(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07H 19/167

(11) 공개번호 특2001-0071570
(43) 공개일자 2001년07월28일

(21) 출원번호 10-2000-7014622
(22) 출원일자 2000년12월22일
번역문 제출일자 2000년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/04267
(86) 국제출원출원일자 1999년06월23일
(87) 국제공개번호 WO 1999/67264
(87) 국제공개일자 1999년12월29일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 그레나다, 인도, 인도네시아, 유고슬라비아, 가나, 크로아티아, 짐바브웨, 감비아, 이스라엘, 아랍에미리트, 남아프리카,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 9813565.0 1998년06월23일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
그레이엄 브레레톤, 레슬리 에드워즈
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 앨런,데이빗,조지
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
찬,추엔
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
쿡,캐롤라인,메리
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
커즌스,리차드,피터,찰스
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
콕스,브라이언
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
다이크,헤이즐,조운
영국시비44더블유이캠브리지밀톤로드캠브리지사이언스파크카이로사이언스엘티디.
엘리스,프랭크
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
게덴,조우애너,빅토리아
영국비74이제이버밍엄애스톤사이언스파크홀트코트사우쓰10오에스아이파마슈티칼스(애스돈몰레큘스)
홉스,헤더
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
레드그레이브,앨리슨,쥬디쓰
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
스완슨,스티번
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
베이스,데이빗
영국에스지129피이허트포드셔웨어윈드밀필드9

(74) 대리인 장수길
김영

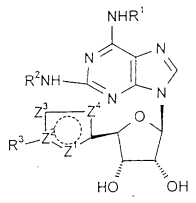
심사청구 : 없음

(54) 2-(푸린-9-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올 유도체

요약

본 발명에 따르면, 하기 화학식 I의 신규의 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제제, 및 염증 질환의 치료를 위한 치료법에서의 그의 용도가 제공된다.

< 화학식 I>



식중, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 명세서에 정의된 바와 같다.

색인어

2-(푸린-9-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올, 염증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환

명세서

본 발명은 신규의 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약학적 제제 및 치료법에서의 그의 용도에 관한 것이다.

염증은 조직 손상 또는 미생물 침입에 대한 1차 반응이며, 내피에 대한 백혈구 유착, 삼출 및 조직내의 활성화를 특징으로 한다. 백혈구 활성화는 독성 산소 종 (예를 들어 과산화물 음이온)을 발생시킬 수 있고 과립 생성물 (예를 들어 퍼옥시다제 및 프로테아제)의 방출이 일어나게 할 수 있다. 순환하는 백혈구는 호중구, 호산구, 호염기구, 단구 및 임파구를 포함한다. 상이한 형태의 염증은 상이한 종류의 침윤 백혈구와 관련되며, 특정한 프로파일은 조직내에서 유착 분자, 사이토킨 및 화학주성 인자 발현의 프로파일에 의해 조절된다.

백혈구의 주요 기능은 세균 및 기생충과 같은 유기체의 공격으로부터 숙주를 방어하는 것이다. 일단 조직이 손상되거나 감염되면, 영향을 받은 조직내로의 순환으로부터 백혈구의 국소적 보충을 일으키는 일련의 사건이 발생한다. 백혈구 보충은, 외래 또는 사멸 세포의 규칙적 파괴 및 식균 작용과, 그에 이어서 염증 침윤물의 조직 회복 및 소산을 가능하게 하도록 조절된다. 그러나, 만성 염증 상태에서는, 보충이 종종 부적절하고, 소산이 적절하게 조절되지 않으며, 염증 반응이 조직 파괴를 유발한다.

시험관내 및 생체내 연구 모두로 부터, 아데노신 A2a 수용체에서 활성인 화합물이 항-염증 작용을 갖는다는 제안이 확증되었다. 이 분야는 크론스테인 (Cronstein) (1994)에 의해 재검토되었다. 단리된 호중구에 대한 연구는, 과산화물 생성, 탈과립, 응집 및 유착에 대한 A2 수용체-중개 억제를 나타내고 있다 (Cronstein 등, 1983 및 1985; Burkey 및 Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz 등, 1988). A2b 수용체에 비해 A2a 수용체에 대해 선택성인 약제 (예, CGS21680)가 사용될 때, 억제 프로파일은 A2a 수용체 아형에 대한 작용과 일치하여 나타난다 (Dianzani 등, 1994). 아데노신 작용물질은 백혈구의 다른 부류들을 또한 하향-조절할 수도 있다 (Elliot 및 Leonard, 1989; Peachell 등, 1989). 전체 동물에 대한 연구는, 아데노신을 통해 중개되는 메토트렉세이트의 항-염증 효과 및 A2 수용체 활성화를 나타내고 있다 (Asako 등, 1993; Cronstein 등, 1993 및 1994). 아데노신 자체, 및 아데노신의 순환 수준을 높이는 화합물은 또한 생체내에서 항염증 효과를 나타낸다 (Green 등, 1991; Rosengren 등, 1995). 또한, (아데노신 데아미나제 결핍의 결과로서) 인간에서 순환 아데노신의 수준 증가는 면역억제를 일으킨다 (Hirschorn, 1993).

염증 질환의 치료를 위해 유용한 특정한 치환된 4'-카르복사미도 및 4'-티오아미도 아데노신 유도체는 국제 특허 출원 번호 WO94/17090, WO96/02553, WO96/02543 (글락소 그룹 (Glaxo group))에 기재되어 있다. 치매의 치료에서 유용한 치환된 4'-카르복사미도아데노신 유도체는 AU 8771946 (일본 훽스트 (Hoechst Japan))에 기재되어 있다. 위장관 운동성 장애의 치료를 위해 유용한 치환된 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체는 EP-A-423776 및 EP-A-423777 (Searle)에 기재되어 있다. 혈소판 응집 억제제로서 유용한 치환된 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체는 BE-768925 (다께다 (Takeda))에 기재되어 있다. 항-고혈압 제로서 유용하거나 기타 심혈관 활성을 갖는 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체 및 그의 4'-에스테르는 US 4663313, EP 139358 및 US 4767747 (와르너 람버트 (Warner Lambert)), US 4985409 (닛뽕 조끼(Nippn Zoki)) 및 US 5043325 (윗츠비 리서치(Whitby Research))에 기재되어 있다. 자기면역 질환의 치료에서 유용한 4-히드록시메틸아데노신 유도체는 US 5106837 (스크립스 리서치 인스티튜트 (Scripps Research Institute))에 기재되어 있다. 항-알레르기 제로서 유용한 4'-히드록시메틸아데노신 유도체는 US 4704381 (뵈링거 만하임 (Boehringer Mannheim))에 기재되어 있다. 심장 및 순환 질환의 치료에서

유용한 특정한 4'-테트라졸릴알킬 아데노신 유도체는 일반적으로 DT-A-2621470 (파르마-왈드호프 (Pharma-Waldhof))에 기재되어 있다. 심혈관 상태의 치료에서 유용한 기타 4'-카르복사미도아데노신 유도체는 US 5219840, GB 2203149 및 GB 2199036 (산도즈 (Sandoz)), WO 94/02497 (미국 보건성), US 4968697 및 EP 277917 (시바 가이기 (Ciba Geigy)), US 5424297 (버지니아 유니버시티) 및 EP 232813 (와르너 람버트)에 기재되어 있다. 2-위치에서 푸린 고리상의 치환이 결여된 기타 4'-카르복사미도아데노신 유도체는 DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 및 US 3966917 (아보트 랩스 (Abbott Labs)), DT 2034785 (뵈링거 만하임), JP 58174322 및 JP 58167599 (다나베 세이야꾸), WO 92/05177 및 US 5364862 (롱 쁠랑 로러 (Rhone-Poulenc Rorer)), EP 66918 (프록터 앤드 갬블 (Procter and Gamble)), WO 86/00310 (넬슨(Nelson)), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 및 WO 88/03148 (와르너 람버트) 및 US 5219839, WO 95/18817 및 WO 93/14102 (Lab UPSA)에 기재되어 있다. 2-위치에서 푸린 고리상의 치환이 결여된 4'-히드록시메틸아데노신 유도체는 WO95/11904 (플로리다 유니버시티)에 기재되어 있다. 아데노신 키나아제 억제제로서 유용한 4'-치환된 아데노신 유도체는 WO 94/18215 (겐시아 (Gensia))에 기재되어 있다. 기타 4'-할로메틸, 메틸, 티오알킬메틸 또는 알콕시메틸 아데노신 유도체는 EP 161128 및 EP 181129 (와르너 람버트) 및 US 3983104 (쉐링(Schering)에 기재되어 있다. 기타 4'-카르복사미도아데노신 유도체는 US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (윗츠비 리서치) 및 WO 95/02604 (미국 보건성)에 기재되어 있다.

항-감염 활성이 부족한 것으로 밝혀진 데옥시뉴클레오티드를 함유하는 특정한 테트라졸은 문헌 [Baker 등 (1974), Tetrahedron 30, 2939-2942]에 기재되어 있다. 혈소판 응집 억제제로서의 활성을 나타내는 아데노신 유도체를 함유하는 기타 테트라졸은 문헌 [Mester 및 Mester (1972), Pathologie-Biologie, 20 (Suppl), 11-14]에 기재되어 있다. 리보오스 유도체를 함유하는 특정한 니트릴이 문헌 [Schmidt 등 (1974), Liebigs.Ann.Chem. 1856-1863]에 기재되어 있다.

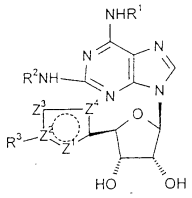
기타 공보들은 다음을 포함한다: 심근 및 뇌 허혈 및 간질의 치료를 위한 아데노신 유도체를 기재하고 있는 WO 98/16539 (노보 노르디스크(Novo Nordisk) A/S); 항고혈압, 심장보호, 항-허혈 및 항지방분해 특성을 가진 아데노신 유도체에 관한 WO 98/01426 (롱-쁠랑 로러 파머슈티칼 인코포레이티드); 및 4' 위치에서 비치환 옥사졸릴 또는 이속사졸릴에 의해 치환된 N,9-이치환 아데닌 유도체 및 인간에서 사이토킨과 관련된 질환의 치료를 위한 이러한 화합물의 용도를 기재하고 있는 WO 98/01459 (노보 노르디스크 A/S). WO 98/28319 (글락소 그룹 리미티드)는 이 출원의 가장 빠른 우선권 주장일 이후에 공고되었으며, 4'-치환된 테트라졸 2-(푸린-9-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올 유도체를 기재하고 있다.

본 발명자들은, 백혈구 보충 및 활성화를 억제하고 아데노신 2a 수용체의 작용물질인, 넓은 항-염증 특성을 가진 신규의 화합물 군을 밝혀내었다. 따라서, 화합물은 백혈구가 염증 부위에 연루되어진 질병에서 백혈구-유발 조직 손상으로부터의 보호를 제공한다는 점에서 잠재적인 치료적 잇점을 갖는다. 또한, 본 발명의 화합물은, 염증 질병의 치료에서 부작용 프로파일로 인해 용도가 상당히 제한된 코르티코스테로이드에 대한 더욱 안전한 대체물을 나타낼 수도 있다.

더욱 특별하게는, 본 발명의 화합물은, 인간 A3 수용체에서의 작용물질 활성이 일반적으로 결여되었다는 점에서 공지된 A2a-선택성 작용물질에 비해 개선된 프로파일을 나타낼 수도 있다. 이러한 프로파일은, A3 수용체가 백혈구 (예. 호산구) 및 기타 염증 세포 (예. 유방 세포)상에서 발견되고 이러한 수용체의 활성화가 전-염증 효과를 가질 수도 있기 때문에, 이로운 것으로 간주될 수 있다 (Kohno 등, 1996; Van Schaick 등, 1996). 천식에서 아데노신의 기관지수축제 효과는 아데노신 A3 수용체를 통해 중개될 수도 있는 것으로 간주된다 (Kohno 등, 1996).

따라서, 본 발명에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고:

(i) C_{3-8} 시클로알킬-;

(ii) 수소;

(iii) 아릴$_2$CHCH$_2$-;

(iv) C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬-;

(v) C_{1-8} 알킬-;

(vi) 아릴C_{1-6} 알킬-;

(vii) $R^4R^5N-C_{1-6}$ 알킬-;

(viii) C_{1-6} 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

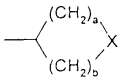
(ix) 아릴C_{1-5} 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

(x) 아릴 C_{1-5} 알킬-C(CH$_2$OH)$_2$-;

(xi) 하나 이상 (예를 들어 1, 2 또는 3)의 -(CH$_2$)$_p$R^6 기로 독립적으로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

(xii) H$_2$NC(="NH)NHC_{1-6} 알킬-;

(xiii) 하기 식의 기:

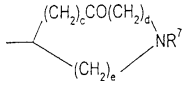


또는 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 존재하는 경우 양쪽 모두가 메틸로 치환되어진 기;

(xiv) -C_{1-6} 알킬-OH;

(xv) -C_{1-8} 할로알킬;

(xvi) 하기 식의 기:



(xvii) 아릴; 및

(xviii) -(CH$_2$)$_f$SO$_2$NH$_g$(C$_{1-4}$ 알킬-)$_{2-g}$ 또는 -(CH$_2$)$_f$SO$_2$NH$_g$(아릴C$_{1-4}$ 알킬-)$_{2-g}$ (여기에서, f는 2 또는 3이고, g는 0 내지 2의 정수이다);

Z^2는 C 또는 N을 나타내고;

Z^1, Z^3 및 Z^4는 Z^2 및 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로시클릭 방향족 고리를 형성하고;

R^3은 C$_{1-3}$ 알킬 또는 시클로프로필을 나타내고, Z^2가 C를 나타낸다면, R^3은 또한 CH$_2$OH를 나타낼 수도 있으며;

R^4 및 R^5은 독립적으로 수소, C$_{1-6}$ 알킬, 아릴, 아릴 C$_{1-6}$ 알킬-을 나타내거나, 또는 NR^4R^5이 함께 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-C$_{1-6}$ 알킬피페라지닐을 나타낼 수도 있으며;

R^6은 OH, NH$_2$, NHCOCH$_3$ 또는 할로겐을 나타내고;

R^7은 수소, C$_{1-6}$ 알킬, -C$_{1-6}$ 알킬아릴 또는 -COC$_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

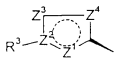
X는 NR^7, O, S, SO 또는 SO$_2$를 나타내고;

p는 0 또는 1을 나타내고;

a 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수를 나타내고, 단 a+b는 3 내지 5의 범위이며;

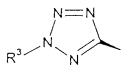
c, d 및 e는 독립적으로 0 내지 3의 정수를 나타내고, 단 c+d+e는 2 내지 3의 범위를 나타내며;

단, 하기 식:

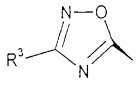


의 잔기는 하기 기들 중의 하나를 나타내지 않는다:

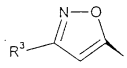
(a)



(b)



(c)



Z^1, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C, N, O 또는 S를 나타내고, C 및 N의 경우에 충분한 수의 수소 원자와 함께 방향족 특성을 가진 고리를 제공한다. Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 및 Z^5의 적어도 하나는 헤테로원자를 나타낸다. 바람직하게는, Z^1, Z^3 및 Z^4의 적어도 하나가 질소 원자를 나타낸다. 더욱 바람직하게는 Z^1, Z^3 및 Z^4의 적어도 하나가 질소 원자를 나타내고, 나머지의 적어도 하나는 C 또는 N을 나타낸다. 본 발명은 Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4의 2 또는 3개가 헤테로원자인 것을 선호한다.

C_{x-y} 알킬이라는 표시는, 직쇄 또는 분지쇄일 수도 있고 포화 또는 불포화일 수도 있는 x 내지 y개의 탄소 원자를 함유하는 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것을 말한다. 또한, 알콕시라는 표시도 유사하게 해석될 수 있다.

아릴이라는 표시는, 단일고리형 및 이고리형 탄소고리 방향족 고리 (예를 들어, 페닐, 나프틸) 및 헤테로시클릭 방향족 고리, 예를 들어 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 고리 (예를 들어, 피리디닐, 피리미디닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 퀴놀리닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴)을 포함하는 것이고, 이들은 모두 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 히드록시, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 아미노, SO_2NH_2 또는 $-CH_2OH$로 임의로 치환될 수도 있다.

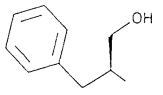
R^1 및 R^2에 대한 C_{3-8} 시클로알킬의 예는 단일고리형 알킬기 (예를 들어 시클로펜틸, 시클로헥실) 및 이고리형 알킬기 (예를 들어 엑소노르보른-2-일)를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 $(아릴)_2CHCH_2-$의 예는 Ph_2CHCH_2- 또는 하나 또는 두개의 페닐 잔기가 예를 들어 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환된 상기 기를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬-의 예는 에틸시클로헥실을 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 C_{1-8} 알킬의 예는 $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-CH(Et)_2$ 및 $CH_2="C(Me)CH_2CH_2-$를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 아릴C_{1-6} 알킬-의 예는, $-(CH_2)_2Ph$, $-CH_2Ph$, 또는 Ph가 할로겐 (예, 요오드), 아미노, 메톡시, 히드록시, $-CH_2OH$ 또는 SO_2NH_2로 (1 회 이상) 치환된 기; 아미노로 임의로 치환된 $-(CH_2)_2$피리디닐 (예. $-(CH_2)_2$피리딘-2-일); $(CH_2)_2$이미다졸릴 (예, 1H-이미다졸-4-일) 또는 이미다졸릴이 C_{1-6} 알킬 (특히 메틸)로 N-치환된 이러한 기를 포함한다. R^1 및 R^2에 대한 $R^4R^5N-C_{1-6}$ 알킬의 예는 에틸-피페리딘-1-일, 에틸-피롤리딘-1-일, 에틸-모르폴린-1-일, $-(CH_2)_2NH$(피리딘-2-일) 및 $-(CH_2)_2NH_2$를 포함한다. R^1 및 R^2에 대한 C_{1-6} 알킬-$CH(CH_2OH)$의 예는 $Me_2CHCH(CH_2OH)-$를 포함한다. R^1 및 R^2에 대한 아릴C_{1-5} 알킬-$CH(CH_2OH)$의 예는 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$, 특히 하기 식의 기를 포함한다:

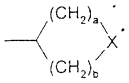


R^1 및 R^2에 대한 아릴C_{1-5} 알킬-$C(CH_2OH)_2-$의 예는 $PhCH_2C(CH_2OH)_2-$를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대해 하나 이상의 $-(CH_2)_pR^6$기 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 이러한 기)로 독립적으로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬의 예는 2-히드록시-시클로펜틸 및 4-아미노시클로헥실 (특히 트랜스-4-아미노-시클로헥실)을 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 $H_2NC(="NH)NHC_{1-6}$ 알킬의 예는 $H_2NC(="NH)NH(CH_2)_2-$를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 하기 식:

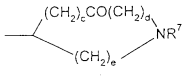


의 기의 예는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 테트라히드로-1,1-디옥사이드 티오펜-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일 및 1,1-디옥소-헥사히드로-1.λ.6-티오피란-4-일, 또는 고리 질소가 C_{1-6} 알킬 (예, 메틸), C_{1-6} 알킬아실 (예, 아세틸), 아릴C_{1-6} 알킬- (예, 벤질)로 치환된 유도체를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 $-C_{1-6}$ 알킬-OH기의 예는 $-CH_2CH_2OH$ 및 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 C_{1-8} 할로알킬의 예는 $-CH_2CH_2Cl$ 및 $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 하기 화학식:



의 기의 예는 2-옥소피롤리딘-4-일, 2-옥소피롤리딘-3-일 또는 고리 질소가 C_{1-6} 알킬 (예. 메틸) 또는 벤질로 치환된 유도체를 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 아릴의 예는 할로겐 (예. 불소, 특히 4-불소)로 임의로 치환된 페닐을 포함한다.

R^1 및 R^2에 대한 $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ 알킬$)_{2-g}$ 기의 예는 $-(CH_2)_2SO_2NHMe$이고, R^1 및 R^2에 대한 $-(CH_2)_fSO_2NH_g$(아릴C_{1-4} 알킬$)_{2-g}$ 기의 예는 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$이다.

R^7에 대한 C_{1-6} 알킬의 예는 메틸이고, R^7에 대한 C_{1-6} 알킬아릴의 예는 벤질이며, R^7에 대한 $-COC_{1-6}$ 알킬의 예는 아세틸이다.

본 발명은 R^1 및 R^2기 모두 수소를 나타내지 않는 것을 선호한다.

본 발명은 R^1이 아릴$_2CHCH_2-$, C_{1-8} 알킬-, 수소 또는 아릴 C_{1-6} 알킬-을 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 R^2가 $-CH(CH_2OH)C_{1-3}$ 알킬, 4-아미노시클로헥실, 피롤리디닐 또는 아릴CH_2CH_2-, 특히 아릴이 (1-C_{1-3} 알킬-1H-이미다조일-4-일)을 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 R^3가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필 또는 CH_2OH (Z^2가 C를 나타낼 때), 특히 메틸, 에틸 또는 시클로프로필, 특히 에틸을 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 R^4 및 R^5가 독립적으로 수소 또는 아릴을 나타내거나 또는 NR^4R^5이 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 아제피틸, 피페라지닐 또는 N-메틸피페라지닐을 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 p가 0을 나타내는 것을 선호한다. 본 발명은 R^6가 OH 또는 NH_2를 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 a가 2를 나타내고 b가 1 또는 2를 나타내는 것을 선호한다. 본 발명은 X가 NR^7(예, NH), O, S 또는 SO_2, 특히 O, S 또는 NH를 나타내는 것을 선호한다.

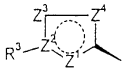
본 발명은 c가 0을 나타내고, d가 1을 나타내고 e가 1을 나타내거나, 또는 d가 0을 나타내고 e가 2를 나타내는 것을 선호한다. 본 발명은 R^7이 수소를 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 R^1이 Ph_2CHCH_2-, 수소 또는 $CH(Et)_2$, 특히 Ph_2CHCH_2-를나타내는 것을 특히 선호한다.

본 발명은 R^2가 에틸-피페리딘-1-일, $PhCH_2CH(CH_2OH)$-, -$CH(CH_2OH)(CH(CH_3)_2)$, 트랜스-4-아미노-시클로헥실, 2-(1-메틸-1H-이미다조일-4-일) CH_2CH_2-, 에틸-모르폴린-1-일, 피롤리딘-3-일, 에틸-피리딘-2-일, $H_2NC(="NH)NH(CH_2)_2$-, 시클로펜틸 또는 에틸시클로헥실을 나타내는 것을 특히 선호한다.

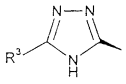
본 발명은 Z^2가 C를 나타내는 것을 선호한다. 본 발명은 Z^4가 N을 나타내는 것을 선호한다.

본 발명은 하기 식:

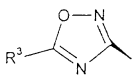


의 잔기가 하기 기들 중의 하나를 나타내는 것을 선호한다:

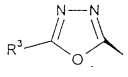
(i)



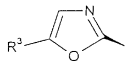
(ii)



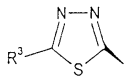
(iii)



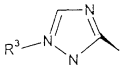
(iv)



(v)



(vi)

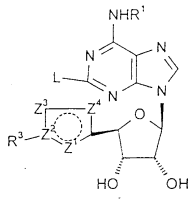


상기 기들은 이하에서 (i)="트리아졸릴;" (ii)="4'-1,2,4" 옥사디아졸릴; (iii)="4'-1,3,4" 옥사디아졸릴; (iv)="1,3" 옥사졸릴; (v) ="1,3,4" 티아디아졸릴; 및 (vi)="N-알킬" 트리아졸릴로서 언급될 수도 있다. (i) 트리아졸릴, (ii) 4'-1,2,4 옥사디아졸릴, (iii) 4'-1,3,4 옥사디아졸릴 및 (vi) N-알킬 트리아졸릴으로서 표시된 상기 기들이 바람직하다. (i) 트리아졸릴로서 표시된 상기 기가 가장 바람직하다.

화학식 I의 표시는 절대 입체화학을 나타낸다. 측쇄가 키랄 중심을 함유할 때, 본 발명은 거울상이성질체 (라세미 혼합물 포함) 및 부분입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 각각의 거울상이성질체까지 미친다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물을 정제된 단일 거울상이성질체의 형태로 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 화학식 R^2NH_2의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

화학식 II



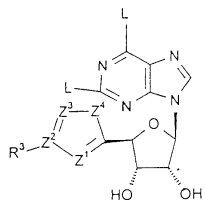
[상기 식에서, L은 이탈기, 예를 들어 할로겐, 특히 염소를 나타낸다]

상기 반응은 일반적으로 DMSO와 같은 불활성 용매의 존재하에서 반응물들을 50 150 ℃의 온도로 가열하는 것을 포함한다. 화학식 II의 화합물은 2개의 히드록실기가 예를 들어 아세토나이드 또는 아세틸기로 보호된 형태로 사용될 수도 있다. 화학식 R^2NH_2의 화합물은 공지되어 있거나 그 자체로 공지된 통상의 방법에 의해 제조될 수도 있다.

이러한 첫번째 방법은 1,3 옥사졸릴 및 N-치환된 트리아졸릴 화합물을 제조하기 위해 특히 적절하다.

화학식 II의 화합물 또는 그의 보호된 유도체는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 화학식 R^1NH_2의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수도 있다:

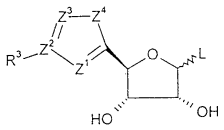
화학식 III



이 반응은 바람직하게는 아민 염기와 같은 염기 (예를 들어 알콜 (예. 이소프로판올)과 같은 용매중의 디이소프로필 에틸아민)의 존재하에 승온 (예, 50 ℃)에서 수행된다.

화학식 III의 화합물 및 그의 보호 유도체는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 2,6-디클로로푸린과 반응시킴으로써 제조될 수도 있다:

화학식 IV

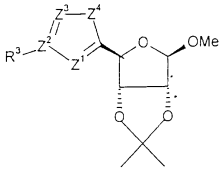


[상기 식에서, L은 이탈기를 나타낸다]

본 발명은 리보오스 2- 및 3-히드록실 기가 예를 들어 아세틸로 보호된 화학식 IV의 화합물을 사용하는 것을 선호한다. 이탈기 L은 OH를 나타낼 수도 있으나, C_{1-6} 알콕시 (예, 메톡시 또는 에톡시) 또는 에스테르 잔기 (예, 아세틸옥시 또는 벤조일옥시) 또는 할로겐을 나타내는 것이 바람직하다. 바람직한 기 L은 아세틸옥시이다. 반응물들을 루이스산 (예, TMSOTf) 및 DBU의 존재하에 MeCN과 같은 불활성 용매중에서 조합함으로써 반응을 수행할 수도 있다.

화학식 IV의 화합물 또는 그의 보호된 유도체는 하기 화학식 V의 화합물을 물중에서 트리플루오로아세트산으로 처리한 다음, 피리딘, DMAP, Et_3N, DCM 또는 이들의 조합과 같은 용매중에서 아세트 안히드라이드로 처리함으로써, 화학식 V의 화합물로부터 제조될 수도 있다:

화학식 V

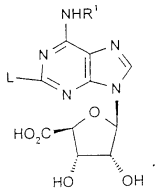


L이 할로겐을 나타내는 화학식 IV의 화합물은 상응하는 1'-알콜 또는 아세테이트와 같은 1'-에스테르로부터 제조될 수도 있다. 반응은 일반적으로 무수 HCl 또는 HBr과의 처리시에 일어나게 된다. 1'-요오드화물은 트리메틸실릴요오다이드와의 처리시에 직접 제조될 수 있으며, 1'-플루오르화물은 DAST와의 처리시에 제조될 수도 있다. 예를 들어 디에틸에테르, DCM, THF 또는 CCl_4과 같은 불활성 용매가 일반적으로 적절하다.

화학식 V의 화합물은 PCT 출원 번호 PCT/EP97/07197의 반응식 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 D-리보오스로부터 제조될 수도 있으며, 여기에서 헤테로시클릭 고리 형성은 그 자체로 공지된 통상의 방법에 의해 달성된다.

본 발명은 또한, 하기 화학식 VI의 화합물을 자체로 공지된 통상적인 헤테로시클릭 고리 형성 방법을 사용하여 적절한 헤테로시클릭 고리 (Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4를 포함)를 형성할 수 있는 시약과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 II의 화합물의 두번째 제조 방법을 제공한다:

화학식 VI



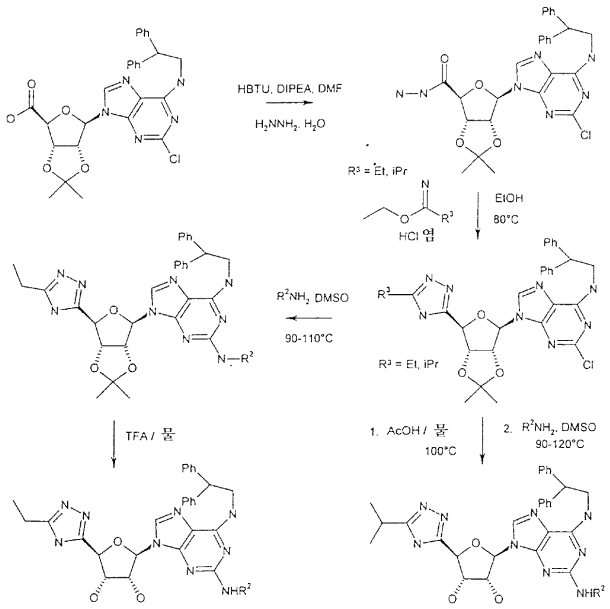
R^1이 Ph_2CHCH_2를 나타내고, L이 염소를 나타내는 화학식 VI의 화합물은 공지되어 있으며, PCT 특허 출원 제 WO94/17090호의 제법 4에 기재되어 있다. 화학식 VI의 다른 화합물들은 유사하거나 통상적인 방법에 의해 제조될 수도 있다.

이 두번째 방법은 트리아졸릴, 4'-1,2,4 옥사디아졸릴, 4'-1,3,4 옥사디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴 화합물을 제조하기 위해 적절하다.

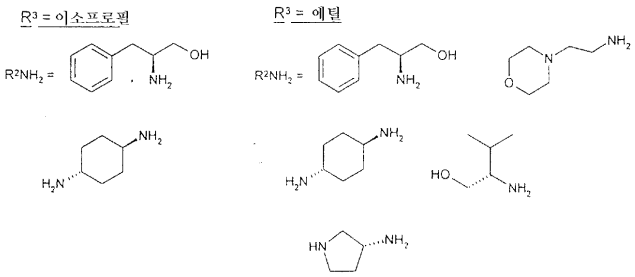
5-원 헤테로시클릭 방향족 고리가 상기 기재된 것과 같은 기 (i) (vi)의 하나인 화학식 I의 화합물에 대한 바람직한 경로를 이하에 나타낸다. 반응식에 나타낸 R^1 및 R^3 측쇄는 설명을 위한 것이다.

(i) 트리아졸릴

하기 반응식이 제공된다:

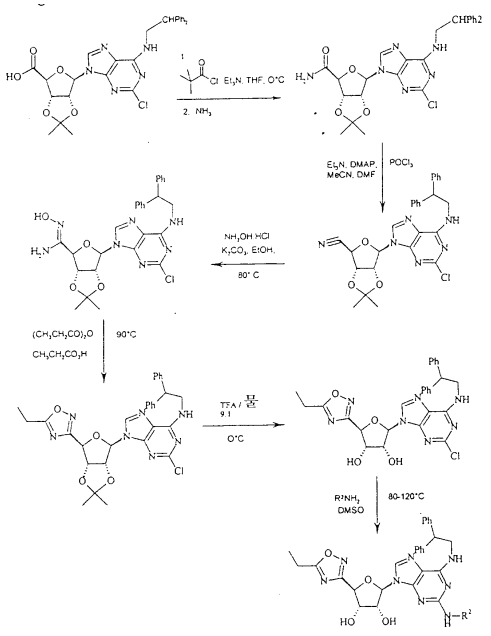


상기 반응식은 하기 경우에 특히 적절하다:

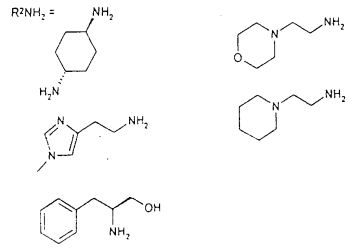


(ii) 4'-1,2,4 옥사디아졸릴

하기 반응식이 제공된다:

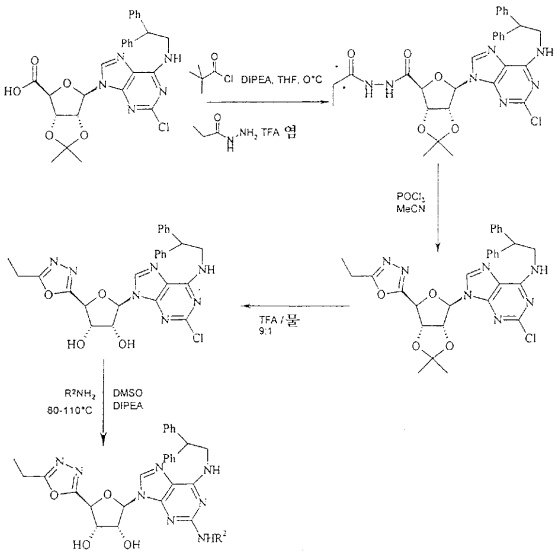


상기 반응식은 하기 경우에 특히 적절하다:

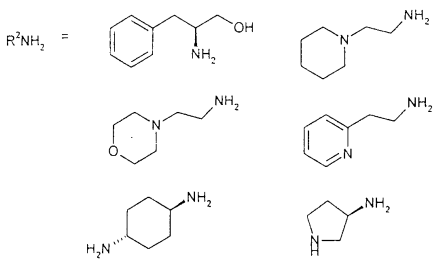


(iii) 4'-1,3,4 옥사디아졸릴

하기 반응식이 제공된다:

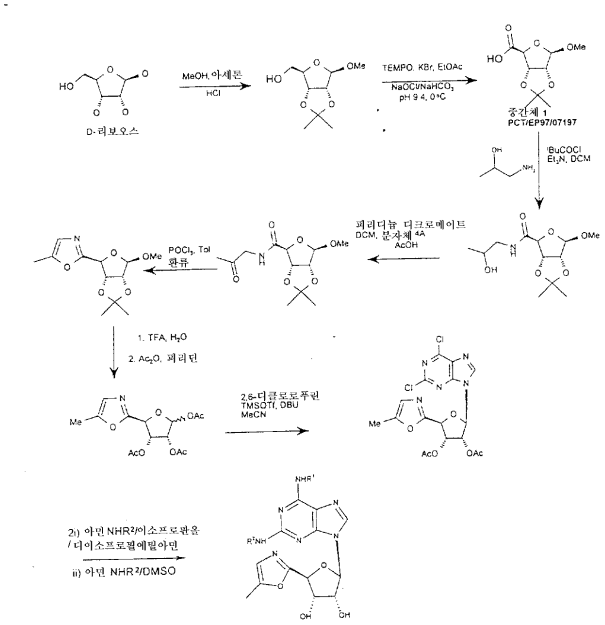


상기 반응식은 하기 경우에 특히 적절하다:

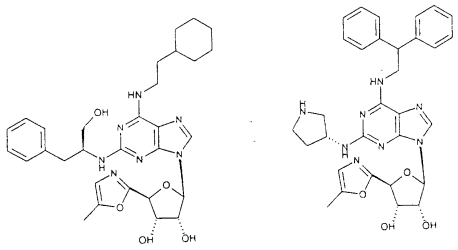


(iv) 1,3 옥사졸릴

하기 반응식이 제공된다:

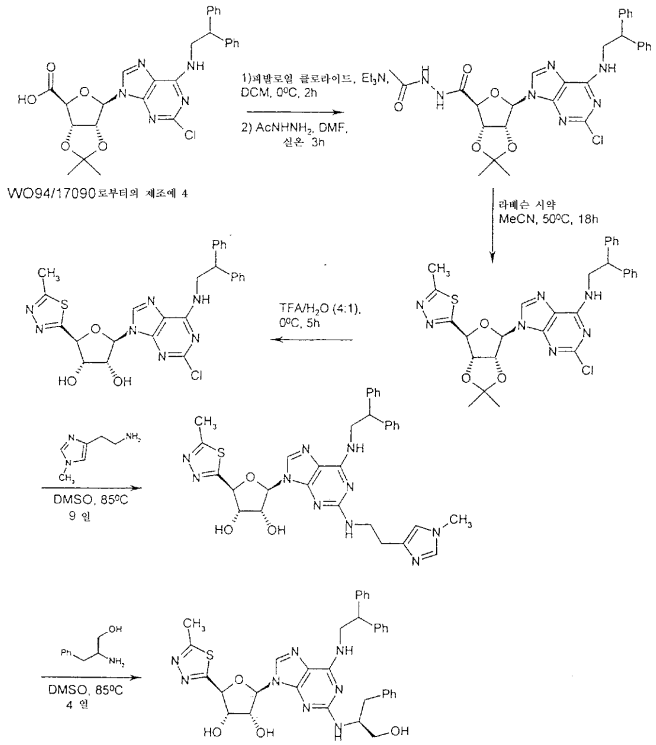


상기 반응식은 하기 화합물들을 제조하기 위해 특히 적절하다:



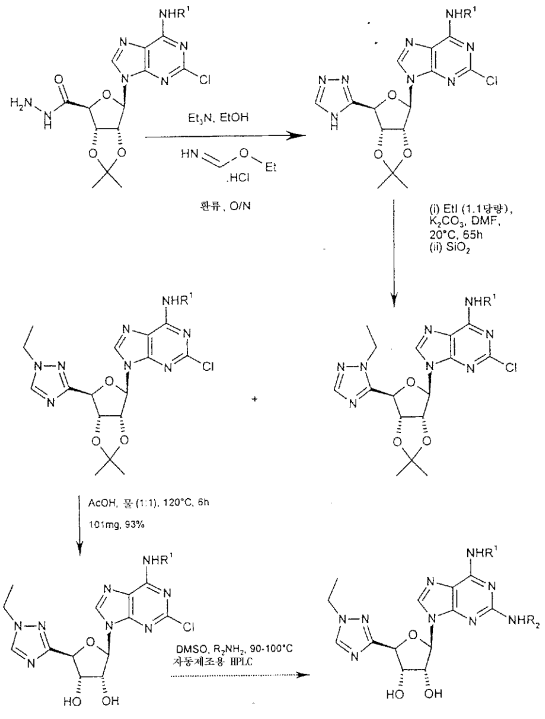
(v) 1,3,4 티아디아졸릴

하기 반응식이 제공된다:

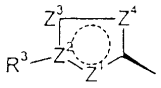


(vi) N-치환된 트리아졸릴

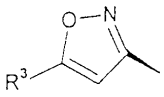
하기 반응식이 제공된다:



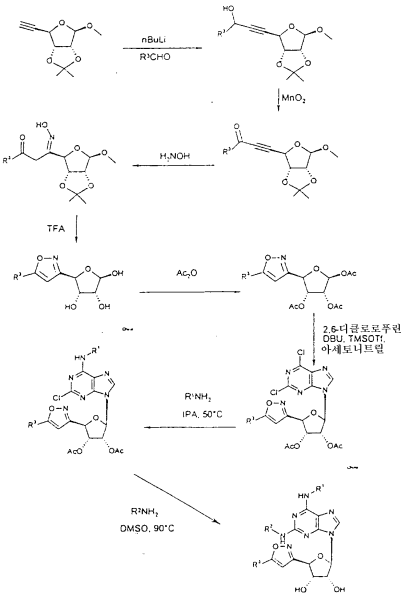
본 발명은 또한, 하기 식:



의 잔기가 하기 식:



의 치환된 역 이속사졸 잔기를 나타내는 화합물을 제조하기 위한, 다음과 같은 추가의 일례의 반응식을 제공한다:



보호 기의 예 및 그의 제거를 위한 수단은 문헌 [T W Greene " Protective Groups in Organic Synthesis" (J Wiley and Sons, 1991)]에서 찾아볼 수 있다. 적절한 히드록실 보호기는, 가수분해에 의해 제거될 수도 있는 알킬 (예, 메틸), 아세탈 (예, 아세토나이드) 및 아실 (예, 아세틸 또는 벤조일), 및 촉매적 가수소분해에 의해 제거될 수도 있는 아릴알킬 (예, 벤질)을 포함한다. 적절한 아민 보호기는 적절한 경우 가수분해 또는 가수소분해에 의해 제거될 수도 있는 술포닐 (예, 토실), 아실 (예, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐) 및 아릴알킬 (예, 벤질)을 포함한다.

화학식 I의 화합물의 적절한 염은, 무기 또는 유기 산으로부터 유도된 산 부가염과 같은 생리학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 숙시네이트, 락테이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 1-히드록시-2-나프토에이트, 메탄술포네이트, 및 적절하다면 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 염과 같은 무기 염기 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 다른 염들은, 생리학적으로 허용될 수 없지만 화학식 I의 화합물 및 그의 생리학적으로 허용가능한 염의 제조에서 유용할 수도 있는 염을 포함한다. 이러한 염의 예는 트리플루오로아세테이트 및 포르메이트를 포함한다.

화학식 I의 화합물의 적절한 용매화물의 예는 수화물을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 화학식 I의 자유-염기를 적절한 산으로 처리함으로써 수득될 수도 있다.

백혈구 기능을 억제하기 위한 화학식 I의 화합물의 잠재력은, 예를 들어 N-포르밀메티오닐-류실-페닐알라닌 (fMLP)와 같은 화학주성인자로 자극된 호중구로부터 과산화물 (O_2^-) 발생을 억제하는 능력에 의해 증명될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은, 염증 부위에 백혈구가 연루된 질병에서, 백혈구에 의해 유발된 조직 손상으로부터의 보호를 제공한다는 잠재적인 치료적 잇점을 갖는다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유리한 항-염증 효과를 갖는 질병 상태의 예는, 성인 호흡 곤란증 (ARDS), 기관지염 (만성 기관지염 포함), 낭포성 섬유증, 천식 (알레르기항원-유발 천식 반응 포함), 폐기종, 비염 및 패혈 쇼크와 같은 호흡관의 질병을 포함한다. 다른 관련된 질병 상태는 염증성 장배변 질병 (예, 크론스 (Crohn's)병 또는 궤양성 대장염), 헬리코박터-파일로리 (Helicobacter-pylori) 유발 위염 및 방사선 노출 또는 알레르기항원 노출에 대한 속발성의 장관 염증 질병, 및 비-스테로이드성 항염증 약물-유발 위장장애와 같은 위장관의 질병을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 건선, 알레르기성 피부병 및 과민증 반응과 같은 피부병, 및 예를 들어 알쯔하이머 병 및 다발성 경화증과 같은 염증 성분을 가진 중추 신경계의 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유리한 효과를 갖는 질병 상태의 예는 말초 혈관 질병, 후-허혈성 재관류 손상 및 특발성 과호산구증가증과 같은 심장 질환을 포함한다.

백혈구 기능을 억제하는 본 발명의 화합물은 면역억제제로서 유용할 수도 있고, 따라서 류마토이드 관절염 및 당뇨병과 같은 자기-면역 질병의 치료에서 용도를 갖는다.

본 발명의 화합물은 또한 전이를 억제하기 위해 유용할 수도 있다.

본 명세서에서 치료라는 표현은 확립된 질병 상태의 치료 뿐만 아니라 예방까지 미치는 것임을 당업자라면 이해할 것이다.

상기 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 인간 또는 수의학 의약으로서, 특히 항-염증제로서 유용하다.

따라서, 본 발명의 추가의 측면으로서, 인간 또는 수의학 의학에서, 특히 백혈구-유발 조직 손상에 민감한 염증 상태를 가진 환자의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물이 제공된다.

본 발명의 또다른 측면에 따르면, 백혈구-유발 조직 손상에 민감한 염증 상태를 가진 환자의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

본 발명의 추가의 또는 대안적인 측면에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 유효량을 인간 또는 동물 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 백혈구-유발 조직 손상에 민감한 염증 상태를 가진 인간 또는 동물 환자의 치료 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 편리한 방식으로 투여하기 위해 제형될 수도 있으며, 따라서 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물을 원한다면 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는, 항-염증 치료법에서 사용하기 위한 제약학적 조성물을 본 발명의 범위에 포함한다.

또한, 성분들을 혼합하는 것을 포함하는 제약학적 제제의 제조 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 예를들면 경구, 협측, 비경구, 국소 또는 직장 투여하기 위해, 바람직하게는 비경구 또는 국소 (예, 에어로졸에 의해) 투여하기 위해 제형될 수도 있다.

경구 투여를 위한 정제 및 캡슐은 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 예를 들어 시럽, 아라비아고무, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 전분의 점질물, 셀룰로스 또는 폴리비닐 피롤리돈; 충진제, 예를 들어 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 당, 옥수수 전분, 인산칼슘 또는 소르비톨; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를 들어 감자 전분, 크로스카멜로스 나트륨 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 또는 습윤제, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트를 함유할 수도 있다. 정제는 당 기술분야에 공지된 방법에 따라 코팅될 수도 있다. 경구 액체 제제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수도 있거나, 또는 사용전에 물 또는 기타 적절한 부형제로 구성하기 위한 건조 제품으로서 존재할 수도 있다. 이러한 액체 제제는 통상의 첨가제, 예컨대 현탁제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소첨가된 식용 지방; 유화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노-올레에이트 또는 아라비아고무; 비-수성 부형제 (식용유를 포함할 수도 있음), 예를 들어 아몬드유, 분획화된 코코넛유, 오일 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜; 또는 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산을 함유할 수도 있다. 제제는 또한 적절한 경우 완충제 염, 향료, 착색제 및(또는) 감미제 (예, 만니톨)를 함유할 수도 있다.

협측 투여를 위하여, 조성물은 통상의 방식으로 제형된 정제 또는 함당정제의 형태를 취할 수도 있다.

화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기재를 함유하는 좌약으로서 제형될 수도 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 환괴 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형될 수도 있으며, 예를 들어 앰풀, 바이알, 소 용량 주입 또는 미리-충진된 주사기와 같은 단위 투여 형태로, 또는 보존제가 첨가된 다중-투여 용기에 존재할 수도 있다. 조성물은 수성 또는 비-수성 부형제중의 용액, 현탁액 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수도 있으며, 산화방지제, 완충제, 항균제 및(또는) 긴장성 조절제와 같은 제형화 제를 함유할 수도 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적절한 부형제, 예를 들어 살균된 발열인자-비함유 물로 구성하기 위한 분말 형태일 수도 있다. 건조 고형물 형태는 멸균 분말을 각각의 멸균 용기내에 무균적으로 충진함으로써, 또는 멸균 용액을 각각의 용기내에 무균적으로 충진하고 동결-건조함으로써 제조될 수도 있다.

본 명세서에서 사용된 국소 투여란, 통기법 및 흡입법에 의한 투여를 포함한다. 국소 투여를 위한 여러 유형의 조제의 예는, 연고, 크림, 로션, 분말, 질좌제, 스프레이, 에어로졸, 캡슐 또는 흡입기 또는 가스주입기내에서 사용하기 위한 카트리지, 분무요법을 위한 용액 또는 점적제 (예, 점안제 또는 점비제)를 포함한다.

연고 및 크림은 예를 들어 적절한 증점제 및(또는) 겔화제 및(또는) 용매의 첨가에 의해 수성 또는 유성 기재를 사용하여 제형될 수 있다. 적절한 기재는 예를 들어 물 및(또는) 오일, 예컨대 액체 파라핀, 또는 낙화생유 또는 피마자유와 같은 식물성유, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 용매를 포함할 수도 있다. 사용될 수 있는 증점제는 연질 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정성 왁스 및 밀랍을 포함한다.

로션은 수성 또는 유성 기재를 사용하여 제형될 수도 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제 또는 증점제를 함유하게 된다.

외용을 위한 분말은 적절한 분말 기재, 예를 들어 탈크, 락토스 또는 전분을 이용하여 형성될 수도 있다. 하나 이상의 분산제, 가용화제 또는 현탁제를 포함하는 수성 또는 비-수성 기재를 사용하여 점적제를 제형할 수도 있다.

스프레이 조성물은 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 사용하여, 수성 용액 또는 현탁액으로서 또는 가압 통으로부터 공급되는 에어로졸로서 제형될 수도 있다.

비내 스프레이는 증점제, 완충제 염, 또는 pH를 조절하기 위한 산 또는 알칼리, 등장성 조절제 또는 산화방지제와 같은 약제의 첨가에 의해 수성 또는 비-수성 부형제를 사용하여 제형될 수 있다.

흡입기 또는 가스주입기에서 사용하기 위하여, 본 발명의 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 기재의 분말 혼합물을 함유하는, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지, 또는 예를 들어 적층 알루미늄 호일의 발포를 제형할 수도 있다.

분무요법에 의한 흡입용 용액은 산 또는 알칼리, 완충제 염, 등장성 조절제 또는 항균제와 같은 시약의 첨가에 의해 수성 부형제를 사용하여 제형될 수도 있다. 이들은 여과 또는 오토클레이브내에서의 가열에 의해 살균될 수도 있거나, 또는 비-멸균 제품으로서 존재할 수도 있다.

본 발명에 따른 제약학적 조성물은 또한 다른 치료제, 예를 들어 항-염증제 (예컨대 코르티코스테로이드 (예. 플루티카존 프로피오네이트, 베클로메타존 디프로피오네이트, 모메타존 푸로에이트, 트리암시놀론 아세토나이드 또는 부데소나이드) 또는 NSAIDs (예, 소듐 크로모글리케이트) 또는 베타 아드레날린성 약제 (예, 살메테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 페노테롤 또는 테르부탈린 및 그의 염) 또는 항감염성 약제 (예, 항생제, 항바이러스제)와 조합하여 사용될 수도 있다.

따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물과 함께 다른 치료적 활성제, 예를 들어 코르티코스테로이드 또는 NSAID와 같은 항염증제를 포함하는 조합을 제공한다.

상기 언급된 조합은 제약학적 제형의 형태로 사용하기 위해 편리하게 존재할 수도 있으며, 따라서 제약학적으로 허용가능한 그의 담체와 함께 상기 정의된 조합을 포함하는 제약학적 제형이 본 발명의 추가의 측면을 나타낸다.

이러한 조합의 각각의 성분들은 별개의 또는 조합된 제약학적 제형으로 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 공지된 치료제의 적절한 투여량은 당업자에 의해 쉽게 판단될 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들어 0.01 내지 500 mg/kg 체중; 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg 체중의 양으로 1 일 1 내지 4회로 편리하게 투여될 수도 있다. 물론, 정확한 투여량은 환자의 연령 및 상태와 선택된 특정한 투여 경로에 의존된다.

여기에 기재된 특정한 중간체 화합물은 신규한 것이고, 이들은 또한 본 발명의 한가지 측면으로서 제공된다.

본 발명의 화합물은, 공지된 유사한 화합물에 비하여, 더욱 효능이 좋고, 높은 선택성을 나타내며, 부작용이 적고, 작용 지속 시간이 길고, 바람직한 경로에 의한 생체이용성이 높으며, 흡입에 의해 투여될 때 낮은 전신 활성을 나타내거나, 또는 기타 더욱 바람직한 특성을 가질 수 있다는 점에서 장점을 갖는다.

특히, 본 발명의 화합물은, 종래 공지된 화합물에 비하여, 다른 아데노신 수용체 아형 (특히 A1 및 A3 수용체 아형)보다도 아데노신 2a 수용체 아형에 대해 더욱 높은 선택성을 나타낼 수도 있다는 장점을 갖는다.

본 발명의 화합물을 하기 선별법에 따라시험관내및생체내생물활적 활성에 대해 시험하였다:

(1) 아데노신 2a, 아데노신 1 및 아데노신 3 수용체 아형에 대한 작용물질 활성

문헌 (Castanon and Spevak, 1994)에 기재된 것을 근거로 한 방법에 따라, 관련된 인간 아데노신 수용체의 유전자로 형질이입된 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 사용하여 기타 인간 아데노신 수용체에 대한 화합물의 작용물질 활성을 결정하였다. 또한, 분비된 태반 알칼리성 포스파타제 (SPAP)의 유전자를 촉진하는 시클릭 AMP 반응 요소를 사용하여 CHO 세포를 형질이입시켰다 (Wood, 1995). SPAP의 수준 변화에 의해 반영되는 바와 같이, cAMP (A2a)의 기본 수준에 대한 효과 또는 포르스콜린-증강된 cAMP (A1 및 A3)에 대한 효과에 의해 시험 화합물의 효과를 결정하였다. 이어서, 화합물의 EC_{50} 값을, 비-선택성 작용물질 N-에틸 카르복사미드 아데노신 (NECA)의 값에 대한 비율로서 결정하였다.

참고문헌:

Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), Gastroenterology 104, pp.31-37;

Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern JR, Winterle JS, (1986), J.Med.Chem. 29, pp 2174-2183;

Burkey TH, Webster, RO, (1993), Boichem. Biophys Acta 1175, pp.312-318;

Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys Res. Commun. 198, pp 626-631;

Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), Trans. Assoc. Am. Physicians 96, pp 384-91;

Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), Ann N.Y.Acad.Sci. 451, pp.291-301;

Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), J.Clin.Invest. 92, pp2675-82;

Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv.Exp.Med.Biol., 370, pp411-6;

Cronstein BN, (1994), J.Appl.Physiol. 76, pp5-13;

Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur.J.Pharmacol 263, pp223-226;

Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, pp 94-98;

Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), Cancer Research, 38, pp1291-1295;

Green PG, Basbaum Al, Helms C, Levine JD, (1991), Proc.Natl.Acad Sci. 88, pp 4162-4165;

Hirschorn R, (1993), Pediatr. Res 33, pp S35-41;

Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiba M; Jacobson KA. (1996). Blood 88 p3569-3574;

Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), Biochem Pharmacol 38, pp 1717-1725;

Richter J, (1992), J.Leukocyte Biol., 51, pp.270-275;

Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), J.Immunol. 154, pp 5444-5451;

Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am.Rev.Respir.Dis. 145, A40;

Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), Blood 72, pp29-33;

Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) Eur J Pharmacol 308 p311-314;

Wood KV. (1995) Curr Opinion Biotechnology 6 p50-58

이하 명세서 및 청구의 범위에 걸쳐, 다른 내용을 필요로 하지 않는 한, 용어 " 포함한다" 및 " 포함하는" 과 같은 변형은, 임의의 다른 정수 또는 정수들의 단계 또는 군 또는 단계들을 배제하는 것이 아니라, 언급된 정수 또는 정수들의 단계 또는 군을 포함하는 것을 함축하는 것으로 이해된다.

본 발명은 이하 실시예에 의해 예증된다.

실시예

일반적 실험 세목

생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하는 경우, " 플래시 실리카" 란, 5 p.s.i. 이하로 가해진 질소 압력에 의해 컬럼 용출이 가속화되는, 0.040 내지 0.063 mm 메쉬 (예. 머어크 아트 9385)의 크로마토그래피를 위한 실리카 겔을 일컫는 것이다. 얇은 층 크로마토그래피 (TLC)를 사용하는 경우에, 이것은 다른 지시가 없는 한 UV 광을 사용하여 가시화되는 5 × 10 cm 실리카 겔 60 F_{254} 플레이트 (예, 머어크 아트 5719)를 사용하는 실리카 겔 TLC를 일컫는 것이다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하는 경우에, 이것은 다른 지시가 없는 한 물 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유) 및 그들의 트리플루오로아세테이트 염으로서 단리된 화합물중에서 아세토니트릴의 구배 (0.1 % 트리플루오로아세트산 함유)로 용출되는, C18-역상 컬럼 (1" 다이나맥스)상에서 수행되었다.

표준 자동화 제조용 HPLC 컬럼, 조건 & 용출제

(i) 물중의 0.1 % 포름산 및 (ii) 아세토니트릴중의 0.05 % 포름산으로 구성된 용매의 혼합물로 용출되는 슈펠코 (Supelco) ABZ + 5 ㎛ 100 mm ×22 mm i.d. 컬럼을 사용하여 자동화 제조용 고 성능 액체 크로마토그래피 (자동 제조용 HPLC)를 수행하였으며, 용출제는 용매 혼합물중의 (ii)의 퍼센트로서 표현되고 1 분당 4ml의 유량으로 용출된다. 다른 언급이 없는 한, 용출제는 20 분에 걸쳐 5 95 %의 구배로서 사용되었다.

LC/MS 시스템

사용된 액체 크로마토그래피 질량 분광법 (LC/MS) 시스템:

LC/MS 시스템 A - 용매: A - 0.1 % v/v 포름산 + 물중의 0.077 % w/v 암모늄 아세테이트, 및 B - 95:5 아세토니트릴:물 + 0.05 % v/v 포름산으로 용출되는 A 슈펠코 ABZ+, 3.3 cm ×4.6 mm i.d. 컬럼. 하기 구배 프로토콜이 사용되었다: 0.7 분동안 100 % A ; 3.5 분에 걸쳐 A+B 혼합물, 구배 프로파일 0 100 % B; 3.5 분동안 100 % B 로 유지; 0.3 분에 걸쳐 0 % B로 복귀. 포지티브 및 네가티브 전기분무 이온화가 사용되었다.

LC/MS 시스템 B - 용매: A - 0.1 % v/v 포름산 + 물중의 0.077 % w/v 암모늄 아세테이트, 및 B - 95:5 아세토니트릴:물 + 0.05 % v/v 포름산으로 용출되는 A 슈펠코 ABZ+, 5 cm ×2.1 mm i.d. 컬럼. 하기 구배 프로토콜이 사용되었다: 3.5 분동안 0 100 % B ; 1.50 분동안 100 % B 로 유지; 0.50 분에 걸쳐 0 % B로 복귀. 포지티브 및 네가티브 전기분무 이온화가 사용되었다.

LC/MS 시스템 C - 용매: A - 0.1 % v/v 포름산 + 물중의 10 밀리몰 암모늄 아세테이트, 및 B - 95:5 아세토니트릴:물 + 0.05 % v/v 포름산으로 용출되는 A 슈펠코 ABZ+, 3.3 cm ×4.6 mm i.d. 컬럼. 하기 구배 프로토콜이 사용되었다: 0.7 분동안 100 % A ; 3.7 분에 걸쳐 A+B 혼합물, 구배 프로파일 0 100 % B; 0.9 분동안 100 % B 로 유지; 0.2 분에 걸쳐 0 % B로 복귀. 포지티브 및 네가티브 전기분무 이온화가 사용되었다.

중간체 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d] [1,3]디옥솔-4-카르복실산 (2-히드록시-프로필)-아미드

트리메틸아세틸 클로라이드 (4.9 ml, 39.8 밀리몰)를, [PCT 출원 번호 PCT/EP97/07197의 중간체 1] (8.69 g, 39.8 밀리몰) 및 디클로로메탄 (120 ml)중의 트리에틸아민 (6.1 ml, 43.8 밀리몰)의 빙/수 욕중의 냉각 용액에 질소하에 교반하면서 적가하였다. 45 분후에, 이소프로판올아민 (3.7 ml, 77.8 밀리몰)을 첨가하고 20 ℃로 가온하여 방치하고 20 시간동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액 (100 ml)을 첨가하고, 수성 혼합물을 추가의 디클로로메탄 (3 ×100 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (60 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 용매를 제거하여, 담황색 고무로서의 표제 화합물을 수득하였다 (11.8 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) Rf ="0.30"

중간체 2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d] [1,3]디옥솔-4-카르복실산 (2-옥소-프로필)-아미드

무수 디클로로메탄 (45 ml)중의 중간체 1 (1.68 g, 6.1 밀리몰), 아세트산 (1.2 ml) 및 4A 분자체 (2.52 g)의 냉각된 0 ℃ (빙/수 욕) 혼합물에, 피리디늄 디크로메이트 (3.68 g, 9.8 밀리몰)를 교반하에 적가하였다. 15 분후에, 빙욕을 제거하고, 반응 혼합물을 20 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. 추가의 피리디늄 디크로메이트 (0.46 g, 1.2 밀리몰)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 분동안 교반하고, 이때 이소프로판올 (15 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분동안 교반한 후에, 필터 보조물 하보라이트 (Habourlite) J2의 패드를 통해 여과하고 진공하에 농축하였다. 생성물을 시클로헥산, 에틸 아세테이트 혼합물 (2:1 및 1:1)로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (1.213 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) Rf ="0.36"

중간체 3: 2-(6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d] [1,3]디옥솔-4S-일)-5-메틸-옥사졸

중간체 2 (1.213 g, 4.4 밀리몰)을 질소하에 무수 톨루엔 (15 ml)에 용해시키고, 여기에 $POCl_3$ (2.48 ml, 26.6 밀리몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간동안 가열 환류시킨 다음, 2 시간동안 냉각하고, 빙욕에서 더욱 냉각시키고, 이때 중탄산나트륨 포화 수용액 (50 ml)을 조심스럽게 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1 시간동안 격렬히 교반하고, 상 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (3 ×50 ml)로 더욱 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거하였다. 시클로헥산, 에틸 아세테이트 (3:1)로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 조 생성물을 정제하여, 담황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.616 g). TLC SiO_2 (시클로헥산, 에틸 아세테이트 (1:1)) Rf ="0.40

중간체 4: 아세트산 4R,5-디아세톡시-2S-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로푸란-3R-일 에스테르

중간체 3 (6.307 g, 24.7 밀리몰)을 트리플루오로아세트산 (32.4 ml) 및 물 (3.6 ml)로 처리하고, 20 ℃에서 3 시간동안 방치한 다음, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 질소하에 피리딘 (40 ml)에 용해시키고, 아세트 안히드라이드 (28 ml)를 첨가하고, 진공하에 농축하기 전에 반응 혼합물을 16 시간동안 교반하였다. 얻어진 오일을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 용해시키고, 수성 염산 (1M, 20 ml), 중탄산나트륨 포화 수용액 (3 ×20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거하였다. 시클로헥산, 에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 조 생성물을 정제하여, 담황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (7.640 g). TLC SiO_2 (시클로헥산, 에틸 아세테이트 (1:1)) Rf ="0.31

중간체 5: 아세트산 4S-아세톡시-2R-(2,6-디클로로-푸린-9-일)-5S-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3R-일 에스테르

중간체 4 (2.25 g, 6.9 밀리몰)을 20 ℃에서 교반하에 무수 아세토니트릴 (35 ml)에 용해시키고, 2,6 디클로로푸린 (1.83 g, 9.7 밀리몰), DBU (1.24 ml, 8.3 밀리몰) 및 TMSOTf (1.73 ml, 8.9 밀리몰)을 연속적으로 첨가하고, 20 ℃에서 16.5 시간동안 교반하였다. 추가의 DBU (0.62 ml, 4.2 밀리몰) 및 TMSOTf (0.87 ml, 4.5 밀리몰)을 첨가하고, 20 ℃에서 2 시간 후에, 반응 혼합물을 90 ℃에서 1.5 시간동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고, 물 (2 ×50 ml)로 세척하였다. 합한 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 × 50 ml)로 재추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 진공하에 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트, 시클로헥산 (1:1)으로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여, 무색 발포체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (2.695 g). TLC SiO_2 (시클로헥산, 에틸 아세테이트 (1:1)) Rf="0.24

중간체6: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 N'-아세틸 히드라지드

중간체 5 (5.00 g, 9.33 밀리몰)를 무수 디클로로메탄 (100 ml)에 용해시키고, 질소하에 0 ℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (1.43 ml, 10.26 밀리몰)을 첨가한 다음 피발로일 클로라이드 (1.26 ml, 10.26 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 0 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. 아세틸 히드라진 (1.10 g, 14.85 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 교반하에 3 시간에 걸쳐 20 ℃로 가온하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 에틸 아세테이트 (150 ml)와 물 (30 ml)사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (30 ml)로 더욱 세척한 다음, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 담황색 고체를 수득하였다. 고온 디클로로메탄으로부터 재결정하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (5.17 g). TLC SiO_2 (에틸 아세테이트)Rf ="0.26

중간체7: {2-클로로-9-[2,2-디메틸-6S-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-(3aR, 6aS)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)아민

아세토니트릴 (15 ml)중의 중간체 6 (0.70 g, 1.18 밀리몰)의 용액을 아세토니트릴 (15 ml)중의 라베슨 시약 (0.53 g, 1.31 밀리몰)의 용액으로 처리하고, 20 ℃에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 50 ℃에서 6 시간동안 가열한 다음, 20 ℃에서 추가로 66 시간동안 더욱 교반하였다. 아세토니트릴을 감압 증발에 의해 제거하고, 톨루엔으로 먼저 용출한 다음 시클로헥산중의 50 % 에틸 아세테이트로 용출하는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.43 g). TLC SiO_2 (에틸 아세테이트) Rf="0.60

중간체8: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)테트라히드로-푸란-3,4-디올

중간체 7 (0.42 g, 0.71 밀리몰)을 0 ℃에서 물 (15 ml)중의 80 % TFA에 용해시키고, 이 온도에서 5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (40 ml) 및 중탄산나트륨 포화 수용액 (5 ml)사이에 분배시켰다. 유기층을 염수 (5 ml), 이어서 물 (5 ml)로 더욱 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 회백색 고체로서의 표제 화합물 (0.34 g)을 수득하였다. TLC SiO_2 (에틸 아세테이트) Rf="0.38

중간체9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 히드라지드

무수 디메틸포름아미드 (2 ml)중의 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔-4-카르복실산 [PCT 특허 출원 제 WO94/17090호로부터의 제법 4] (200 mg, 0.4 밀리몰)을 HBTU (152 mg, 0.4 밀리몰) 및 디이소프로필에틸아민 (129 mg, 0.18 ml, 1 밀리몰)로 처리하고, 실온에서 질소하에 15 분동안 반응을 교반하였다. 히드라진 수화물 (20 mg, 0.019 밀리몰)을 첨가하고, 반응을 실온에서 추가로 20 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 ml)와 염화암모늄 포화용액 (100 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 추가 분량의 염화암모늄 포화 용액, 2N 시트르산 (2 × 100 ml), 포화 중탄산나트륨 (2 × 100 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하여 엷게 착색된 발포체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.158 g). LC-MS 시스템 A Rt.="4.73" 분, m/z 550 (MH^+)

중간체 10: {2-클로로-9-[2,2-디메틸-6R-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)아민

에탄올 (25 ml)중의 중간체 9 (780 mg, 1.4 밀리몰)의 용액을 에틸아세트이미데이트 히드로클로라이드 (275 mg, 2.1 밀리몰) 및 트리에틸아민 (1 ml, 7 밀리몰)로 처리하고, 반응 혼합물을 냉각 전에 16 시간동안 환류하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 ml)와 2N HCl (200 ml)사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (2 × 200 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하였다. 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.410 g). LC-MS 시스템 A Rt.="3.40" 분, m/z 573 (MH^+)

중간체 11: {2-클로로-9-[6R-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-2,2-디메틸테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)-아민

에탄올 (25 ml)중의 중간체 9 (0.696 g, 1.27밀리몰)의 용액에, 트리에틸아민 (0.89 ml, 6.4 밀리몰) 및 에틸 프로피온이미데이트 히드로클로라이드 (0.260 g, 1.9밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 질소하에 17 시간동안 교반하였다. 용액을 냉각시킨 다음, 진공하에 농축하고, 농축물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 염산 용액 (2N, 50 ml) 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하였다. DCM:메탄올 (25:1)로 용출시키는 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 크림색 고형물로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.290 g). TLC SiO_2 (디클로로메탄, 메탄올, 25:1) Rf="0.36

중간체 12: {2-클로로-9-[6R-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민

에탄올 (25 ml)중의 중간체 9 (0.6 g, 1.09 밀리몰)의 용액에, 트리에틸아민 (0.77 ml, 5.5 밀리몰) 및 2-메틸프로피온이미드산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 염 (0.230 g, 1.97 밀리몰)을 첨가하였다. 용액을 질소하에 80 ℃에서 20 시간동안 교반하였다. 2-메틸프로피온이미드산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 염 (0.063 g,0.546 밀리몰)을 첨가하고, 용액을 추가로 3 시간동안 가열하였다. 용액을 냉각시킨 다음, 진공하에 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)와 염산 용액 (2 N, 50 ml)사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하였다. 디클로로메탄:메탄올 (40:1 내지 25:1)로 용출시키는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 주황색 발포체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.410 g). TLC SiO_2 (디클로로메탄, 메탄올, 25:1) Rf="0.43

중간체13: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올

빙초산/물 용액 (4:1, 25 ml)중의 중간체 12 (0.410 g, 0.683 밀리몰)의 용액을 질소하에 100 ℃에서 4.5 시간동안 가열하였다. 냉각된 용액을 진공하에 농축한 다음, 에틸 아세테이트 (50 ml)와 중탄산나트륨 포화 용액 (50 ml) 사이에 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 ml)로 재추출하였다. 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하여 엷은 주황색 발포체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.278 g). LC/MS 시스템 B R_t="3.21" 분, m/z="561" MH^+

중간체14: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 아미드

디클로로메탄 (48 ml)중의 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 [PCT 특허출원 제 WO94/17090호의 제법 4](6.03 g, 11.3 밀리몰)의 냉각 용액에, 0 ℃에서, 트리에틸아민 (1.73 ml, 12.4 밀리몰) 및 피발로일 클로라이드 (1.53 ml, 12.4 밀리몰)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 0 ℃에서 1.5 시간동안 교반하였다. 냉 용액에 암모니아 가스를 40 분동안 기포발생시켰다. 백색 슬러리를 진공하에 농축하고, 에틸 아세테이트 (50 ml)에 용해시키고, 물 (3 × 50 ml)로 세척한 다음, 수성 상을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하였다. 크림색 고형물을 디클로로메탄으로 분쇄하고, 얻어진 고형물을 여과해내고, 건조시켜, 백색 고형물로서의 표제 화합물을 수득하였다 (3.82 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) R_f="0.75

중간체15:N-[2-클로로-9-(6R-시아노-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-9H-푸린-6-일]-N-(2,2-디페닐-에틸)-포름아미드

트리에틸아민 (0.69 ml, 4.96 밀리몰) 및 4,4-디메틸아미노피리딘 (0.023 g, 0.19 밀리몰)을, 무수 아세토니트릴 (12 ml)중의 중간체 14 (0.511 g, 0.953 밀리몰)의 0 ℃ 냉 교반 현탁액에 첨가하였다. 옥시염화인 (0.45 ml, 4.77 밀리몰)을 10 분에 걸쳐 냉각된 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다. 용액을 실온에서 30 분동안 교반한 다음, 0 ℃로 냉각하고, 디메틸포름아미드 (4 ml)를 첨가하였다. 얻어진 갈색 슬러리를 질소하에 교반하면서 20 시간동안 95 ℃로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공하에 농축한 다음, 에틸 아세테이트 (25 ml)와 물 (30 ml) 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 × 25 ml)로 재추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하였다. 30 50 % 에틸 아세테이트-시클로헥산으로 용출시키는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 베이지색 발포체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.43 g). TLC SiO_2 (시클로헥산중의 40 % 에틸아세테이트)Rf ="0.55

중간체 16: (3aR,4R,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-N-히드록시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔-4-카르복사미딘

에탄올 (12 ml)중의 중간체 15 (0.5 g, 0.965 밀리몰)의 용액에 탄산칼륨 (0.267 g, 1.93 밀리몰) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.246 g, 3.57 밀리몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 19 시간동안 질소하에 환류시켰다. 용액을 진공하에 농축한 다음, 디클로로메탄 (50 ml)에 용해시키고, 물 (50 ml)로 세척하였다. 수성상을 디클로로메탄 (50 ml)으로 재추출하고, 합한 유기상을 건조 ($MgSO_4$)시킨 다음, 진공하에 농축하여 베이지색 발포체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.458 g). TLC SiO_2 (시클로헥산중의 50 % 에틸 아세테이트) Rf="0.34

중간체 17: {2-클로로-9-[6R-(5-에틸-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)-아민

프로피온산 (7.5 ml)중의 중간체 16 (0.525 g, 0.954 밀리몰)을 프로피온 안히드라이드 (0.147 ml, 1.145 밀리몰)로 처리한 다음, 실온에서 질소하에 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 90 ℃에서 7 시간동안 가열한 다음, 진공하에 농축하고, 톨루엔 (2 ×20 ml)으로 공비시켰다. 잔류물을 50 % 에틸아세테이트-시클로헥산으로 용출되는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고형물 로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.46 g). TLC SiO_2 (시클로헥산중의 50 % 에틸 아세테이트) Rf="0.44

중간체 18: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올

트리플루오로아세트산/물 (4:1, 8 ml)중의 중간체 17 (0.46 g, 0.784 밀리몰)을 0 ℃에서 4.5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 톨루엔 (2 ×15 ml)으로 공비시켰다. 디클로로메탄 (20 ml), 에틸 아세테이트 (20 ml), 아세토니트릴 (20 ml) 및 메탄올 (20 ml)로 용출시키는 고체상 추출 (SPE) 카트리지 (NH_2 아미노프로필 본델루트(Bondelute)) (2 mL 카트리지)로 정제하였다. 진공하에 메탄올 분획을 증발시켜 크림색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.416 g). LC/MS 시스템 A R_t ="4.56" 분, m/z="548" MH^+

중간체 19: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 N'-프로피오닐-히드라지드

0 ℃에서 무수 테트라히드로푸란 (40 ml)중의 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔-4-카르복실산 (PCT 특허출원 제 WO94/17090호의 제법 4] (2.15 g, 4.0 밀리몰)을 디이소프로필에틸아민 (2.44 ml, 14 밀리몰) 및 피발로일 클로라이드 (0.493 ml, 4.0 밀리몰)로 처리하였다. 얻어진 용액을 0 ℃에서 2.5 시간동안 교반한 다음, 프로피온 히드라지드 트리플루오로아세테이트 (0.840 g, 4.16 밀리몰)를 테트라히드로푸란 (8 ml)에 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축한 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml)에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액 (50 ml)으로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 재추출하고, 합한 유기상을 염수 (80 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하여 크림색 고체로서 표제 화합물 (2.189 g)을 수득하였다. LC/MS 시스템 B R_t ="3.33" 분, m/z="606" MH^+

중간체 20: {2-클로로-9-[6S-(5-에틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aS)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)-아민

0 ℃에서 디메틸포름아미드 (2 ml)중의 중간체 19 (0.250 g, 0.413 밀리몰)의 용액에, 옥시염화인 (0.06 ml, 0.661 밀리몰)을 첨가하였다. 용액을 0 ℃에서 4 시간동안 교반하였다. 용액을 진공하에 농축한 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 ml)에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 용액 (2 ×30 ml)으로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (30 ml)로 재추출하고, 합한 유기상을 염수 (50 ml)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시킨 다음, 진공하에 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 50 % 에틸아세테이트-시클로헥산으로 용출되는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 크림색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.119 g). TLC SiO_2 (시클로헥산중의 50 % 에틸 아세테이트) Rf="0.35"

중간체 21: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올

트리플루오로아세트산/물 용액 (10:1, 4ml)중의 중간체 20 (0.35 g, 0.596 밀리몰)을 0 ℃에서 2 시간동안, 이어서 25 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 톨루엔 (3 ×10 ml)으로 공비시켜, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.290 g). LC/MS 시스템 B R_t="3.20" 분, m/z="548" MH^+

중간체22: {2-클로로-9-[2,2-디메틸-6R-(2H-[1,2,4]-트리아졸-3-일)-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민

에탄올 (20 ml)중의 중간체 9 (2.500 g), 포름이미데이트 히드로클로라이드 (0.748 g) 및 트리에틸아민 (25.8 ml)을 68 시간동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 먼저 에틸아세테이트-시클로헥산 (1:1 내지 순수한 에틸 아세테이트)로, 이어서 시클로헥산-에틸아세테이트 (10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2 및 이어서 순수한 에틸 아세테이트)로 2회 용출시키는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여, 파삭한 주황색 발포체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.185 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) Rf="0.27

중간체 23: {2-클로로-9-[6R-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)-아민

DMF 중의 중간체 22 (0.185 mg, 0.33 mM), 요오도에탄 (0.057 g) 및 탄산칼륨 (0.055 g)을 20 ℃에서 65 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 ml) 및 물 (20 ml) 사이에 분리시키고, 물 (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거하였다. 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트-시클로헥산 2:1, 이어서 순수한 에틸 아세테이트로 용출)에 의해 잔류물을 정제하여, 주황색 유리질 물질로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.122 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) Rf ="0.34

중간체 24: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올

중간체 23 (0.117 g, 0.2 mM)을 빙초산 (2 ml) 및 물 (2 ml)의 혼합물중에서 120 ℃에서 6 시간동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (3 ×10 ml)로 공비시키고, 고 진공하에 16 시간동안 방치하여, 크림색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.101 g). TLC SiO_2 (순수한 에틸 아세테이트) Rf ="0.25

중간체 25: 2-클로로-N-(1-에틸프로필)-아데노신

2,6-디클로로-9-(2,3,5-트리-O-아세틸-β-D-리보푸라노실)-9H-푸린 (문헌 M .J.Robins 및 B.Uznanski,Can ad.J.Chem., 1981,59(17), 2608에 기재됨) (10.1 g, 22.6 mM), 이소프로판올 (300 ml), K2CO3(5 g) 및 1-에틸프로필아민 (2.17 g, 24.84 mM)의 혼합물을 20 ℃에서 24 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 54 ℃에서 73 시간동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 물 (50 ml)을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 ×80 ml)로 추출하고, 합한 추출물을 건조시켜(Mg2SO4), 크림질의 연갈색 발포체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (9.44 g). LC/MS 시스템 A Rt="2.66" 분, m/z="372" MH+

중간체 26: {6R-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일}-메탄올

중간체 25 (9.3 g, 22.6 밀리몰), 2.2-디메톡시프로판 (35 ml), 아세톤 (250 ml) 및 파라-톨루엔술폰산 (8.1 g)의 혼합물을 20 ℃에서 22 시간동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 ml)에 취하고, 중탄산나트륨 (수성, 포화, 3 ×70 ml)으로 세척하였다. 수성 세척물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 재추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피 (50 %, 60 % 및 이어서 70 % 에틸 아세테이트-시클로헥산으로 용출)에 의해 정제하여, 백색 발포체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (5.67 g). TLC SiO_2 (시클로헥산중의 50 % 에틸 아세테이트) Rf ="0.17.

중간체 27: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산

에틸 아세테이트 (205 ml) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (138 ml)중의 중간체 26 (5.431 g, 13.2 밀리몰), KBr (0.157 g, 1.32 밀리몰), TEMPO (0.010 g, 0.07 밀리몰)의 혼합물을 0 ℃에서 20 분동안 격렬히 교반하였다. 차아염소산나트륨 (13 % 활성 염화물, 7.3 ml), 고체 $NaHCO_3$ (0.420 g) 및 물 (2 ml)로 이루어진 혼합물을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 30 분후에, 추가의 반응물 (상기와 동일한 양의 KBr, TEMPO, 차아염소산나트륨, 고체 $NaHCO_3$ 및 물)을 첨가하였다. 추가로 30 분이 경과한 후에 이러한 첨가를 반복하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 물 (400 ml)중의 Na_2SO_3 (28 g)의 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하였다. 혼합물을 격렬하게 진탕하고, 유기상을 물 (100 ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 0 ℃로 냉각하고, 2 M 염산으로 pH 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (3 ×200 ml)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거하여, 백색 발포체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (5.03 g). LC/MS 시스템 B R_t ="3.25" 분, m/z="426" MH^+

중간체28:시클로프로판카르복실산 N'-{6R-[2-클로로-6-(1-에틸프로필아미노)-푸린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aS,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔-4S-카르보닐}-히드라지드

트리메틸아세틸 클로라이드 (0.52 ml, 4.2 밀리몰)를 0 ℃에서 질소하에 테트라히드로푸란 (18 ml)중의 중간체 27 (1.5 g, 3.5 밀리몰) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.4 ml, 14 밀리몰)의 교반 용액에 첨가하고, 교반을 2 시간동안 계속하였다. 혼합물을 다시 0 ℃로 냉각하고, 시클로프로판카르복실산 히드라지드 [참고문헌: Roberts,J.Amer.Chem.Soc., 1951, 73, 2959] (0.62 g, 4.5 밀리몰)를 테트라히드로푸란 (8 ml)에 첨가하고, 혼합물을 16 시간동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (50 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 ×100 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수 (100 ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 황색 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 에틸 아세테이트/시클로헥산 1:9 1:1로 용출시키는 고체상 (SPE) 카트리지 (바리안 NH2 아미노프로필 본델루트, 10 ml 카트리지)로 정제하고, 진공하에 농축후에 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (1.567 g). LC/MS 시스템 B Rt="3.07" 분, m/z="508" MH+

중간체29: {2-클로로-9-[6S-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aS)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(1-에틸-프로필)-아민

아세토니트릴 (15 ml, 무수)중의 중간체 28 (1.567 g, 3.08 밀리몰)의 교반 현탁액에 옥시염화인 (0.46 ml, 4.92 밀리몰)을 실온에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 3 시간동안 교반하면서 가열환류시켰다 (90 ℃). 반응을 냉각시키고, 옥시염화인 (0.3 ml, 3.2 밀리몰)을 첨가하고, 반응을 2.5 시간 동안 재 가열환류시켰다. 중탄산나트륨 포화 수용액 (100 ml)의 첨가에 의해 반응을 조심스럽게 중지시키고, 디클로로메탄 (3 ×50 ml)으로 추출하고, 염수 (50 ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 1:1 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용출시키는 플래시 실리카상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 담황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다(0.77 g). LC/MS 시스템 B R_t ="3.41" 분, m/z="490" MH^+

중간체 30: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)테트라히드로-푸란-3,4-디올

중간체 29 (0.65 g, 1.32 밀리몰)를 질소하에 0 ℃에서 4 시간동안 교반하면서 트리플루오로아세트산/물 (10:1, 5.5 ml)에 용해시키고, 냉각기 (4 ℃)에서 16 시간동안 방치하였다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 중탄산나트륨 포화용액 (100 ml) 위에 서서히 붓고, 디클로로메탄 (3 ×50 ml)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 진공하에 농축하여 회백색 고체 (0.65 g)로서의 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS 시스템 B R_t="3.04" 분, m/z="450" MH^+

중간체 31: {2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노-9-[2,2-디메틸-6S-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-(3aR,6aS)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일]-9H-푸린-6-일}-(2,2-디페닐에틸)-아민

DMSO (0.05 ml)중의 중간체 7 (0.04 g, 0.06 밀리몰)의 용액을 2-피페리디노에틸아민 (0.04 ml, 0.30 밀리몰)으로 처리하고, 80 ℃에서 밀봉된 바이알 (예, Reacti-vial ™)내에서 72 시간동안 가열하였다. 냉각후에, 디클로로메탄으로 용출시키는 고체상 추출 (SPE) 카트리지 (바리안 NH2 아미노프로필 본델루트, 2 mL 카트리지)로 정제하였다. 진공하에 농축하여 갈색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.04 g) LC/MS 시스템 B R_t="2.74" 분, m/z="682" MH^+

중간체 32: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-아미노-에틸아미노)-6-(2,2-디페닐에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

중간체 18 (0.038 g, 0.069 밀리몰) 및 에틸렌디아민 (0.023 ml, 0.345 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml)중에 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예. Reacti-vial ™)에서 80 ℃에서 18 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에, 크림색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.02 g). LC/MS 시스템 B R_t="2.56" 분, m/z="572" MH^+

중간체 33: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]펜트-1-인-3-올

테트라히드로푸란 (20 ml)중의 4R-에티닐-6R-메톡시-2,2-디메틸테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]-디옥솔 (문헌 화합물; 참고문헌: Helv.Chim.Acta 1980, 63, 1181-1189](1.5 g)의 용액을 질소하에 15 분동안 -78 ℃로 냉각하였다. 테트라히드로푸란 (0.5 ml)중의 프로피온알데히드 (1.09 ml)의 용액을 주사기에 의해 첨가하고, 5 시간동안 계속 교반하였다. 혼합물을 22 ℃로 가온하고 추가로 16 시간동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 얻어진 주황색 오일을 에테르와 수성 염화암모늄 사이에 분배시켰다. 유기층을 추가의 수성 염화암모늄으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 농축하여 주황색 오일을 수득하였다. (i) 시클로헥산, (ii) 디클로로메탄, (iii) 에테르, (iv) 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 (바리안 본델루트 카트리지) 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (1.33 g). TLC SiO_2 (에테르:시클로헥산 1:1) Rf="0.39

중간체 34: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]펜트-1-인-3-온

디클로로메탄 (100 ml)중의 중간체 33 (1.3 g)의 용액을 0 ℃에서 디클로로메탄중의 이산화망간 (60 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 3 시간동안 교반하고, 황산마그네슘 (50 g)을 통해 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 무색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (550 mg). TLC SiO_2 (에테르:시클로헥산 1:1) Rf="0.68

중간체 35: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일]펜탄-1,3-디온-1-옥심

에탄올 (10 ml)중의 중간체 34 (550 mg) 및 히드록실아민 (물중의 50 % 용액) (0.2 ml)의 혼합물을 22 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축하여 황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (554 mg, 89 %). TLC SiO_2 (에테르:시클로헥산 1:1) Rf="0.36

중간체 36: (3R,4S,5R)-5-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-2,3,4-트리올 이성질체 1

중간체 35 (0.5 g)를 수성 아세트산 (18 mg)에 용해시키고, 혼합물을 100 ℃에서 2 시간동안 가열하였다. 용액을 냉각하고, 진공하에 농축하여 갈색 오일을 수득하고, 이를 톨루엔으로 공비시켰다. (i) 디클로로메탄, (ii) 에테르, (iii) 에틸 아세테이트, (iv) 메탄올로 용출시키는 실리카겔 (바리안 본델루트 실리카겔 카트리지)상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (150 mg)을 수득하였다. TLC SiO_2 (에테르) Rf ="0.17.

중간체 37: (2R,3R,4R)-4,5-비스(아세틸옥시)-2-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일 아세테이트 이성질체 1

중간체 36 (150 mg)을 피리딘 (4 ml)에 용해시키고, 혼합물을 아세트 안히드라이드 (0.983 ml)로 처리하였다. 얻어진 용액을 22 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. (i) 디클로로메탄, (ii) 에테르, (iii) 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 (바리안 본델루트 SiO_2 카트리지)상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 담황색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다. TLC SiO_2 (에테르) Rf="0.53

중간체 38: (2R,3R,4R,5R)-4-(아세틸옥시)-2-(2,6-디클로로-9H-푸린-9-일)-5-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일 아세테이트

중간체 37 (193 mg)을 아세토니트릴 (5 ml)에 용해시키고, 5 분에 걸쳐 주사기를 통해 2,6-디클로로푸린 (213 mg), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU) (0.186 ml) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMS OTf) (0.225 ml)로 연속하여 처리하였다. 투명한 황색 용액을 22 ℃에서 40 시간동안, 60 ℃에서 21 시간동안, 80 ℃에서 6 시간동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 식히고, 추가의 DBU (0.186 ml) 및 TMSOTf (0.225 ml)를 첨가하였다. 22 ℃에서 36 시간동안 교반한 후에, 황색 혼합물을 60 ℃에서 밤새동안, 그리고 80 ℃에서 6 시간동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 얻어진 갈색 유성 고체를 에틸 아세테이트에 취하고, 물 (20 ml, 3:1)로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 증발시켜 갈색 유성 고체를 수득하였다. 잔류물을 디클로로메탄으로 분쇄시키고, 백색 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여액을 증발시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 에테르:시클로헥산 (1:1)으로 용출시키는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (161 mg). LC/MS (시스템 C) R_t 3.34 분. 질량 스펙트럼 m/z 470/2 [MH^+]

중간체 39: (2R,3R,4R,5R)-4-(아세틸옥시)-2-{2-클로로-6-[(1-에틸프로필)아미노]-9H-푸린-9-일}-5-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-3-일 아세테이트

중간체 38 (125 mg)을 이소프로판올 (5 ml)에 용해시키고, 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.06 ml)으로 처리한 다음, 1-에틸프로필아민 (0.044 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 질소하에 교반하면서 50 ℃에서 16 시간동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 혼합물을 에틸 아세테이트와 1 M 염산 (3:1) 사이에 분배시켰다. 유기층을 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에 증발시켰다. (i) 디클로로메탄, (ii) 에테르 및 (iii) 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 (바리안 본델루트 카트리지)상 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색 오일로서의 표제 화합물 (108mg)을 수득하였다. TLC SiO_2 (에테르) Rf="0.26

실시예 1: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 10 (0.035 g, 0.07 밀리몰)을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial™)내에서 DMSO (5 방울)중의 2-N-아미노에틸피롤리딘 (0.33 밀리몰)의 용액으로 처리하고, 100 ℃에서 48 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 고체상 추출(SPE) 카트리지 (NH2 아미노프로필 본델루트) (2mL 카트리지)상으로 직접 로딩하였다. 컬럼을 컬럼 부피의 시클로헥산, 디클로로메탄 및 아세토니트릴로 씻어내렸다. 2 컬럼 부피의 메탄올중의 물질을 합하고, 용매를 진공하에 제거하고, 트리플루오로아세트산:물의 혼합물 (9:1, 1ml)로 처리하고, 진공하에 농축하기 전에 20 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 잔류물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하기 전에 메탄올로 공-증발시켜, 고체 생성물로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.011 g). LC-MS 시스템 A Rt="3.83" 분, m/z 611 (MH^+)

실시예2: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

(S)-(-)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올 (0.33 밀리몰)을 사용하여 실시예 1에서와 유사한 방식으로 실시예 2를 수행하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.011 g). LC-MS 시스템 A Rt="3.02" 분, m/z 648 (MH^+)

실시예3: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

1-메틸히스타민 (0.33 밀리몰)을 사용하여 실시예 1에서와 유사한 방식으로 실시예 3을 수행하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.002 g). LC-MS 시스템 A Rt="3.79" 분, m/z 622 (MH^+)

실시예4: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.33 밀리몰)을 사용하여 실시예 1에서와 유사한 방식으로 실시예 4를 수행하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.009 g). LC-MS 시스템 A Rt="3.83" 분, m/z 611 (MH^+)

실시예5:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 3-(S)-(-)-2-아미노-3-페닐 프로판올 (0.045 g, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 120 ℃에서 5 일동안 가열하였다. 갈색 잔류물을 트리플루오로아세트산/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려버렸다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC-MS 시스템 A Rt="4.36" 분, m/z 662 MH^+

실시예6:(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.034 g, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 100 ℃에서 4 일동안 가열하였다. 잔류물을 트리플루오로아세트산/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려버렸다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.60" 분, m/z="625" MH^+

실시예7:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-메틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 L-2-아미노-3-메틸부탄올 (0.031 g, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 120 ℃에서 5 일동안 가열하였다. 잔류물을 트리플루오로아세트산/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려버렸다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.003 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.26" 분, m/z 614 MH^+

실시예8:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.039 ml, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 48 시간동안 가열하였다. 잔류물을 트리플루오로아세트산/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려버렸다. 자동제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 담갈색 고무로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.63" 분, m/z 642 MH^+

실시예9:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 (3R)-(+)-3-아미노피롤리딘 (0.029 ml, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 48 시간동안 가열하였다. 잔류물을 트리플루오로아세트산/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려 버렸다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 갈색 고무로서의 표제 화합물을 수득하였다 (0.003 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.44" 분, m/z 598 MH^+

실시예10:(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.05 ml)에 중간체 13 (0.028 g, 0.05 밀리몰) 및 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.028 g, 0.248 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 2 일동안 가열하였다. 자동 제조용HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 베이지색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.017 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.48" 분, m/z ="639" MH^+

실시예11:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.05 ml)에 중간체 13 (0.028 g, 0.05 밀리몰) 및 3-(S)-(-)-2-아미노-3-페닐 프로판올 (0.037 g, 0.248 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 120 ℃에서 3 일동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.014 g). LC/MS 시스템 B Rt="3.17" 분, m/z ="676" MH^+

실시예12:(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

DMSO (0.03 ml)에 중간체 18 (0.038 g, 0.069 밀리몰) 및 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.039 g, 0.345 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 ℃에서 3.5 일동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.007 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.71" 분, m/z ="626" MH^+

실시예13:(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.03 ml)에 중간체 18 (0.038 g, 0.069 밀리몰) 및 1-메틸히스타민 (0.043 g, 0.345 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 120 ℃에서 4.5 일동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.006 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.59" 분, m/z ="637" MH^+

실시예14:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.1 ml)에 중간체 18 (0.025 g, 0.046 밀리몰) 및 2-피페리디노에틸아민 (0.032 ml, 0.23 밀리몰)을 용해시키고, 질소하에 85 ℃에서 44 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.014 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.64" 분, m/z ="640" MH^+

실시예15:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.03 ml)에 중간체 18 (0.038 g, 0.069 밀리몰) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.045 ml, 0.345 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 ℃에서 18 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.017 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.56" 분, m/z ="642" MH^+

실시예16:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.03 ml)에 중간체 18 (0.038 g, 0.069 밀리몰) 및 3-(S)-(-)-2-아미노-3-페닐 프로판올 (0.052 g, 0.345 밀리몰)을 용해시키고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 100 ℃에서 3.5 일동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.43" 분, m/z ="663" MH^+

실시예17:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-시클로헥실-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

이소프로판올 (0.75 ml)중의 중간체 5 (0.012 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.004 g), 2-시클로헥실에틸아민 (0.003 g)을 실온에서 16 시간동안 방치하였다. 용매를 제거하고, (S)-(-)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올 (0.030 g) 및 DMSO (0.03 ml)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 32 시간동안 가열한 다음, 120 ℃에서 16 시간동안 가열하였다. (S)-(-)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올 (0.025 g) 및 DMSO (0.1 ml)를 첨가하고, 바이알을 120 ℃에서 16 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.002 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.46" 분, m/z ="578" (MH^+)

실시예18:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

이소프로판올 (0.75 ml)중의 중간체 5 (0.012 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.025 밀리몰), 2,2-디페닐에틸아민 (0.018 g)을 실온에서 16 시간동안 방치하였다. 용매를 제거하고, (3R)-(+)-3-아미노피롤리딘 (0.1 ml) 및 DMSO (0.05 ml)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 27 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.002 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.27" 분, m/z ="583" (MH^+)

실시예19:(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

메탄올 (1 ml)중의 1-메틸히스타민 비스히드로클로라이드 (0.06 g, 0.30 밀리몰)의 용액을 수산화나트륨 (0.02 g, 0.54 밀리몰)으로 처리하고, 20 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 얻어진 혼합물의 상층액을 DMSO (0.5 ml)중의 중간체 8 (0.04 g, 0.06 밀리몰)의 용액에 첨가하고, 메탄올을 질소 흐름에 의해 제거하였다. 용액을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 85 ℃에서 216 시간동안 가열한 다음, 냉각시켰다. 조 반응 생성물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.024 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.53" 분, m/z ="639" (MH^+)

실시예20:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.5 ml)중의 중간체 8 (0.04 g, 0.06 밀리몰)의 용액을 (S)-(-)-2-아미노-3-페닐-1-프로판올 (0.05 g, 0.30 밀리몰)로 처리하고, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 85 ℃에서 96 시간동안 가열한 다음, 냉각시켰다. 조 반응 생성물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.010 g). LC/MS 시스템 B Rt="3.13" 분, m/z ="665" (MH^+)

실시예21:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 3-(S)-(-)-2-아미노-3-페닐 프로판올 (0.057 g, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 110 ℃에서 2 일동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.009 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.58" 분, m/z ="663" MH^+. R2421/122/4

실시예22:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 2-피페리디노에틸아민 (0.053 ml, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 85 ℃에서 29 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.75" 분, m/z ="640" MH^+.

실시예23:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.049 ml, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 85 ℃에서 9 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.008 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.64" 분, m/z ="642" MH^+.

실시예24:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 2-(2-아미노에틸)피리딘 (0.045 ml, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 85 ℃에서 29 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.003 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.97" 분, m/z ="634" MH^+.

실시예25:(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.043 g, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 85 ℃에서 29 시간동안 가열하였다. 추가 분량의 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.043 g, 0.375 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 5 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 분홍색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.011 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.51" 분, m/z ="626" MH^+.

실시예26:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

중간체 21 (0.041 g, 0.075 밀리몰) 및 (3R)-(+)-3-아미노피롤리딘 (0.036 ml, 0.375 밀리몰)을 DMSO (0.03 ml) 및 디이소프로필에틸아민 (0.03 ml)에 용해시킨 다음, 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 80 ℃에서 5 시간동안 가열하였다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.006 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.65" 분, m/z ="598" MH^+.

실시예27:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸--4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

DMSO (0.04 ml)중의 중간체 11 (0.035 g, 0.06 밀리몰) 및 2-(2-아미노에틸)피리딘 (0.036 ml, 0.3 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 48 시간동안 가열하였다. 얻어진 화합물을 TFA/물 용액 (9:1, 1ml)에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, TFA를 질소와 함께 날려버렸다. 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 크림색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.003 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.99" 분, m/z ="633" MH^+.

실시예28:(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올디포르메이트

중간체 31 (0.04 g, 0.06 밀리몰)을 TFA (0.9 ml) 및 물 (0.2 ml)중에 0 ℃에서 용해시키고, 이 온도에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.56" 분, m/z ="686" MH^+.

실시예29:N-(2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-[5R-(5-에틸-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-3R,4S-디히드록시-테트라히드로-푸란-2R-일]-9H-푸린-2-일아미노}-에틸)-구아니딘 디포르메이트

에탄올/물 (1:1)중의 중간체 32 (0.02 g, 0.035 밀리몰)의 용액 (0.5 ml)을 이미다졸 (0.05 g, 0.07 밀리몰) 및 1N-피라졸-1-카르복사미딘-모노히드로클로라이드 (0.01 g, 0.07 밀리몰)로 처리하고, 60 ℃에서 4 일동안 가열하였다. 용매를 증발에 의해 제거하였다. 생성물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.005 g). LC/MS 시스템 B Rt="2.61" 분, m/z ="614" MH^+.

실시예30:(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

무수 DMSO (0.5 ml)중의 중간체 24 (0.017 g, 0.03 mM) 및 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산 (0.032 g, 0.28 mM)을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 225 시간동안 가열하고, 이어서 100 ℃에서 91 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0.1 % 포름산을 함유하는 아세토니트릴 및 물 (4 ml, 1:1)로 희석하고, 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.005 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.52" 분, m/z ="625" MH^+.

실시예31:(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

무수 DMSO (0.5 ml)중의 1-메틸히스타민 (0.038 g, 0.3 밀리몰)을 밀봉된 바이알 (예, Reacti-vial ™)내에서 90 ℃에서 225 시간동안 가열하는 것을 사용하여 실시예 30에서와 유사한 방식으로 실시예 31을 수행하였다. 추가의 메틸히스타민 (0.038 g, 0.3 mM)을 첨가하고, 100 ℃에서 203 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0.1 % 포름산을 함유하는 아세토니트릴과 물의 1:1 혼합물로 4 ml 부피까지 희석하고, 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 황색을 띤 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.004 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.58" 분, m/z ="636" MH^+.

실시예32:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

무수 DMSO (0.5 ml)중의 중간체 24 (0.017 g, 0.03 mM) 및 2-피페리디노에틸아민 (0.038 g, 0.30 mM)을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 110 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0.1 % 포름산을 함유하는 아세토니트릴 및 물의 1:1 혼합물로 4 m의 부피까지 희석하고, 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.009 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.63" 분, m/z ="639" MH^+.

실시예33:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

2-(2-아미노에틸)피리딘 (0.037 g, 0.3 밀리몰)을 사용하여 실시예 32에서와 유사한 방식으로 실시예 33을 수행하여, 동결 건조후에 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.011 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.81" 분, m/z ="633" MH^+.

실시예34:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

(3R)-(+)-3-아미노피롤리딘 (0.038 g, 0.3 밀리몰)을 사용하여 실시예 33에서와 유사한 방식으로 실시예 34를 수행하여, 동결 건조후에 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.012 g). LC/MS 시스템 A Rt="3.58" 분, m/z ="597" MH^+.

실시예35:(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1R-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

(3)-(S)-(-)2-아미노-3-페닐 프로판올 (0.045 g, 0.3 밀리몰)을 사용하여 실시예 30에서와 유사한 방식으로 실시예 35를 수행하여, 동결 건조후에 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.007 g). LC/MS 시스템 A Rt="4.37" 분, m/z ="662" MH^+.

실시예36:(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

DMSO (0.3 ml)중의 중간체 30 (0.05 g, 0.11 밀리몰) 및 트랜스-1,4-디아미노 시클로헥산 (0.063 g, 0.5 밀리몰)의 혼합물을 밀봉된 바이알 (예, Reactivial ™)내에서 90 ℃에서 4 일동안 가열하였다. 얻어진 조 생성물을 자동 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 동결 건조후에 갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.005 g). LC/MS 시스템 C Rt="2.12" 분, m/z ="528" MH^+.

실시예37:(2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-5-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]푸린-9-일}-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 1-메틸히스타민 (0.07 g; 0.55 밀리몰; 상응하는 비스히드로클로라이드로부터 메탄올중의 약간 부족한 양의 고체 수산화나트륨으로 중화시키고, 질소 기류하에 휘발성 물질을 증발시킴으로써 생성됨)을 사용하여 실시예 36에서와 유사한 방식으로 실시예 37을 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.012 g). LC/MS 시스템 C R_t="2.16" 분, m/z="539" MH^+

실시예 38: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(2-피페리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 2-피페리디노에틸아민 (0.078 ml, 0.55 밀리몰)을 사용하여 실시예 36에서와 유사하게 실시예 38을 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.007 g). LC/MS 시스템 C R_t="2.25" 분, m/z="542" MH^+

실시예 39: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-시클로펜틸아미노-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 시클로펜틸아민 (0.055 ml, 0.55 밀리몰)을 사용하여 실시예 36에서와 유사하게 실시예 39를 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.015 g). LC/MS 시스템 C R_t="2.94" 분, m/z="499" MH^+

실시예 40: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 피롤리딘-3R-일아민 (0.060 ml, 0.55 밀리몰)을 사용하여 실시예 36에서와 유사하게 실시예 40을 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.009 g). LC/MS 시스템 A R_t="3.24" 분, m/z="500" MH^+

실시예 41: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-시클로헥실-에틸아미노)-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 디포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 시클로헥실-에틸아민 (0.082 ml, 0.55 밀리몰)을 사용하여 실시예 36에서와 유사하게 실시예 41을 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.02 g). LC/MS 시스템 C R_t="4.88" 분, m/z="541" MH^+

실시예 42: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-메틸-프로필아미노)푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 포르메이트

90 ℃에서 4 일동안 L-2-아미노-3-메틸부탄올 (0.062 ml, 0.55 밀리몰)을 사용하여 실시예 36에서와 유사하게 실시예 42를 수행하였다. 동결 건조후에 담갈색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.007 g). LC/MS 시스템 C R_t="2.41" 분, m/z="517" MH^+

실시예 43: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)푸린-9-일]-5-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-3,4-디올 디포르메이트

중간체 39 (30 mg) 및 2-피페리디노에틸아민 (0.043 ml)의 혼합물을 디메틸술폭시드 (0.5 ml)중에서 90 ℃에서 24 시간동안 가열하였다. 90 ℃에서 96 시간동안 가열을 계속하였다. 제조용 HPLC (18.25 분에 걸쳐 구배 프로파일 5 95 % (ii))에 의해 정제하여 갈색 고무로서의 표제 화합물을 수득하였다 (4 mg). LC/MS 시스템 C R_t="2.50" 분, m/z="529" MH^+

실시예들의 화합물을 선별법 (1) (수용체 아형에 대한 작용물질 활성)에서 시험하였으며, 수득된 결과는 다음과 같았다:

[표 1]

실시예 번호	A2a	A3	A1
1	14.6	> 1088	> 8325
2	2.46	> 1087	> ="7728
3	3.54	> 698	> 9058
4	5.1	> 1052	4686
5	1	> 319	> ="5194
6	12.3	> 183	6739
7	2.94	> 183	5327
8	19.4	> 183	> 10735
9	3.25	> 147	> 6032
10	16.85	> 326	1453.5
11	17.97	> 257	2202
12	4.77	> 194	> 8841
13	1.29	> 194	6620
14	12.86	> 190	> ="4762
15	13.62	> 190	> ="8649
16	5.75	> 257	4514.96
17	5.45	> 518	538
18	18.9	> 223	5515
19	4.05	> 293	3172
20	17.7	> 470	2625
21	3.04	> 173	568.06
22	12.28	> 180	101.96
23	6.16	> 180	101.96
24	6.04	> 175	390.97
25	4.81	> 136	398.28
26	5.57	> 162	432
27	21.8	> 183	135.9
28	37.3	> 245	3371
29	30.7	> 284	> 2147
30	13.27	> 206	2948.1
31	8.79	> 206	1753.5
32	11.85	> 206	1217.4
33	34.25	> 206	4999.7
34	10.97	> 231	1980.8
35	6.33	> 240	5261.1
36	26.3	> 173	1105.6
37	6.39	> 173	581.9
38	45.64	> 173	365.6
39	129.5	> 173	> ="1067
40	56.86	> 173	5084.2
41	74.29	> 249	1921.5
42	41.04	> 87	306.9
43	3.25	> 1124	21.82

표에 주어진 값은 NECA의 값의 비율로서의 EC_{50} 값이다.

약어

TMS 트리메틸실릴

TFA 트리플루오로아세트산

DMF N,N-디메틸포름아미드

NECA N-에틸카르복사미드아데노신

DMAP 4-디메틸아미노피리딘

TEMPO 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 자유 라디칼

TMSOTf 트리메틸실릴트리플루오로메틸술포네이트

DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔

BSA 비스트리메틸실릴아세트아미드

DCM 디클로로메탄

DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

Ph 페닐

CDI 카르보닐이미다졸

EEDQ 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2 디히드로퀴논

NSAID 비-스테로이드성 항염증 약물

HBTU 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

DMSO 디메틸술폭시드

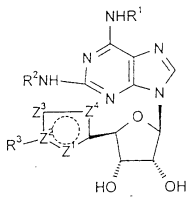
DEAD 디에틸아조카르복실레이트

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 용매화물.

< 화학식 I>



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 하기 기들로부터 선택된 기를 나타내고:

(i) C_{3-8} 시클로알킬-;

(ii) 수소;

(iii) 아릴$_2$CHCH$_2$-;

(iv) C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬-;

(v) C_{1-8} 알킬-;

(vi) 아릴C_{1-6} 알킬-;

(vii) R^4R^5N-C_{1-6} 알킬-;

(viii) C_{1-6} 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

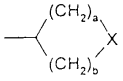
(ix) 아릴C_{1-5} 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

(x) 아릴 C_{1-5} 알킬-C(CH$_2$OH)$_2$-;

(xi) 하나 이상 (예를 들어 1, 2 또는 3)의 -(CH $_2$)$_p$R^6 기로 독립적으로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

(xii) H$_2$NC(="NH)NHC_{1-6} 알킬-;

(xiii) 하기 식의 기:

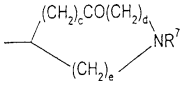


또는 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 존재하는 경우 양쪽 모두가 메틸로 치환되어진 기;

(xiv) -C_{1-6} 알킬-OH;

(xv) -C_{1-8} 할로알킬;

(xvi) 하기 식의 기:



(xvii) 아릴; 및

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ 알킬-$)_{2-g}$ 또는 $-(CH_2)_fSO_2NH_g$(아릴C_{1-4} 알킬-$)_{2-g}$ (여기에서, f는 2 또는 3이고, g는 0 내지 2의 정수이다);

Z^2는 C 또는 N을 나타내고;

Z^1, Z^3 및 Z^4는 Z^2 및 탄소 원자와 함께 5-원 헤테로시클릭 방향족 고리를 형성하고;

R^3은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필을 나타내고, Z^2가 C를 나타낸다면, R^3은 또한 CH_2OH를 나타낼 수도 있으며;

R^4 및 R^5은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴 C_{1-6} 알킬-을 나타내거나, 또는 NR^4R^5이 함께 피리디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-C_{1-6} 알킬피페라지닐을 나타낼 수도 있으며;

R^6은 OH, NH_2, $NHCOCH_3$ 또는 할로겐을 나타내고;

R^7은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬아릴 또는 $-COC_{1-6}$ 알킬을 나타내고;

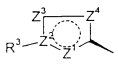
X는 NR^7, O, S, SO 또는 SO_2를 나타내고;

p는 0 또는 1을 나타내고;

a 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수를 나타내고, 단 a+b는 3 내지 5의 범위이며;

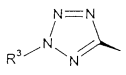
c, d 및 e는 독립적으로 0 내지 3의 정수를 나타내고, 단 c+d+e는 2 내지 3의 범위를 나타내며;

단, 하기 식:

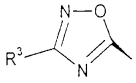


의 잔기는 하기 기들 중의 하나를 나타내지 않는다:

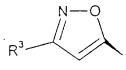
(a)



(b)



(c)



청구항 2.

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^2가 모두 수소를 나타내지는 않는 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R^1이 아릴$_2$CHCH$_2$-C_{1-8} 알킬-, 수소 또는 아릴C_{1-6} 알킬- 을 나타내는 화합물.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서, R^1이 Ph_2CHCH$_2$-를 나타내는 화합물.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서, R^2가 에틸-피페리딘-4-일, PhCH$_2$CH(CH$_2$OH)-, -CH(CH$_2$OH)(CH(CH$_3$)$_2$, 트랜스-4-아미노-시클로헥실, 2-(1-메틸-1H-이미다조일-4-일)CH$_2$CH$_2$-, 에틸모르폴린-1-일, 피롤리딘-3-일, 에틸-피리딘-2-일, H_2NC(="NH)NH(CH$_2$)$_2$-, 시클로펜틸 또는 에틸시클로헥실을 나타내는 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서, R^2가 2-(1-C_{1-3} 알킬-1H-이미다조일-4-일)CH$_2$CH$_2$-를 나타내는 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서, Z^2가 C를 나타내는 화합물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서, Z^4가 N을 나타내는 화합물.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서, R^3가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필 또는 CH$_2$OH (Z^2가 C를 나타낼 경우)를 나타내는 화합물.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서, R^3가 메틸, 에틸 또는 시클로프로필을 나타내는 화합물.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서, R^3가 에틸을 나타내는 화합물.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5가 독립적으로 수소 또는 아릴을 나타내거나, 또는 NR^4R^5이 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-메틸피페라지닐을 나타낼 수도 있는 화합물.

청구항 13.

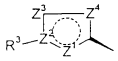
제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 있어서, R^6가 OH 또는 NH_2를 나타내는 화합물.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서, X가 NR^7, O, S 또는 SO_2를 나타내는 화합물.

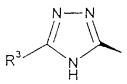
청구항 15.

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서, 하기 식의 잔기:

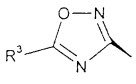


가 하기 기들 중의 하나를 나타내는 화합물.

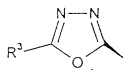
(i)



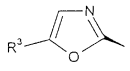
(ii)



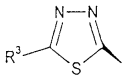
(iii)



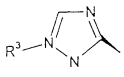
(iv)



(v)

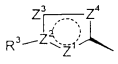


(vi)



청구항 16.

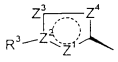
제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서, 하기 식의 잔기:



가 제 19 항에 정의된 (i), (ii), (iii) 및 (vi)를 나타내는 화합물.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 16 항중 어느 한 항에 있어서, 하기 식의 잔기:



가 제 15 항에 정의된 (i)을 나타내는 화합물.

청구항 18.

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-메틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-이소프로필-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-시클로헥실-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-옥사졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-에틸--4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

N-(2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-[5R-(5-에틸-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일)-3R,4S-디히드록시-테트라히드로-푸란-2R-일]-9H-푸린-2-일아미노}-에틸)-구아니딘;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-푸린-9-일}-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(1R-히드록시-2-페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-5-(1-에틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 ;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(트랜스-4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]-옥사디아졸-2-일)-5-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]푸린-9-일}-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(2-피페리딘-2-일-에틸아미노)-푸린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-시클로펜틸아미노-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-5-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(피롤리딘-3R-일아미노)-푸린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-시클로헥실-에틸아미노)-6-(1-에틸-프로필아미노)-푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(1S-히드록시메틸-2-메틸-프로필아미노)푸린-9-일]-5-(5-시클로프로필-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올인 화학식 I의 화합물 또는 이들중 어느 하나의 염 또는 용매화물.

청구항 19.

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)푸린-9-일]-5-(5-에틸이속사졸-3-일)테트라히드로푸란-3,4-디올인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 20.

하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물을 포함함을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 21.

제약으로서 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물.

청구항 22.

천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)과 같은 염증 질환의 치료용 약제의 제조에 있어서 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 용도.

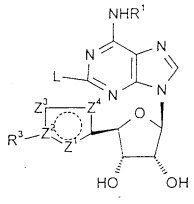
청구항 23.

제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함함을 특징으로 하는, 천식 또는 COPD와 같은 염증 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 24.

하기 화학식 II의 화합물을 화학식 R^2NH_2의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

< 화학식 II>



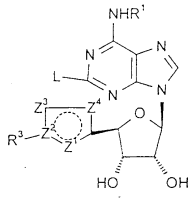
상기 식에서, L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타내고,

R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 25.

하기 화학식 II의 화합물.

< 화학식 II>



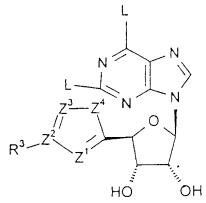
상기 식에서, L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타내고,

R^1, R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 26.

하기 화학식 III의 화합물.

< 화학식 III>



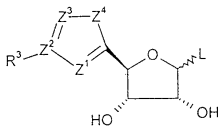
상기 식에서, L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타내고,

R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 27.

하기 화학식 IV의 화합물.

< 화학식 IV>



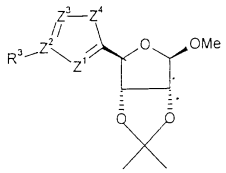
상기 식에서, L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타내고,

R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 28.

하기 화학식 V의 화합물.

< 화학식 V>

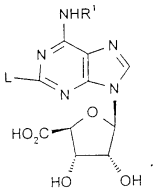


상기 식에서, R^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4 은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 29.

하기 화학식 VI의 화합물.

< 화학식 VI>



상기 식에서, L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타내고,

R^1 은 제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같으며, 단 R^1 이 Ph_2CHCH_2 를 나타낼 때, L은 염소를 나타내지 않는다.