn)(CH <sub>3</sub> )N	N
LUF5475	PhNHNH	N
LUF5477	Cyclohexyl-CH <sub>2</sub> NH	N

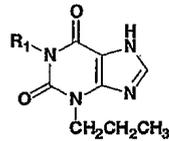


으로 나타내어지는 화합물 [Drug Development Research 48: 95-103(1999)].

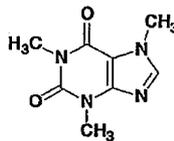
(18) 식



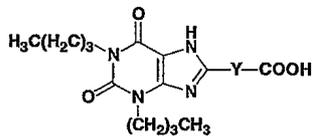
R<sub>8</sub>=H (테오필린)  
R<sub>8</sub>=CH<sub>2</sub>-사이클로헥실  
R<sub>8</sub>=사이클로헥틸



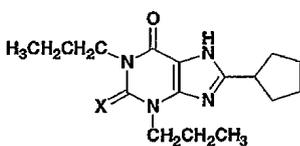
R<sub>1</sub>=H (멘프로필린)  
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (디프로필크산틴)



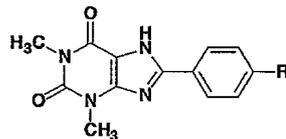
카페인



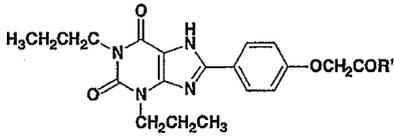
Y=CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub> (트랜스)  
Y=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>



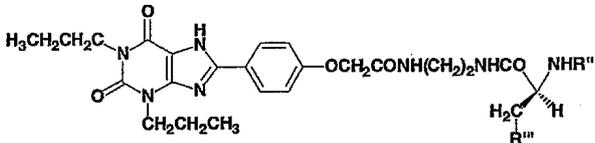
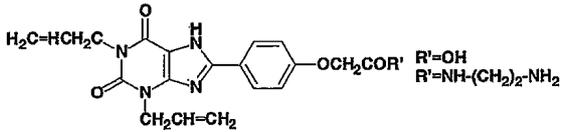
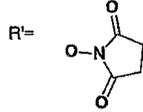
X=O (CPX)  
X=S (2-티오CPX)



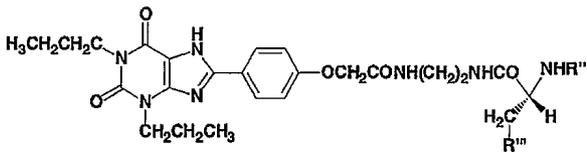
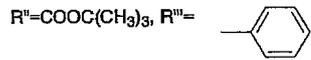
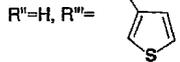
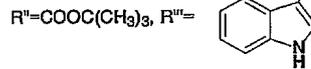
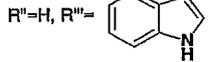
R=H (8-페닐테오필린)  
R=SO<sub>3</sub>H  
(8-p-설포페닐테오필린)



- $R^1=OH$  (XCC)  
 $R^1=NH-NH_2$   
 $R^1=NH-(CH_2)_2-OH$   
 $R^1=NH-(CH_2)_2-F$   
 $R^1=NH-(CH_2)_2-NH_2$  (XAC)  
 $R^1=NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$   
 $R^1=NH-(CH_2)_2-NHCOCH_3$   
 $R^1=NH-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-OH$   
 $R^1=NH-(CH_2)_5-NH_2$   
 $R^1=Biotin-NH-(CH_2)_2-NH$   
 $R^1=Biotin-NH-CH_2-CO-NH-(CH_2)_2-NH$   
 $R^1=Biotin-NH-(CH_2)_5-CO-NH-(CH_2)_2-NH$



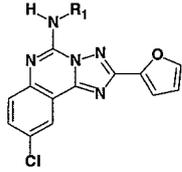
- $R^1=H, R^2=CH_2CONH_2$   
 $R^1=H, R^2=(CH_2)_2NHCONH_2$   
 $R^1=COOC(CH_3)_3, R^2=CH_2SCH_3$   
 $R^1=COOC(CH_3)_3, R^2=CH_2CONH_2$   
 $R^1=COOC(CH_3)_3, R^2=(CH_2)_2NHCONH_2$



- $R^1=COOC(CH_3)_3$   
 $R^1=(CH_2)_4NH_2$   
 $R^1=H, R^2=p-NH_2$  페닐

으로 나타내어지는 화합물(Drug Development Research 47: 45-53(1999)).

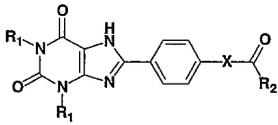
(19) 식



R<sub>1</sub>=H, COCH<sub>2</sub>-Ph, CH<sub>2</sub>-Ph, COCH<sub>2</sub>(4-NH<sub>2</sub>-3-I-Ph),  
 COCH<sub>2</sub>(4-NH<sub>2</sub>-Ph),  
 COCH<sub>2</sub>(4-I-Ph), COCH<sub>2</sub>(3-Cl-Ph), COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph, COCH=CH-Ph,  
 CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-Boc, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>,  
 CO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOH, COCH<sub>3</sub>,  
 COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CO-Ph,  
 CO-(3-I-Ph)

으로 나타내어지는 화합물(Journal of Medicinal Chemistry, 1998, 41, 2835-2845).

(20) 식

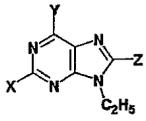


[표 7]

R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	OH
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	<i>O</i> -숙신아미드
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NHN-디메틸말레일
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
알릴	OCH <sub>2</sub>	OH
<i>n</i> -부틸	OCH <sub>2</sub>	OH
Bn	OCH <sub>2</sub>	OH
<i>n</i> -Pr	CH=CH	OH
<i>c</i> -HexMe	CH=CH	OH
Bn	CH=CH	OH
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-CH <sub>2</sub> Ph
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-CH(Ph) <sub>2</sub>
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )Ph
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> COOEt) <sub>2</sub>
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(2-COCH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(3-COCH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-COCH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-COOCH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CONH <sub>2</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CONHCH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-COOH)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CH <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-OH)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CN)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-NO <sub>2</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CF <sub>3</sub> )
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-F)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-Cl)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-Br)
<i>n</i> -Pr	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-I)
<i>n</i> -Pr	CH=CH	NHN-디메틸말레일
<i>n</i> -Pr	CH=CH	NH-Ph(2-COCH <sub>3</sub> )
Et	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CH <sub>3</sub> )
Et	OCH <sub>2</sub>	NH-Ph(4-CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )

으로 나타내어지는 화합물(Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 1165-1172).

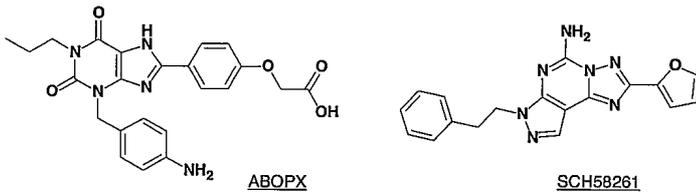
(21) 식



X	Y	Z
H	NH <sub>2</sub>	Br
H	NH <sub>2</sub>	O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	NH <sub>2</sub>	C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>
O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H
NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	H
C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H
H	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
H	C≡C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
H	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br

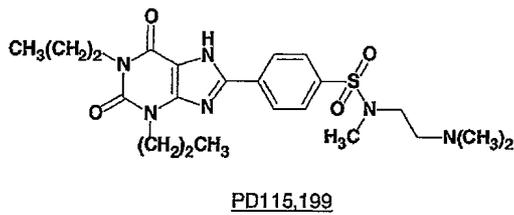
으로 나타내어지는 화합물(Bioorganic & Medicinal Chemistry 6(1998) 523-533).

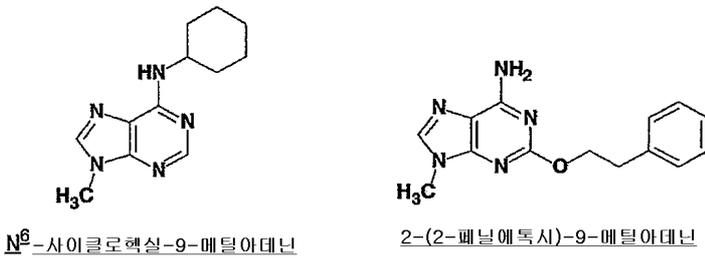
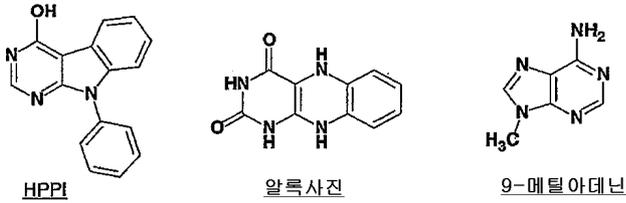
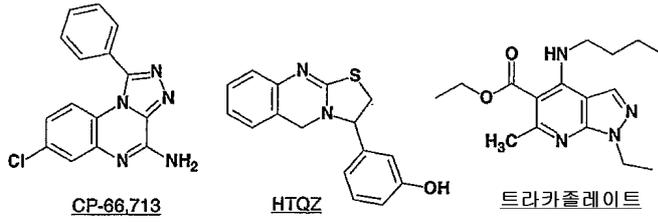
(22) 식



으로 나타내어지는 화합물(Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2000) 362: 382-391).

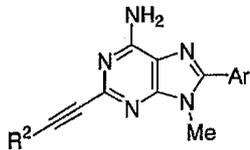
(23) 1) 8-사이클로헥실-1,3-디프로필-7-메틸크산틴; 2) 3,7-디메틸-1-프로파르길크산틴; 3) 7-(2-클로로에틸)-테오필린; 4) 3-이소부틸-7-메틸크산틴; 5) 1,7-디메틸크산틴(Biochemical Pharmacology, 47(5), 801-814, 1994).





(24) 1) 8-FB-PTP(5-아미노-8-(4-플루오로벤질)-2-(2-푸릴)-피라졸로[4,3-e]-1,2,4-트리아졸로[1,5-c]피리미딘); 2) 3-프로필크산틴[British Journal of Pharmacology(1996) 119, 1286-1290].

(25) 식

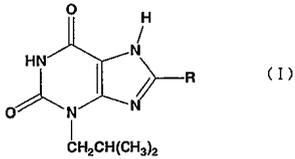


Ar	R <sup>2</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
2-furyl	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
2-thienyl	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
2-pyridyl	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-(CN)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> (OH)
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> (OH)
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OH)C
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (OH)C
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>
H	c-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (OH)

으로 표시되는 화합물(Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44, 170-179).

(26) 1) 1-메틸크산틴; 2) 3-메틸크산틴; 3) 7-메틸크산틴; 4) 3-이소부틸-1-메틸크산틴; 5) 1,3-디메틸-8-사이클로펜틸크산틴[Pharmaceutica Acta Helvetiae 68 (1993) 77-111].

(27) 식



[식에서, R은 지방족 또는 환형 지방족 아미노기(예를 들면 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬아미노기, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 디알킬아미노기, 피페리디노기, 피페라지노기, 피롤리디노기, 피롤리노기, 모르폴리노, 또는 아미노사이클로헥실 유도체)를 의미함] 로 나타내어지는 화합물(WO01/16134).

예를 들면, 8-페닐테오필린(하기 표 중의 "8-PT") 및 WO2001/2400에 기재된 실시예 번호 5에 개시되어 있는 5-[6-아미노-8-(3-플루오로페닐)-9H-9-푸리닐]-1-메틸-1,2-디하이드로-2-피리디논(하기 표 중의 화합물 II)의 배변 촉진 작용은 이하와 같았다. 또, 8-PT는 Drug Development Research 47:45-53(1999)의 기재에 의거하여 용이하게 제조할 수 있고, 또 시판 물질로서 용이하게 입수할 수도 있다(본 시험에서는 Sigma사로부터 구입).

[표 8]

화합물	투여량	변 펠렛의 수/3레트	
대조군	-	3.25±2.02	
8-PT	3 mg/kg	8.75±1.75	NS
	10 mg/kg	13.75±0.85	**
화합물 I	3 mg/kg	20.75±3.15	***

케이지 수; n=4케이지/군 (12레트/군)

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, NS; 유의적이 아님, Dunnett's test

화합물	투여량	변 펠렛의 수/3레트	
대조군	-	2.5±0.87	
화합물 II	1 mg/kg	12.5±1.44	**
	3 mg/kg	18.5±1.94	***
	10 mg/kg	20.75±1.70	***
화합물 I	3 mg/kg	19.75±2.50	***

케이지의 수; n=4케이지/군 (12레트/군)

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, Dunnett's test

본 발명은 또한 상기 식 (I) 또는 (II)로 나타내어지는 화합물 또는 그 염에 관한 것이다. 상기 화합물은 본 발명에 따른 배변을 촉진하는 의약 조성물을 탐색하는 과정에서 발견된 신규한 피리미딘 화합물이다. 상기 화합물은, 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 특히 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체에 대하여 우수한 길항 작용을 나타내고, 또한 우수한 배변 촉진 작용을 가지는 화합물이다.

본 발명에 따른 상기 식 (I) 또는 (II)로 나타내어지는 화합물 또는 그 염에 있어서, 화합물의 구조식이 편의상 일정한 이성체를 나타낼 수 있지만, 본 발명에서는 화합물의 구조상 생기는 모든 기하이성체, 부제탄소에 기초하는 광학이성체, 입체이성체, 호변이성체 등의 이성체 및 이성체 혼합물을 포함하며, 편의상의 식의 기재에 한정되는 것이 아니고, 어느 한쪽의 이성체 또는 혼합물일 수도 있다. 따라서, 화합물 (I) 또는 (II)에는 분자 내에 부제탄소원자를 가지고 광학활성체 및 라세미체가 존재할 수 있지만, 본 발명에서는 한정되지 않고 어느 것이나 포함된다. 또, 결정다형(crystal polymorphism)이 존재

하는 것도 있지만 마찬가지로 한정되지 않고, 어느 하나의 결정형이 단일 결정 또는 결정형 혼합물일 수도 있다. 본 발명에 따른 화합물 (I), (II) 또는 그들의 염은 무수물일 수도 있고 수화물일 수도 있으며, 모두 본원 명세서의 특허청구 범위에 포함된다. 또한, 화합물 (I) 또는 (II)가 생체 내에서 분해되어 생기는 대사물, 및 화합물 (I), (II) 또는 그들의 염의 프로드럭도 본원 명세서의 특허청구의 범위에 포함된다.

본원 명세서에서 이용하는 "할로젠원자"로는, 예를 들면 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요소원자, 등의 원자를 들 수 있고, 바람직하게는 불소원자, 염소원자, 브롬원자이고, 보다 바람직하게는 불소원자 또는 염소원자이며, 더욱 바람직하게는 불소원자이다.

본원 명세서에서 이용하는 " $C_{1-6}$ 알킬기"란, 탄소수가 1 내지 6개인 알킬기를 나타내고, 바람직한 기로는 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 분지상 알킬기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기 등이다.

본원 명세서에서 이용하는 " $C_{1-6}$ 알콕시기"란, 탄소수 1 내지 6인 알콕시기를 나타내고, 바람직한 기로는 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-헥속시기, iso-헥속시기, 1,1-디메틸프로필옥시기, 1,2-디메틸프로폭시기, 2,2-디메틸프로필옥시기, 2-에틸프로폭시기, 1-메틸-2-에틸프로폭시기, 1-에틸-2-메틸프로폭시기, 1,1,2-트리메틸프로폭시기, 1,1,2-트리메틸프로폭시기, 1,1-디메틸부톡시기, 1,2-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 2,3-디메틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2-에틸부톡시기, 1,3-디메틸부톡시기, 2-메틸펜톡시기, 3-메틸펜톡시기, 헥실옥시기 등을 들 수 있다.

본원 명세서에서 이용하는 " $C_{1-6}$ 알콕시-카르보닐기"란,  $C_{1-6}$ 알콕시기가 결합된 카르보닐기를 나타내고, 예를 들면 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, n-프로폭시카르보닐기, iso-프로폭시카르보닐기, sec-프로폭시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, iso-부톡시카르보닐기, sec-부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, n-펜틸옥시카르보닐기, iso-펜틸옥시카르보닐기, sec-펜틸옥시카르보닐기, n-헥속시카르보닐기, iso-헥속시카르보닐기, 1,1-디메틸프로필옥시카르보닐기, 1,2-디메틸프로폭시카르보닐기, 2,2-디메틸프로필옥시카르보닐기, 2-에틸프로폭시카르보닐기, 1-메틸-2-에틸프로폭시카르보닐기, 1-에틸-2-메틸프로폭시카르보닐기, 1,1,2-트리메틸프로폭시카르보닐기, 1,1,2-트리메틸프로폭시카르보닐기, 1,1-디메틸부톡시카르보닐기, 1,2-디메틸부톡시카르보닐기, 2,2-디메틸부톡시카르보닐기, 2,3-디메틸부톡시카르보닐기, 1,3-디메틸부톡시카르보닐기, 2-에틸부톡시카르보닐기, 1,3-디메틸부톡시카르보닐기, 2-메틸펜톡시카르보닐기, 3-메틸펜톡시카르보닐기, 헥실옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

\*본원 명세서에서 이용하는 "아실기"란,  $C_{1-7}$ 지방산의 카르복시기로부터 OH 기를 제거한 원자단을 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 아세틸기, 프로피오닐기, 부티로일기 등을 들 수 있다.

본원 명세서에서 이용하는 " $C_{1-6}$ 알킬설폰닐기"란,  $C_{1-6}$ 알킬기가 결합된 설폰닐기를 나타내고, 바람직한 기로는 예를 들면 메틸설폰닐기, 에틸설폰닐기, n-프로필설폰닐기, iso-프로필설폰닐기, n-부틸설폰닐기, iso-부틸설폰닐기, sec-부틸설폰닐기, tert-부틸설폰닐기, n-펜틸설폰닐기, n-헥실설폰닐기 등을 들 수 있다.

상기 식 (I) 또는 (II)에서의 A는, 할로젠원자, 수산기,  $C_{1-6}$ 알킬기,  $C_{1-6}$ 알콕시기 및  $C_{1-6}$ 알콕시-카르보닐기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 페닐기, 피리딜기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내고, A의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않는다. A의 보다 바람직한 기를 예시하면 불소원자, 염소원자, 수산기, 메틸기, 에틸기, 메톡시기 및 에톡시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 페닐기, 피리딜기, 티에닐기 또는 푸릴기이다. 더욱 바람직한 기를 예시하면, 1) 각각 무치환의 페닐기, 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 2-푸릴기, 3-푸릴기, 2-티에닐기, 3-티에닐기, 및 2) 불소원자, 염소원자, 수산기, 메틸기, 에틸기, 메톡시기 및 에톡시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 각각 치환된 페닐기, 2-피리딜기, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 2-푸릴기, 3-푸릴기, 2-티에닐기, 3-티에닐기 등을 들 수 있다.

상기 식 (I)에서의 B는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기 및 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 피리딜기를 나타내고, B의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않는다. B의 보다 바람직한 기를 예시하면, 1) 무치환의 4-피리딜기, 2) 불소원자, 염소원자, 수산기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기 및 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 4-피리딜기이다.

상기 식 (II)에서의 B'는, 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기 및 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 1,2-디하이드로-2-피리디논-4-일기를 나타내고, B'에서의 바람직한 기는 특별히 한정되지 않지만, 보다 바람직한 기를 들면, 1) 무치환의 1,2-디하이드로-2-피리디논-4-일기, 2) 불소원자, 염소원자, 수산기, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기 및 아미노기로부터 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된 1,2-디하이드로-2-피리디논-4-일기이며, 더욱 바람직한 기로는 무치환의 1,2-디하이드로-2-피리디논-4-일기이다.

상기 식 (I) 또는 (II)에서의 R<sup>1</sup>은 수소원자, 모르폴리닐기 또는 식 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> [식에서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>아실기, 페닐기 또는 C<sub>1-6</sub>알킬설포닐기를 나타냄] 로 나타내어지는 기를 나타내고, 보다 바람직한 기로는 1) 수소원자, 2) 4-모르폴리닐기, 3) 아미노기, 4) C<sub>1-6</sub>알킬아미노기(예를 들면 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, iso-프로필아미노기 등), 5) N,N-디C<sub>1-6</sub>알킬아미노기(예를 들면 디메틸아미노기, 디에틸아미노기 등), 6) C<sub>1-6</sub>아실아미노기(예를 들면 아세트아미드기, 프로피오닐아미노기), 7) N,N-C<sub>1-6</sub>알킬(C<sub>1-6</sub>아실)아미노기, 8) C<sub>1-6</sub>알킬설포닐아미노기(예를 들면 메틸설포닐아미노기, 에틸설포닐아미노기, n-프로필설포닐아미노기, iso-프로필설포닐아미노기 등)를 들 수 있다.

상기 식 (I) 또는 (II)에서의 R<sup>2</sup>는 수소원자 또는 식 -NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> [식에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타냄] 로 나타내어지는 기를 나타내고, 보다 바람직한 기로는 수소원자, 아미노기, 메틸아미노기, 에틸아미노기, N,N-디메틸아미노기, N,N-메틸에틸아미노기 등을 들 수 있다.

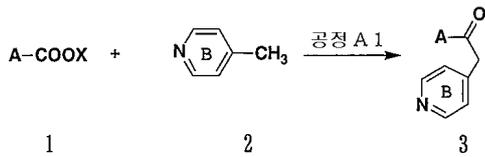
화합물 (I) 또는 (II)에서의 바람직한 태양으로는, 예를 들면 이하의 화합물을 들 수 있다.

6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민; 6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민; 4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-페닐-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 5-(4-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미디닐아민; 4-(2-피리딜)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)피리미딘; 4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)피리미딘; 4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐아민; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N,N-디메틸아민; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-메틸아민; 4-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]모르폴린; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-메틸아민; 4-[4-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논; N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아세트아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N1-메틸아세트아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]부탄아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N1-메틸프로판아미드; 4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐아민; N1-에틸-N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드; N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드; 4-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논; N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; 4-[2-(에틸아미노)-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-프로필아민; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-페닐아민; N-에틸 N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; 5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민; N-[5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐]-N-에틸아민; 4-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민; 5-(2-아미노-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민; N4-메틸-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민; N4,N4-디메틸-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민; N-에틸-N-[4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; N-에틸-N-[4-페닐-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민; N-에틸-N-[5-(4-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미디닐]아민; 5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민;

N-에틸-N-[5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐]아민; 4-(2,5-디메틸-3-푸릴)-5-(3-에틸-4-피리딜)-2-피리미디닐아민; N-[4-(2,5-디메틸-3-푸릴)-5-(3-에틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-에틸아민; 5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-6-(3-플루오로페닐)-2,4-피리미딘디아민; 4-(3-메틸-2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]메탄술폰아미드; 4,5-디(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-(4-메톡시페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민; 4-[2-아미노-5-(4-피리딜)-4-피리미디닐]페놀; 메틸 3-[2-아미노-5-(4-피리딜)-4-피리미디닐]벤조에이트; N4,N4-디메틸-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민.

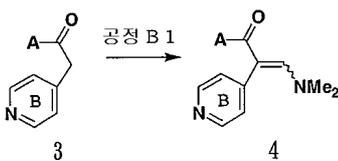
본 발명에 따른 상기 식 (I) 또는 (II)로 나타내어지는 화합물은 여러 가지 방법에 의해서 제조할 수 있지만, 대표적인 제조법은 이하와 같다. 또한, 이하의 제조법에서 "실온"이란 통상 10°C 내지 35°C를 나타낸다.

[제조 방법 A]



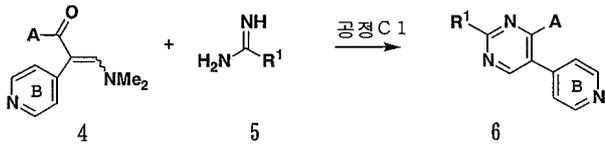
식에서, A는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>알콕시기 및 C<sub>1-6</sub>알콕시-카르보닐기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 기로 각각 치환되어 있을 수도 있는 페닐기, 피리딜기, 티에닐기 또는 푸릴기를, B는 할로젠원자, 수산기, C<sub>1-6</sub>알킬기 및 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있을 수도 있는 피리딜기를, X는 C<sub>1-8</sub>알킬기를 나타낸다. 공정 A1은, 본 발명에 따른 상기 식 (I)로 나타내어지는 화합물의 제조 중간체인 1,2-비아릴-1-에타논 화합물 (3)을 제조하는 공정이다. 즉, 화합물 (3)은 염기의 존재 하에 방향족 카르보산에스테르 (1)와 4-메틸피리딘유도체 (2)를 용매 속에서 반응시켜 탈알콜 축합시킴으로써 얻어진다. 사용하는 염기는 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 리튬비스(트리메틸실릴)아미드나 리튬디이소프로필아미드로 대표되는 2급 아민의 금속염 등을 들 수 있다. 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 디옥시산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜, 등의 에틸류 등을 들 수 있다. 반응 온도는 바람직하게 -78°C 내지 실온이며, 보다 바람직하게는 0°C 부근이다.

[제조 방법 B]



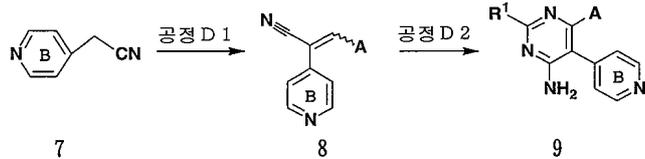
식에서, A 및 B환은 각각 상기 정의와 동의어를 나타내고, Me는 메틸기를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식 (I)로 나타내어지는 화합물의 제조 중간체로서의 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 화합물 (4)은 제조법 A에서 제조한 화합물 (3)의 활성 메틸렌에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈을 작용시킴으로써 제조할 수 있다(공정 B1). 본 반응은 무용매로 행하는 것이 바람직하지만, 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디옥시산, N-메틸피롤리돈, 벤젠, 톨루엔 등으로 희석하여 행할 수도 있다. 단, 여기서 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 특별히 한정되지는 않는다. 반응 온도는 통상 실온으로부터 120°C가 바람직하며, 보다 바람직한 온도는 100°C 부근이다.

[제조 방법 C]



식에서, A, B 및 Me는 각각 상기 정의와 동의의를 나타내고, R<sup>1</sup>은 수소원자, 모르폴리닐기 또는 식 -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> [식에서, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 동일하거나 상이하고 수소원자, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>아실기, 페닐기 또는 C<sub>1-6</sub>알킬설폰닐기를 나타냄] 로 나타내어지는 기를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물 (6)은 제조 방법 B에서 얻어진 3-(디메틸아미노)-2-프로펜-1-온 화합물 (4)에 염기 존재 하에 포름아미딘 또는 구아니딘 유도체 (5)를 반응시킴으로써 제조할 수 있다(공정 C1). 이용하는 구아니딘 유도체 (5)는 시판 물질로서 용이하게 입수할 수 있는 이외에, 예를 들면 J. Org. Chem. 1992, 57, 2497-2502 등에 기재되어 있는 공지된 방법 또는 그것에 준한 방법에 따라 용이하게 제조할 수도 있다. 이용하는 염기는 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 알칼리 금속의 탄산염(예를 들면 탄산칼륨, 탄산나트륨 등), 알칼리 금속의 알콕시드(예를 들면 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등) 등이다. 본 반응은 반응을 저해하지 않고, 출발 물질 및 염기를 어느 정도 용해하는 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올 등의 속에서 행하여지는 것이 바람직하지만, 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 특별히 한정되는 되지 않는다. 반응 온도는 통상 실온으로부터 120°C가 바람직하고, 보다 바람직한 온도는 70°C 부근이다.

[제조 방법 D]



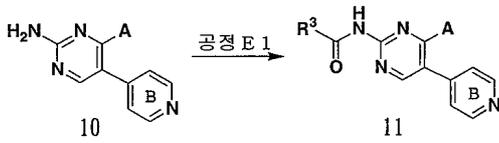
식에서, A, B 및 R<sup>1</sup>은 각각 상기 정의와 동의의를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물 (9)는 알릴아세토니트릴 (7)에, 염기의 존재 하에서 알릴알데히드를 탈수 축합하여, 2,3-비아릴-2-프로펜니트릴 (8)을 제조하고(공정 D1), 또한 이러한 니트릴 화합물 (8)에 염기의 존재 하에서 포름아미딘 또는 구아니딘 유도체를 반응시킨 후, 산화제로써 방향화함으로써 제조할 수 있다(공정 D2).

[공정 D1] 공정 D1에서 이용하는 염기는 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 알칼리 금속의 알콕시드(예를 들면 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등), 알칼리 금속의 탄산염(예를 들면 탄산칼륨, 탄산나트륨 등) 등을 들 수 있다. 반응에 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드나, 이들 혼합 용매이다. 반응은 통상 0°C 내지 120°C에서 행하여진다.

[공정 D2] 또한, 공정 D2에서 이용하는 구아니딘 유도체는 시판 물질로서 용이하게 입수할 수 있는 이외에, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497-2502 등에 기재되어 있는 공지된 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라 제조할 수도 있다. 이용하는 염기는 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 알칼리 금속의 알콕시드(예를 들면 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등), 알칼리 금속의 탄산염(예를 들면 탄산칼륨, 탄산나트륨 등) 등이다. 이용하는 산화제도 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 망간 화합물(예를 들면 활성 이산화망간 등), 퀴논류(예를 들면 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 등), 황 등이다. 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 에탄올, 메탄올, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드나, 이들 혼합 용매 등이다. 또, 공정 D2의 반응 온도는 통상 0°C 내지 120°C이다.

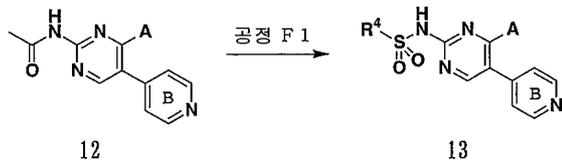
또, 공정 D1에서는 2,3-비아릴-2-프로펜니트릴 (8)을 단리하지 않고, 반응 당초부터 포름아미딘 또는 구아니딘 유도체를 공존시키고, 계속해서 산화제로써 방향화하여도 본 발명에 따른 피리미딘 유도체 (9)를 제조할 수 있다.

[제조 방법 E]



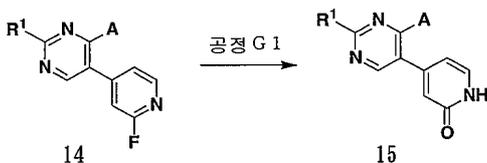
식에서, A 및 B환은 각각 상기 정의와 동의의를, R<sup>3</sup>은 수소원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다. 본 공정 E1은 화합물 (10)에 산성 조건 하에 카르본산 무수물을 작용시키고 아미노기를 아실화하여, 본 발명에 따른 아실 유도체 (11)를 제조하는 공정이다. 원료 화합물 (10)은 상기 제조법 C에 의해 제조할 수 있고, R<sup>1</sup>이 아미노기인 화합물 (6)에 대응한다. 공정 E1은 무용매로 행하는 것이 바람직하지만, 용매로 희석하여 행할 수도 있다. 이러한 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디옥시산, N-메틸피롤리돈, 벤젠, 톨루엔 등이다. 이용하는 산은 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 진한 황산 등의 무기산이다. 반응 온도는 실온 내지 120°C가 바람직하지만, 보다 바람직한 온도는 90°C 부근이다.

[제조 방법 F]



식에서, A 및 B환은 각각 상기 정의와 동의의를, R<sup>4</sup>는 수소원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다. 본 발명에 따른 술폰아미드 유도체 (13)는, 상기 제조법 E에 의해 제조할 수 있는 화합물 (11)에 있어서 R<sup>3</sup>이 메틸기인 것에 대응하는 화합물 (12)를 원료로 하고, 이러한 (12)에 염기성 조건 하에서 설포닐클로라이드를 작용시켜 설포닐화한 후, 산성 조건 하에 아실기를 제거함으로써 제조할 수 있다(공정 F1). 설포닐화 반응에 이용하는 염기는 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 수소화나트륨 등이다. 설포닐화에 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이면 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 디옥시산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜과 같은 에틸류 등을 들 수 있다. 반응 온도는 바람직하게는 -10°C 내지 실온이다. 공정 F1에서의 탈아세틸화 반응에 이용하는 산은 사용하는 원료, 시약, 용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 염산 등이다. 이러한 반응에서 사용하는 용매는 사용하는 원료, 시약 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않고 출발 물질을 어느 정도 용해하는 것이고 또한 물과 어느 정도 섞이는 것이면 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는 에테르류(예를 들면 테트라하이드로푸란)과 물과의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 온도는 바람직하게는 실온 내지 100°C 이다.

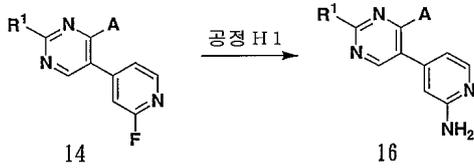
[제조 방법 G]



식에서, A 및 R<sup>1</sup>은 각각 상기 정의와 동의의를 나타낸다. 본 발명에 따른 상기 식 (II)로 나타내어지는 화합물은, 예를 들면 본 공정 G1에 의해 제조할 수 있다. 원료로서의 화합물 (14)는 상기 제조 방법 C에 의해 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 피리돈 유도체 (15)는, 이러한 (14)를 산성 조건 하에서 가수분해하여 제조할 수 있다. 이용하는 산은 사용하는 원료, 시약,

용매 등에 따라 다르고, 또 반응을 저해하지 않는 한에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산 등이다. 본 반응은 수중에서 행하는 것이 바람직하고, 또 반응 온도는 통상 실온 내지 120℃ 부근에서, 바람직하게는 100℃이다.

[제조 방법 H]



식에서, A 및 R<sup>1</sup>은 각각 상기 정의와 동의의를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물 (16)은 상기 제조 방법 C에서 제조할 수 있는 화합물 (14)에 암모니아를 작용시켜 불소원자를 아미노기로 치환함으로써 제조할 수 있다(공정 H1). 이 반응에서는 암모니아 가스를 에탄올 등의 적당한 용매에 포화시킨 것을 반응시약으로서 이용한다. 반응은 반응액을 오토클레이브 등에 밀봉하여 150℃ 부근까지 가열하여 행하는 것이 바람직하다.

또, 본 발명 화합물 (I) 또는 (II)의 제조에서의 원료 화합물은 염이나 수화물을 형성하고 있을 수도 있고, 반응을 저해하지 않는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 또, 본 발명에 따른 화합물 (I) 또는 (II)가 프리체(free form)로서 얻어지는 경우, 상기 화합물 (I) 또는 (II)가 형성하고 있을 수 있는 염의 상태로 통상의 방법에 따라서 변환할 수 있다. 또, 본 발명에 따른 화합물(I) 또는 (II)에 대해 얻어지는 여러 가지 이성체(예를 들면 기하이성체, 부제탄소에 기초하는 광학이성체, 입체이성체, 호변이성체 등)는 보통의 분리 수단, 예를 들면 재결정, 부분 입체이성질염법(diastreomer salt method), 효소 분할법, 여러 가지 크로마토그래피(예를 들면 박층 크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피 등)을 이용함으로써 정제하여 단리할 수 있다.

[본 발명에 따른 의약 조성물 또는 화합물에 관하는 제제에]

본 발명에 따른 의약 조성물은 관용되는 방법에 의해 제제화할 수 있고, 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, 교미교취제, 및 필요에 따라 안정화제, 유화제, 흡수촉진제, 계면활성제, pH 조정제, 방부제, 향산화제 등을 사용할 수 있고, 일반적으로 의약품 제제의 원료로서 이용되는 성분을 배합하여 통상의 방법에 의해 제제화할 수 있다. 이들 성분으로는 예를 들면 (1) 대두유, 우지, 합성 글리세라이드 등의 동식물유; (2) 유동 파라핀, 스쿠알란, 고형 파라핀 등의 탄화수소; (3) 미리스틴산옥틸도데실, 미리스틴산 이소프로필 등의 에스테르 오일; (4) 세토스테아릴 알콜, 베헤닐 알콜 등의 고급 알콜; (5) 실리콘 수지; (6) 실리콘 오일; (7) 폴리옥시에틸렌 지방산에스테르, 솔비탄 지방산에스테르, 글리세린 지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌 블록코폴리머 등의 계면활성제; (8) 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스 등의 수용성 고분자; (9) 에탄올-이소프로판올 등의 저급 알콜; (10) 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 솔비톨 등의 다가 알콜; (11) 글루코오스, 자당 등의 당; (12) 무수 규산, 규산알루미늄마그네슘, 규산알루미늄 등의 무기 분체; (13) 정제수 등을 들 수 있다.

1) 부형제로서는, 예를 들면 유당, 옥수수 녹말, 백당, 포도당, 만니톨, 솔비트, 결정 셀룰로오스, 이산화규소 등; 2) 결합제로서는, 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리비닐에틸, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 트라가칸트, 젤라틴, 셀락, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌글리콜 · 폴리옥시에틸렌 · 블록폴리머, 메글루민, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴 등; 3) 붕괴제로서는, 예를 들면 전분, 한천, 젤라틴 분말, 결정 셀룰로오스, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 구연산칼슘, 텍스트린, 펙틴, 카르복시메틸셀룰로오스 · 칼슘 등; 4) 활택제로서는, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 경화 식물유 등; 5) 착색제로서는 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것이면 어떠한 것이라도 되고; 6) 교미교취제로서는, 코코아 분말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피 분말 등; 7) 향산화제로서는, 아스코르브산, α-토코페롤 등, 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것이 각각 이용된다.

1) 경구 제제는 유효 성분에 부형제, 또 필요에 따라 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미교취제 등을 가한 후, 통상의 방법에 의해 가루약, 미립제, 과립제, 정제, 피복정제, 캡슐제 등으로 만든다. 2) 정제 · 과립제의 경우에는 당의, 젤라틴의, 기타 필요에 의해 적절히 코팅하는 것은 물론 지장이 없다. 3) 시럽제, 주사용 제제, 점안제 등의 액제의 경우는 pH 조정제,

용해제, 등장화제 등과, 필요에 따라 용해 보조제, 안정화제, 완충제, 현탁화제, 항산화제 등을 가하여 통상의 방법에 의해 제제화한다. 상기 액제의 경우, 동결건조물로 형성하는 것도 가능하고, 또 주사제는 정맥, 피하, 근육내에 투여할 수 있다. 현탁화제의 바람직한 예로서는 메틸 셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 트라가칸트 분말, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리옥시에틸렌솔비탄모노라우레이트 등; 용해 보조제의 바람직한 예로서는, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유, 폴리소르베이트80, 나리아신아미드, 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 특별히 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, 고급 알콜류, 지방산류, 실리콘 오일, 계면활성제, 인지질류, 알콜류, 다가 알콜류, 수용성 고분자류, 점토광물류, 정제수 등의 원료를 들 수 있고, 필요에 대응하여 pH 조정제, 항산화제, 킬레이트제, 방부방미제, 착색료, 향료 등을 첨가할 수 있다. 또한, 필요에 따라 분화 유도 작용을 가지는 성분, 혈류 촉진제, 살균제, 소염제, 세포 부활제, 비타민류, 아미노산, 보습제, 각질 용해제 등의 성분을 배합할 수도 있다.

본 발명에 따른 의약 조성물 또는 화합물의 투여량은 증상의 정도, 연령, 성별, 체중, 투여형태·염의 종류, 약제에 대한 감수성 차이, 질환의 구체적 종류, 등에 따라서 다르지만, 통상 성인의 경우는 1일당 경구투여로 약 30 $\mu$ g 내지 10g, 바람직하게는 100 $\mu$ g 내지 5g, 더욱 바람직하게는 100 $\mu$ g 내지 100mg, 주사 투여로 약 30 $\mu$ g 내지 1g, 바람직하게는 100 $\mu$ g 내지 500mg, 더욱 바람직하게는 100 $\mu$ g 내지 30mg을 각각 1회 또는 수회로 나눠 투여한다.

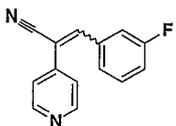
본 발명에 의해, 배변을 촉진하는 신규 의약 조성물을 제공할 수 있었다. 본 발명에 따른 배변 촉진제는 생리적인 배변을 촉진하는 의약으로서 유용하다. 또, 본 발명에 의해, 신규의 피리미딘 화합물 및 그 염을 제공할 수도 있었다. 상기 화합물 및 그 염은 아데노신 A<sub>2</sub> 수용체, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체에 대하여 우수한 길항 작용을 나타내고, 또한, 배변을 촉진하는 의약으로서 유용하다. 따라서, 본 발명에 따른 배변을 촉진하는 의약 조성물 및 본 발명에 따른 화합물은 각종 변비증의 치료·예방·개선제로서 유용하고, 예를 들면 기능성 변비증(급성 변비증이나 각종 만성 변비증(예를 들면 이완성 변비증, 연축성 변비증, 배변 곤란증, 직장성 변비증, 약물 유발성 변비증 등), 기질성 변비증, 장관마비성 장폐색, IBS, IBS에 수반되는 변비증, 선천성 소화관 기능 이상에 수반되는 변비증, 장폐색에 수반되는 변비증 등의 치료·예방·개선제로서 유효하다. 또, 본 발명에 따른 배변 촉진제의 의약으로서의 용도는, 각종 변비증의 치료·예방·개선에 한정되지 않고, 소화관 검사 시 또는 수술 전후의 장관 내용물의 배제, 수술 후 배변 보조, 조영제 투여 후의 배변 촉진 등을 위한 약제로서, 또한 환자가 고혈압이거나, 뇌졸중, 뇌경색, 심근경색 등의 위험성을 가지는 경우의 배변 촉진제로서도 유용하다.

[실시예]

이하에, 본 발명에 따른 배변을 촉진하는 의약 조성물의 유효 성분인 화합물의 구체적인 예로서, 이미 설명한 공지 화합물 이외의 최선의 양태를 나타낸다. 또, 기술한 공지 화합물 및 하기 실시예 등은 단순히 예시적인 것에 지나지 않는 것이고, 본 발명에 따른 의약 조성물의 유효 성분인 화합물은 어떠한 경우도 이들 구체적인 예에 제한되지 않는다. 본원 명세서에 구체적으로 기재되어 있지 않은 화합물이더라도, A<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 가지는 화합물 및 이들 염이면, 전부 본 발명에 따른 배변을 촉진하는 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용하며, 상기 의약 조성물은 본원 명세서에 따른 특허청구의 범위에 포함되는 것이다.

참고예 1

3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜나트륨

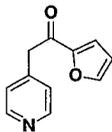


나트륨(3.0g, 130mmol)을 에탄올(150mL)에 용해시킨 후, 염산4-피리딜아세트나트륨(33g, 121mmol)을 가하고, 실온에서 교반했다. 10분 후, 3-플루오로벤즈알데히드(8g, 65mmol)를 가하여, 그대로 30분간 교반했다. 생긴 침전물을 여과 채취하고 소량의 물로 세정하여 표기 화합물(8.2g, 56%)을 무색 고체로서 얻었다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm; 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, mf) 8.37(1H, s), 8.73(2H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

참고예 2

1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에타논

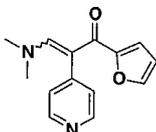


4-피콜린(4.6g, 49.4mmol) 및 2-푸란 카르보산에틸(7.7g, 54.9mmol)의 테트라하이드로푸란(40mL) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(100mL, 100mmol)을 질소분위기 하, 0°C에서 1시간 적하한 후, 그대로 2시간 교반했다. 반응액에 헥산(140mL)을 가하여, 생긴 결정을 여과 채취했다. 얻어진 결정을 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 수용액에 녹였다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(2회) 및 포화 식염수로 세정하고 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축했다. 잔사에 헥산을 가하여, 생긴 침전물을 여과 채취하고 헥산으로 세정하여 표기 화합물(6.5g, 70%)을 담황색 고체로서 얻었다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm: 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).

참고예 3

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



1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-1-에타논(2.0g, 10.7mmol)에 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈(5mL)을 가하고 100°C에서 2시간 교반했다. 방냉 후, 반응액을 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 수용액으로써 희석했다. 수층을 아세트산에틸(6회)로써 추출했다. 합친 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 농축하여 표기 화합물(2.5g, 97%)을 적갈색 유상물로서 얻었다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm: 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).

실시예 1

6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-24-피리미딘디아민

나트륨(6.2g, 268mmol)을 에탄올(700mL)에 용해시킨 후, 3-(3-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-2-프로펜니트릴(50g, 223mmol) 및 염산구아니딘(25.6g, 268mmol)을 순차로 가하여, 4시간 가열 환류했다. 방냉 후, 용매를 제거했다. 잔사에 테트라하이드로푸란(500mL)을 가하여, 불용물을 여과 제거하고 여과액을 농축했다. 잔사 및 활성 이산화망간(200g)의 클로로포름(1000mL) 현탁액을 2시간 가열 환류했다. 방냉 후, 이산화망간을 세라이트 여과 제거하고, 테트라하이드로푸란(500mL×3) 및 메탄올-클로로포름(1:1)(1000mL×2)으로 세정했다. 모은 여과액을 농축한 후, 잔사에 메탄올을 가했다. 생긴 침전물을 여과 채취하여 표기 화합물의 조(粗)고형물(14.6g)을 얻었다. 조결정을 메탄올-클로로포름으로 재결정하여 표기 화합물(12.4g, 20%)을 무색 고형물로서 얻었다.

$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 6.03(2H, br s), 6.22(2H, br s), 6.90-7.00(2H, m), 7.01-7.12(1H, m), 7.08(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.23(1H, m), 8.43(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ); MS  $m/e$  (ESI) 282 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 실시예 2

##### 6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민

나트륨(3.2g, 139mmol)을 무수 에탄올(200mL)에 용해시킨 후, 염산4-피리딜아세트니트릴(10.0g, 64mmol) 및 2-푸르알데히드(6.1mL, 73.6mmol) 및 염산구아니딘(7.0g, 73.3mmol)을 순차로 가하여, 실온에서 1시간 교반한 후, 7시간 가열 환류했다. 방냉 후, 불용물을 여과 제거, 테트라하이드로푸란으로 세정하여 여과액의 용매를 제거했다. 잔사에 테트라하이드로푸란(200mL) 및 활성 이산화망간(30.0g)을 가하고, 2.5시간 가열 환류했다. 방냉 후, 이산화망간을 세라이트 여과 제거하고, 테트라하이드로푸란으로 세정했다. 모은 여과액을 농축한 후, 잔사에 메탄올을 가했다. 생긴 침전물을 여과 채취하고 메탄올로 세정하여 표기 화합물(3.48g, 21%)을 단갈색(單褐色) 고체로서 얻었다.

$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 5.88(2H, br s), 6.15(2H, br s), 6.18(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.38(1H, dd,  $J=1.8, 3.2\text{Hz}$ ), 7.18(2H, dd,  $J=1.4, 4.4\text{Hz}$ ), 7.47-7.51(1H, m), 8.59(2H, dd,  $J=1.4, 4.4\text{Hz}$ ).

#### 실시예 3

##### 4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

3-(디메틸아미노)-1-(2-푸릴)-2-(4-피리딜)-2-프로펜-1-온(2.2g, 9.08mmol), 염산구아니딘(2.6g, 27.2mmol) 및 탄산칼륨(7.5g, 54.3mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20mL) 현탁액을 70°C에서 12시간 교반했다. 방냉 후, 반응액을 물로 희석했다. 생긴 결정을 여과 채취하고 물로 세정하여 표기 화합물(1.73g, 80%)을 담황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 6.56(1H, dd,  $J=1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J=0.8, 3.6\text{Hz}$ ), 6.98(2H, br s), 7.27(2H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=0.8, 1.6\text{Hz}$ ), 8.22(1H, s), 8.56(2H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ );

MS  $m/e$  (ESI) 239 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 실시예 4

##### 4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm; 7.04-7.07(1H, m), 7.10(2H, br s), 7.12-7.18(1H, m), 7.14(2H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.26(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 8.38(1H, s), 8.45(2H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ );

MS  $m/e$  (ESI) 267 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 실시예 5

##### 4-페닐-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

$^1\text{H}$ NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm; 7.04(2H, br s), 7.10(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.28-7.41(5H, m), 8.36(1H, s), 8.42(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ );

MS m/e (ESI) 249 (MH<sup>+</sup>).

실시예 6

5-(4-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm: 6.70(1H, dd, *J*=1.2, 3.8Hz), 6.94(1H, dd, *J*=3.8, 5.2Hz), 6.97(2H, br s), 7.37(2H, dd, *J*=1.6, 4.4Hz), 7.67(1H, dd, *J*=1.2, 5.2Hz), 8.16(1H, s), 8.61(2H, dd, *J*=1.6, 4.4Hz);

MS m/e (ESI) 255 (MH<sup>+</sup>)

실시예 7

4-(2-피리딜)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm; 7.02(2H, dd, *J*=1.6, 4.6Hz), 7.09(2H, br s), 7.37-7.41(1H, m), 7.71-7.75(1H, m), 7.88-7.93(1H, m), 8.34-8.37(1H, m), 8.37(2H, dd, *J*=1.6, 4.6Hz), 8.42(1H, s); MS m/e (ESI) 250 (MH<sup>+</sup>).

실시예 8

4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)피리미딘

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm; 7.08-7.15(2H, m), 7.17(2H, dd, *J*=1.6, 4.4Hz), 7.22-7.31(2H, m), 8.64(2H, dd, *J*=1.6, 4.4Hz), 8.77(1H, s), 9.33(1H, m); MS m/e (ESI) 252 (MH<sup>+</sup>).

실시예 9

4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)피리미딘

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (FAB) 270 (MH<sup>+</sup>).

실시예 10

4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (FAB) 285 (MH<sup>+</sup>).

실시예 11

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N,N-디메틸아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 12

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-메틸아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 281 (MH<sup>+</sup>).

실시예 13

4-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]모르폴린

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 14

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-메틸아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 15

4-[4-(3-플루오로페닐)-2-(메틸아미노)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리딘논

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-메틸아민(30mg, 0.101mmol) 및 6N 염산(3mL)의 혼합물을 40분간 가열 환류했다. 반응액을 방냉 후, 아세트산에틸로 세정했다. 수층을 5N 수산화나트륨 수용액으로 중화한 후, 아세트산에틸로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축했다. 잔사를 디에틸에틸로 현탁한 후, 생김 고형물을 여과 채취하고 디에틸에틸로 세정하여, 표기 화합물(20mg, 67%)을 얻었다.

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

실시예 16

N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 17

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아세트아미드

4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민(200mg, 0.751mmol), 무수 아세트산(6mL), 및 농축 황산(4방울)의 혼합물을 90°C에서 16시간 교반했다. 반응액을 방냉 후, 아세트산에틸, 물, 및 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석했다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨(2회) 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 농축했다. 잔사를 디에틸에틸로 현탁한 후, 생긴 고형물을 여과 채취하고 디에틸에틸로 세정하여, 표기 화합물(126mg, 54%)을 얻었다.

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

실시예 18

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N1-메틸아세트아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 19

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 20

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]부탄아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 21

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N1-메틸프로판아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 22

4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (FAB) 281 (MH<sup>+</sup>).

실시예 23

N1-에틸-N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (FAB) 351 (MH<sup>+</sup>).

실시예 24

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 25

N1-4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]프로판아미드

\*참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 17과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 26

4-[2-아미노-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-12-디하이드로-2-피리디논

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 15와 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

\*MS m/e (FAB) 283 (MH<sup>+</sup>).

실시예 27

N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 28

4-[2-(에틸아미노)-4-(3-플루오로페닐)-5-피리미디닐]-1,2-디하이드로-2-피리디논

참고예 2, 참고예 3, 실시예 3 및 실시예 15와 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 29

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-프로필아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 30

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-페닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).

실시예 31

N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(2-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 32

5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 33

N-[5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐]-N-에틸아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 34

4-(3-플루오로페닐)-5-(3-메틸-4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (FAB) 281 (MH<sup>+</sup>).

실시예 35

5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 36

5-(2-아미노-4-피리딜)-4-(3-플루오로페닐)-2-피리미디닐아민

4-(3-플루오로페닐)-5-(2-플루오로-4-피리딜)-2-피리미디닐아민(100mg, 0.352mmol) 및 암모니아/에탄올(빙냉 하, 에탄올에 암모니아 가스를 포화시킨 것)(20mL)의 혼합물을 밀봉하여, 150℃에서 2주일간 교반했다. 반응액을 방냉 후, 농축했다. 잔사에 아세트산에틸 및 물을 첨가하여 용해시켰다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축했다. 잔사를 TLC 플레이트(용출 용매: 디클로로메탄/메탄올=10/1)로써 정제하여, 표기 화합물(12mg, 12%)을 얻었다.

MS m/e (FAB) 282 (MH<sup>+</sup>).

실시예 37

N4-메틸-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 296 (MH<sup>+</sup>).

실시예 38

N4,N4-디메틸-6-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 310 (MH<sup>+</sup>).

실시예 39

N-에틸-N-[4-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 267 (MH<sup>+</sup>).

실시예 40

N-에틸-N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 310 (MH<sup>+</sup>).

실시예 41

N-에틸 N-[4-페닐5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 277 (MH<sup>+</sup>).

\*실시예 42

N-에틸-N-[5-(4-피리딜)-4-(2-티에닐)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 43

5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 267 (MH<sup>+</sup>).

실시예 44

N-에틸-N-[5-(3-에틸-4-피리딜)-4-(2-푸릴)-2-피리미디닐]아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 45

4-(2,5-디메틸-3-푸릴)-5-(3-에틸-4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 267 (MH<sup>+</sup>).

실시예 46

N-[4-(2,5-디메틸-3-푸릴)-5-(3-에틸-4-피리딜)-2-피리미디닐]-N-에틸아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 47

5-(2,6-디메틸-4-피리딜)-6-(3-플루오로페닐)-2,4-피리미딘디아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 310 (MH<sup>+</sup>).

실시예 48

4-(3-메틸-2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 253 (MH<sup>+</sup>).

실시예 49

N-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]메탄술폰아미드

N1-[4-(3-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐]아세트아미드(100mg, 0.324mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 용액에, 빙냉 하, 질소 분위기 중에서 60% 수소화나트륨 유상물(20mg, 0.500mmol)을 가했다. 반응액을 그대로 20분간 교반한 후, 메탄설폰닐클로라이드(30μL, 0.388mmol)을 적하하고 실온에서 교반했다. 1시간 후, 빙냉 하, 60% 수소화나트륨 유상물(20mg, 0.500mmol) 및 메탄설폰닐클로라이드(30μL, 0.388mmol)을 추가하여, 실온에서 다시 1시간 교반했다. 반응액을 아세트산에틸 및 포화 염화암모늄 수용액으로 희석했다. 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 포화 탄산 수소나트륨 수용액 및 포화 염화암모늄 수용액으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축했다. 잔사를 TLC 플레이트(용출 용매: 디클로로메탄/메탄올=10/1)로 정제하여, 출발 물질인 술폰아미드체(70mg)를 얻었다. 이 것에 테트라하이드로푸란(10mL) 및 1N 염산(1mL)을 가하고 1시간 가열 환류했다. 반응액을 방냉 후, 농축했다. 잔사를 디에틸에틸로 현탁한 후, 생성된 고형물을 여과 채취하고 디에틸에틸로 세정하여, 표기 화합물(68mg, 55%)을 염산염으로서 얻었다.

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

실시예 50

4,5-디(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 250 (MH<sup>+</sup>).

실시예 51

4-(4-메톡시페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 279 (MH<sup>+</sup>).

실시예 52

4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-피리딜)-2-피리미디닐아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

실시예 53

4-[2-아미노-5-(4-피리딜)-4-피리미디닐]페놀

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 265 (MH<sup>+</sup>).

실시예 54

메틸 3-[2-아미노-5-(4-피리딜)-4-피리미디닐]벤조에이트

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

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

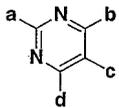
실시예 55

N4,N4-디메틸-6-(2-푸릴)-5-(4-피리딜)-2,4-피리미딘디아민

참고예 2, 참고예 3 및 실시예 3과 동일하거나 또는 이들에 준한 방법으로 합성했다.

MS m/e (ESI) 282 (MH<sup>+</sup>).

[표 9]



실시예 번호	a	b	c	d
1	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	4-Py	-NH <sub>2</sub>
2	-NH <sub>2</sub>	2-Furyl	4-Py	-NH <sub>2</sub>
3	-NH <sub>2</sub>	2-Furyl	4-Py	-H
4	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	4-Py	-H
5	-NH <sub>2</sub>	Ph	4-Py	-H
6	-NH <sub>2</sub>	2-Thienyl	4-Py	-H
7	-NH <sub>2</sub>	2-Py	4-Py	-H
8	-H	3-F-Ph	4-Py	-H
9	-H	3-F-Ph	2-F-4-Py	-H
10	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	2-F-4-Py	-H
11	-NMe <sub>2</sub>	3-F-Ph	4-Py	-H
12	-NMe	3-F-Ph	4-Py	-H
13	-(4-Morpholinyl)	3-F-Ph	4-Py	-H
14	-NMe	3-F-Ph	2-F-4-Py	-H
15	-NMe	3-F-Ph	1,2-2H-2-pyridinone-4-yl	-H
16	-NHEt	3-F-Ph	4-Py	-H
17	-NHCOME	3-F-Ph	4-Py	-H
18	-N(Me)COME	3-F-Ph	4-Py	-H
19	-NCOEt	3-F-Ph	4-Py	-H
20	-NCO $\alpha$ -Pr	3-F-Ph	4-Py	-H

2 1	-N(Me)COEt	3-F-Ph	4-Py	-H
2 2	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	2-Me-4-Py	-H
2 3	-N(Et)COEt	3-F-Ph	4-Py	-H
2 4	-NHC(O)Et	3-F-Ph	2-F-4-Py	-H
2 5	-NHC(O)Et	3-F-Ph	2-Me-4-Py	-H
2 6	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	1, 2-ZH-2-pyridinone-4-yl	-H
2 7	-NHEt	3-F-Ph	2-F-4-Py	-H
2 8	-NHEt	3-F-Ph	1, 2-ZH-2-pyridinone-4-yl	-H
2 9	-NH <i>n</i> -Pr	3-F-Ph	4-Py	-H
3 0	-NHPh	3-F-Ph	4-Py	-H
3 1	-NHEt	3-F-Ph	2-Me-4-Py	-H
3 2	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	2, 6-DiMe-4-Py	-H
3 3	-NHEt	3-F-Ph	2, 6-DiMe-4-Py	-H
3 4	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	3-Me-4-Py	-H
3 5	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	3-Et-4-Py	-H
3 6	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	2-NH <sub>2</sub> -4-Py	-H
3 7	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	4-Py	-NMe
3 8	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	4-Py	-NMe <sub>2</sub>
3 9	-NHEt	2-Furyl	4-Py	-H
4 0	-NHEt	3-F-Ph	4-Py	-H
4 1	-NHEt	Ph	4-Py	-H
4 2	-NHEt	2-Thienyl	4-Py	-H

4 3	-NH <sub>2</sub>	2-Furyl	3-Et-4-Py	-H
4 4	-NHEt	2-Furyl	3-Et-4-Py	-H
4 5	-NH <sub>2</sub>	2,5-Dimethyl-3-furyl	3-Et-4-Py	-H
4 6	-NHEt	2,5-Dimethyl-3-furyl	3-Et-4-Py	-H
4 7	-NH <sub>2</sub>	3-F-Ph	2,6-DiMe-4-Py	-NH <sub>2</sub>
4 8	-NH <sub>2</sub>	3-Methyl-2-furyl	4-Py	-H
4 9	-NHSO <sub>2</sub> Me	3-F-Ph	4-Py	-H
5 0	-NH <sub>2</sub>	4-Py	4-Py	-H
5 1	-NH <sub>2</sub>	4-MeO-Ph	4-Py	-H
5 2	-NH <sub>2</sub>	3,4-DiMeO-Ph	4-Py	-H
5 3	-NH <sub>2</sub>	4-OH-Ph	4-Py	-H
5 4	-NH <sub>2</sub>	3-Methoxycarbonyl-Ph	4-Py	-H
5 5	-NH <sub>2</sub>	2-Furyl	4-Py	-NMe <sub>2</sub>

또, 상기 표에서, Ph란 페닐기를, Py란 피리딜기를, Me란 메틸기를, Et란 에틸기를, DiMe란 디메틸기를, n-Pr이란 n-프로필기를, F란 불소원자를, MeO란 메톡시기를, DiMeO란 디메톡시기를, OH란 수산기를, 2H란 디하이드로를 각각 나타낸다.

[배변 촉진 작용의 평가]

상기 방법과 같이 아데노신 수용체에 대한 결합능·저해능을 측정함으로써 동정된 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 저해 화합물, 그 염, 그들의 수화물 또는 이들을 함유하여 이루어지는 의약 조성물의 배변 촉진 작용은 본원 명세서에 기재한 방법에 따라 평가할 수 있다.

즉, SD IGS 래트(6 내지 7주령; 찰스리러)를 1케이지마다 3마리씩 넣고, 자유 섭식, 섭수 하에 1주일간 예비 사육했다. 실험 당일에 체중을 측정하여, 케이지 밑에 흡수 시트를 설치하고, 실험 종료 시까지 절식, 자유 섭수하도록 했다. 절식 개시 3시간 후에 케이지마다의 변을 회수하여, 실험 전 변의 이상 유무를 관찰한 후, 0.5%(W/V) 메틸셀룰로오스(MC)에 현탁한 화합물을 5ml/kg체중의 용량으로 경구투여하고, 한편 대상 그룹에는 0.5%(W/V) MC 만을 경구투여했다. 화합물 투여 후, 래트를 새로운 흡수 시트를 설치한 케이지에 되돌리고, 투여 후 180분까지 흡수 시트 상의 변을 케이지마다 회수하여, 외관을 관찰한 후 계수(計數)했다. 변의 수는 케이지마다의 값으로 나타내었다.

본 발명에 따른 화합물 (I) 및 (II)는 모두 우수한 아데노신 A<sub>2b</sub> 수용체 길항 작용을 나타내고, 특히 A<sub>2b</sub> 수용체에 대하여 우수한 길항 작용을 나타내었다. 또, 화합물 (I) 및 (II)는 모두 우수한 배변 촉진 작용을 나타내었다. 이하에 실시예 1의 표제 화합물의 배변 촉진 작용을 나타낸다. 기타, 실시예 3의 표제 화합물의 배변 촉진 작용에 관해서는 상기 표와 같다.

[표 10]

화합물	투여량	변 펠렛의 수/3래트	
대조군	-	4.67±1.26	
실시예 1	3 mg/kg	14.83±1.82	**
	10 mg/kg	23.17±2.94	***

케이지의 수; n=6케이지/군 (18래트/군)

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, NS; not significant, Dunnett's test