(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07H 19/167

(11) 공개번호 특2001-0071591
(43) 공개일자 2001년07월28일

(21) 출원번호 10-2000-7014720
(22) 출원일자 2000년12월23일
번역문 제출일자 2000년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/04269
(86) 국제출원출원일자 1999년06월23일
(87) 국제공개번호 WO 1999/67265
(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 9813538.7 1998년06월23일 영국(GB)
9909482.3 1999년04월23일 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
커즌스,리차드,피터,찰스
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
콕스,브라이언
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
게덴,조우애너,빅토리아
영국비74이제이버밍엄애스톤사이언스파크홀트코트사우쓰10오에스아이파마슈티칼스(애스돈몰레큘스)
홉스,헤더
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
켈링,수쟌,에레인
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
레드그레이브,앨리슨,쥬디쓰
영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지건넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
로퍼,토마스,데이비스4세
미국27709코네티컷주리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락소웰컴인크.
지,쉽핑
미국27709코네티컷주리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락소웰컴인크.

(74) 대리인 장수길
김영

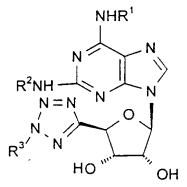
심사청구 : 없음

(54) 2-(퓨린-9-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올 유도체

요약

본 발명에서는 하기 화학식 (I)의 신규 화합물, 그의 제조방법, 이를 포함하는 제제 및 염증성 질환 치료용으로의 그의 용도가 제공된다

< 화학식 I>



상기 식에서 R^1, R^2 및 R^3는 명세서에 정의된 바와 같다.

색인어
백혈구, 염증, 아데노신 수용체, A2a 수용체, 리보스 유도체.

명세서

본 발명은 신규 화합물, 이의 제조방법, 이를 함유하는 제약 제제 및 치료에의 이의 용도에 관한 것이다.

염증은 조직의 상처나 미생물의 침입에 대한 일차적 반응으로, 백혈구의 내피세포에의 부착, 혈관외유출 및 조직내 활성화가 그 특징이다. 백혈구 활성화는 독성적 산소류(예를 들어 과산화 음이온)의 발생 및 과립 산물(예를 들어 퍼옥시다제 및 프로테아제)의 유출을 가져올 수 있다. 순환하는 백혈구로는 호중구, 호산구, 호염구, 단핵구 및 림프구 등이 있다. 상이한 유형의 염증에는 상이한 유형의 침윤 백혈구가 관여하고, 특정의 프로파일은 부착 분자, 사이토킨 및 조직내 화학주성 인자 발현의 프로파일에 의해 조절된다.

백혈구의 일차적 기능은 박테리아 및 기생물과 같은 침입 유기체로부터 숙주를 방어하는 것이다. 일단 조직이 손상되거나 감염되면, 순환하는 백혈구를 피해입은 조직으로 국부적 소집하는 일련의 사건이 발생한다. 백혈구의 소집은 단계적으로 침입 세포 또는 죽은 세포들을 파괴 및 식작용하고, 이어 조직을 복구하고 염증 침윤을 해결하도록 조절된다. 그러나 만성적 염증상태에서는 소집이 종종 부적당하게 이루어지고, 해결이 적절히 조절되지 않아 염증반응이 조직의 파괴를 야기한다.

아데노신 A2a 수용체에 작용하는 화합물이 항-염증 활성을 가질 것이라고 암시하는 실험관내 및 생체내 연구 결과가 있다. 이 분야는 크론스테인 [Cronstein(1994)]에 의해 요약검토되었다. 단리된 호중구에 대한 연구는 A2 수용체 매개의 과산화 생성, 탈과립화, 응집 및 부착의 억제를 보인다[크론스테인 등 1983 및 1985; 버키 및 웹스터, 1993; 리치터, 1992; 스쿠비츠 등 1988]. A2b 수용체에 비하여 A2a 수용체에 특이적인 물질(예 CGS21680)을 사용하면, 억제 프로파일이 A2a 수용체 아유형상에서의 활성과 일치하게 나타난다[디안자니 등, 1994]. 또한 아데노신 아고니스트는 백혈구의 다른 종을 하향 조절할 수도 있다[엘리오트 및 레오나드, 1989; 피첼 등, 1989]. 전체 동물에 대한 연구는 메토트렉세이트의 항-염증 효과가 아데노신 및 A2 수용체 활성화를 통하여 매개됨을 보였다[아사코 등, 1993; 크론스테인 등, 1993 및 1994], 아데노신 자체, 및 순환되는 아데노신의 양을 증가시키는 화합물은 또한 생체내에서 항염증 효과를 보인다[그린 등, 1991; 로젠그렌 등, 1995]. 또한 인간에서 순환되는 아데노신의 양의 증가(아데노신 디아미나제 결핍의 결과)는 면역억제를 가져온다[허스콘, 1993].

염증성 질환의 치료에 유용한 특정 치환된 4'-카르복스아미도 및 4'-티오아미도 아데노신 유도체들이 국제 특허 출원 제WO94/17090호, 제WO96/02553호, 제WO96/02543호(글락소그룹)에 기재되어 있다. 치매 치료에 유용한 치환된 4'-카르복스아미도아데노신 유도체들이 AU 8771946(헥스트 일본)에 기재되어 있다. 위장운동 질환의 치료에 유용한 치환된 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체들이 EP-A-423776 및 EP-A-423777(Searle)에 기재되어 있다. 혈소판 응집 억제제로서 유용한 치환된 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체들이 BE-768925(다케다)에 기재되어 있다. 항-고혈압제로서 유용하거나 또는 기타 심혈관 활성을 갖는 4'-히드록시메틸 아데노신 유도체 및 이의 4'-에스테르가 US 4663313, EP139358 및 US 4767747(Warner Lambert), US 4985409(Nippon Zoki) 및 US 5043325(Whitby Research)에 기재되어 있다. 자가면역질환의 치료에 유용한 4-히드록시메틸아데노신 유도체들이 US 5106837(Scripps Research Institute)에 기재되어 있다. 항-알레르기제로 유용한 4'-히드록시메틸아데노신 유도체들이 US 4704381(베링거만하임)에 기재되어 있다. 심장 및 순환계 질환의 치료에 유용한 특정 4'-테트라졸릴알킬 아데노신 유도체들이 DT-A-2621470(Pharma-Waldhof)에 총칭적으로 기재되어 있다. 심혈관 상태의 치료에 유용한 기타 4'-카르복스아미도아데노신 유도체들이 US 5219840, GB 2203149 및 GB 2199036(Sandoz), WO94/02497 (US. Dept. Health), US 4968697 및 EP 277917(Ciba Geigy), US 5424297(Univ. Virginia) 및 EP 232813(Warner Lambert)에 기재되어 있다. 퓨린 고리의 2번 위치에 치환기가 결여된 기타 4'-카르복스아미도아데노신 유도체들이 DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 및 US 3966917(Abbott Labs), DT 2034785(베링거만하임), JP 58174322 및 JP 58167599(타나베 세이야쿠), WO92/05177 및 US 5364862(Rhone Poulenc Rorer), EP 66

918 (Procter and Gamble), W086/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, W088/03147 및 W088/03148 (Warner Lambert) 및 US 5219839, W095/18817 및 W093/14102 (Lab UPSA)에 기재되어 있다. 퓨린 고리의 2번 위치에서의 치환이 결여된 4'-히드록시메틸아데노신 유도체가 W095/11904 (Univ Florida)에 기재되어 있다. 아데노신 키나제 억제제로서 유용한 4'-치환된 아데노신 유도체가 W094/18215 (Gensia)에 기재되어 있다. 기타 4'-할로메틸, 메틸, 티오알킬메틸 또는 알콕시메틸 아데노신 유도체들이 EP 161128 및 EP 181129 (Warner Lambert) 및 US 3983104 (Schering)에 기재되어 있다. 기타 4'-카르복스아미도 아데노신 유도체들이 US 7577528 (NIH), W091/13082 (Whitby Research) 및 W095/02604 (US Dept Health)에 기재되어 있다.

항 감염 활성을 결여하는 것으로 밝혀진 특정 테트라졸 함유 데옥시뉴클레오티드가 베이커 등[(1974) Tetrahedron 30, 2939-2942]에 기재되어 있다. 혈소판 응집 억제제로서의 활성을 보이는 기타 테르라졸 함유 아데노신 유도체들이 메스터 및 메스터 [(1972) Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14]에 기재되어 있다. 특정 니트릴 함유 리보스 유도체가 슈미트 등[(1974) Liebigs. Ann. Chem. 1856-1863]에 기재되어 있다.

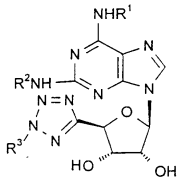
기타 간행물로는 WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S)가 심근허혈, 대뇌허혈 및 간질의 치료용으로의 아데노신 유도체를 개시하고; WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.)은 항고혈압, 심장보호, 항-허혈 및 항-지방분해성을 갖는 아데노신 유도체에 관한 것이고; WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S)가 인간에서 사이토킨이 관여하는 질환의 치료용으로의 비치환된 옥사졸릴 또는 이속사졸릴에 의해 4'번 위치가 치환된 N,9-2치환된 아데노신 유도체들을 개시한다. WO 98/28319 (Glaxo Group Limited)는 이 출원의 최초의 우선일 후 곧 공개되었고, 4'-치환된 테트라졸 2-(퓨린-9-일)-테트라히드로푸란-3,4-디올 유도체들을 기재한다.

본 발명자들은 백혈구 소집 및 활성을 억제하고 아데노신 2a 수용체의 아고니스트인 광범위한 항-염증 특성을 갖는 신규 화합물 군을 발견하였다. 따라서 이 화합물은 염증 부위에서 백혈구가 연루된 질환에서 백혈구 유도된 조직 손상으로부터의 보호를 제공하는 치료적 잇점이 있을 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 또한 염증성 질환의 치료에서 그 사용이 부작용 프로파일에 의해 제한된 코르티코스테로이드에 대한 안정적 대체제가 될 수 있다.

더욱 구체적으로, 인간 A3 수용체에서 심각한 아고니스트 활성을 일반적으로 결여하고 있다는 점에서 본 발명의 화합물은 공지의 A2a-선택성 아고니스트에 비하여 향상된 프로파일을 보여줄 수 있다. 이 프로파일은 A3 수용체가 또한 백혈구(예, 호산구) 및 기타 염증 세포(예, 마스트 세포)에서도 발견되고 이들 수용체의 활성화는 염증에 긍정적 영향을 줄 것이기 때문에 장점으로 간주될 수 있다[Kohno et al, 1996; Van Schaick et al 1996]. 천식에서 기관지 수축 효과는 아데노신 A3 수용체를 통하여 매개될 수 있는 것으로 여겨진다[Kohno et al, 1996].

따라서, 본 발명에 따르면, 하기 화학식 (I) 화합물 및 이의 염 및 용매화물을 제공한다.

화학식 1



상기 식에서 R^1 및 R^2는 독립적으로 하기에서 선택된 기를 나타내고:

(i) C_{3-8} 시클로알킬-;

(ii) 수소;

(iii) 아릴$_2$CHCH$_2$-;

(iv) C$_{3-8}$ 시클로알킬C$_{1-6}$ 알킬-;

(v) C$_{1-8}$ 알킬-;

(vi) 아릴C$_{1-6}$ 알킬-;

(vii)R^{4}R^{5}N-C$_{1-6}$ 알킬-;

(viii) C$_{1-6}$ 알킬-CH(CH$_2$0H)-;

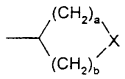
(ix) 아릴C$_{1-5}$ 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

(x) 아릴C$_{1-5}$ 알킬-C(CH$_2$0H)$_2$-;

(xi) C$_{3-8}$ 시클로알킬 (하나 이상, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 -(CH$_2$)$_p$R^6 기로 독립적으로 치환됨);

(xii) H$_2$NC(="NH)NHC$_{1-6}$ 알킬-;

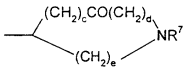
(xiii) 하기 화학식의 기 및 이 기에서 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 둘이 존재한다면 둘 다가 메틸로 치환된 기;



(xiv) -C$_{1-6}$ 알킬-OH;

(xv) -C$_{1-8}$ 할로알킬;

(xvi) 하기 화학식의 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-)$_{2-g}$;

R^{3}는 메틸, 에틸, -CH="CH$_2$, n-프로필, -CH$_2$CH="CH$_2$, -CH="CHCH$_3$, 이소프로필, 이소프로페닐, 시클로프로필, 시클로프로페닐, 시클로프로필메틸, 시클로프로페닐메틸, 시클로부틸, 시클로부테닐, -(CH$_2$)q할로겐, -(CH$_2$)$_h$Y(CH$_2$)iH, -(CH$_2$)$_h$COOCH$_3$, -(CH$_2$)$_h$OCOCH$_3$, -(CH$_2$)$_h$CON(CH$_2$)$_m$H((CH$_2$)$_n$H), -(CH$_2$)$_h$CO(CH$_2$)$_o$H 또는 CH$_2$C((CH$_2$)$_u$H)="NO(CH$_2$)$_v$H를 나타내고;

Y는 0, S 또는 $N(CH_2)_j$를 나타내고;

a 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수(단, a + b는 3 내지 5임)를 나타내고;

c, d 및 e는 독립적으로 0 내지 3의 정수(단, c + d + e는 2 내지 3임)을 나타내고;

f는 2 또는 3을 나타내고 g는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

p는 0 또는 1을 나타내고;

q는 2 또는 3을 나타내고;

h는 2 또는 3을 나타내고;

i는 h+i가 2 내지 4의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고

j는 h+i+j가 2 내지 4의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고

m 및 n은 독립적으로 m+n이 0 내지 2의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

o는 h+o가 2 내지 3의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

u 및 v는 독립적으로 u+v가 0 내지 1의 범위가 되도록 하는 0 또는 1을 나타내고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-6} 알킬-을 나타내거나 또는 NR^4R^5가 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-C_{1-6} 알킬피페라지닐을 나타내고;

R^6는 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;

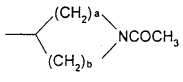
X는 NR^7, 0, S, SO 또는 SO_2를 나타낸다;

단, R^3가 메틸, 에틸 또는 이소프로필을 나타내면, R^1 및(또는) R^2는 독립적으로 하기를 나타내야 한다:

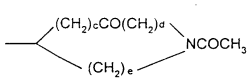
(a) f가 2 또는 3이고 g가 0 내지 2의 정수일 때, -$(CH_2)_fSO_2NH_g$(C_{1-4} 알킬-)$_{2-g}$ 또는 -$(CH_2)_fSO_2NH_g$(아릴 C_{1-4} 알킬-)$_{2-g}$;

(b) 독립적으로 하나 이상의 -$(CH_2)_pNHCOCH_3$ 기들로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

(c) 하기 화학식의 기 및 이 기에서 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 둘이 존재한다면 둘 다가 메틸로 치환된 기;



(d) 하기 화학식의 기.



C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 군을 포함하는 것으로서, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 바람직하게는 포화 상태이지만 불포화 상태일 수도 있다. C_{1-4} 알킬, C_{1-5} 알킬, C_{2-4} 알킬 및 C_{1-8} 알킬도 이와 마찬가지로 해석될 수 있다.

아릴은 단일 및 이중 방향족 고리(예: 페닐, 나프틸), 및 질소, 산소, 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 이종 원자를 포함하는 이종 방향족 고리(예: 피리디닐, 피리미디닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 퀴놀리닐, 푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴)를 포함하고, 이들은 임의적으로 예를 들어 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 하이드록시, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 아미노, SO_2NH_2 또는 CH_2OH로 치환될 수도 있다.

R^1 및 R^2의 C_{3-8} 시클로알킬의 예에는 단일 고리 알킬(예: 시클로펜틸, 시클로헥실) 및 이중고리 알킬(예: 엑소노로보른-2-일과 같은 노르보르닐)이 포함된다.

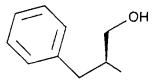
R^1 및 R^2의 (아릴)$_2CHCH_2$-의 예에는 Ph_2CHCH_2- 또는 이 페닐기 하나 또는 둘다가 예를 들어 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬로 치환된 기가 포함된다. R^1 및 R^2의 C_{3-8} 시클로알킬C_{1-6} 알킬-의 예에는 에틸시클로헥실이 포함된다. R^1 및 R^2의 C_{1-8} 알킬의 예에는 $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-CH(Et)_2$ 및 $CH_2="C(Me)CH_2CH_2-$가 포함된다.

R^1 및 R^2의 아릴C_{1-6} 알킬-의 예에는 $(CH_2)_2Ph-$, $-CH_2Ph$[이들 Ph은 할로겐(예: 요오드), 아미노, 메톡시, 하이드록시, $-CH_2OH$ 또는 SO_2NH_2로 (1 또는 그 이상) 치환될 수도 있음]; $-(CH_2)_2$피리디닐(예: $-(CH_2)_2$피리딘-2-일)[이는 아미노로 치환될 수도 있음]; $(CH_2)_2$이미다졸릴[이 이미다졸릴기는 C_{1-6} 알킬기(특히 메틸기)로 N-치환될 수도 있음]이 포함된다.

R^1 및 R^2의 $R^4R^5N-C_{1-6}$ 알킬-의 예에는 에틸-피페리딘-1-일, 에틸-피롤리딘-1-일, 에틸-몰폴린-1-일, $-(CH_2)_2NH$(피리딘-2-일) 및 $-(CH_2)_2NH_2$가 포함된다.

R^1 및 R^2의 C_{1-6} 알킬-$CH(CH_2OH)$의 예에는 $Me_2CHCH(CH_2OH)-$가 포함된다.

R^1 및 R^2의 아릴C_{1-5} 알킬-$CH(CH_2OH)-$의 예에는 특히 다음과 같은 $PhCH_2CH(CH_2OH)-$가 포함된다.

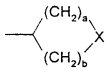


R^1 및 R^2의 C_{1-5} 알킬-$C(CH_2OH)-$에는 $PhCH_2C(CH_2OH)-$가 포함된다.

R^1 및 R^2에서 1 이상(예: 1, 2 또는 3)의 $-(CH_2)_pR^6$로 독립적으로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬의 예에는 2-하이드록시-시클로펜틸 및 4-아미노시클로헥실(특히, 트랜스-4-아미노-시클로헥실)이 포함된다.

R^1 및 R^2의 $H_2NC(="NH)NHC_{1-6}$ 알킬기의 예에는 $H_2NC(="NH)NH(CH_2)_2-$가 포함된다.

R^1 및 R^2에서 다음 화학식

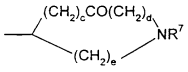


을 갖는 기의 예에는 피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피레피딘-4-일 또는 이들의 고리 질소 원자가 C_{1-6} 알킬(예: 메틸) 또는 벤질로 치환된 유도체, 테트라히드로-1,1-디옥사이드 티오펜-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일 및 1,1-디옥소-헥사히드로-1-람다-6-티오피란-4-일이 포함된다.

R^1 및 R^2의 $-C_{1-6}$ 알킬-OH 기에는 $-CH_2CH_2OH$가 포함된다.

R^1 및 R^2의 C_{1-8} 할로알킬에는 $-CH_2CH_2Cl$ 및 $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$가 포함된다.

R^1 및 R^2에서 다음 화학식



을 갖는 기의 예에는 2-옥소피롤리딘-4-일, 2-옥소-피롤리딘-5-일 또는 이들의 고리 질소 원자가 C_{1-6} 알킬(예: 메틸) 또는 벤질로 치환된 유도체가 포함된다.

R^1 및 R^2의 아릴에는 페닐[이는 임의적으로 할로겐{예를 들어 불소(특히 4-불소)}로 치환될 수도 있음]이 포함된다.

R^7의 C_{1-6} 알킬의 예에는 메틸이 포함되고 R^7의 C_{1-6} 알킬아릴의 예에는 벤질이 포함된다. R^7의 COC_{1-6} 알킬의 예에는 $-COCH_3$가 포함된다.

R^3의 C_{1-5} 알킬의 예에는 n-프로필 및 알릴이 포함된다. R^3의 C_{3-4} 시클로알킬에는 시클로부틸이 포함된다. R^3의 $-(CH_2)_hO(CH_2)_iH$에는 $-(CH_2)_2OMe$가 포함된다. 할로겐 또는 하이드록시로 치환된 C_{2-4} 알킬의 예에는 $-(CH_2)_2Cl$, $-(CH_2)_2OH$ 및 $-(CH_2)_3OH$가 포함된다.

R^1 및 R^2 모두가 수소이지는 않은 화합물이 바람직하다.

R^1으로서 바람직한 것은 아릴$_2CHCH_2-$, C_{1-8} 알킬, 수소 또는 아릴C_{1-6} 알킬-이다.

R^1으로서 더 바람직한 것은 Ph_2CHCH_2-, $-CH(Et)_2$, 수소 또는 페닐에틸-이고, 특히 더 바람직한 것은 Ph_2CHCH_2-이다.

R^2로서 바람직한 것은 $R^4R^5N-C_{1-6}$ 알킬-, 아릴 C_{1-6} 알킬, 아릴C_{1-5} 알킬$CH(CH_2OH)-$, 아릴C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬-$CH(CH_2OH)-$이다.

R^2로서 더 바람직한 것은 $(CH_2)_2$(피페리딘-1-일), 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸, 1S-히드록시메틸-2-페닐에틸, 페닐에틸 또는 1S-히드록시메틸-2-메틸 프로필이고, 특히 더 바람직한 것은 $-(CH_2)_2$(피페리딘-1-일)이다.

R^3로서 바람직한 것은 C_{1-3} 알킬(예: n-프로필 및 2-프로페닐), 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$, $-(CH_2)_{2-3}$ OH 또는 $-(CH_2)_2$할로겐이다. R^3로서 더 바람직한 것은 n-프로필, 2-프로페닐, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$또는 $-(CH_2)_{2-3}$ OH이다. R^3로서 특히 바람직한 것은 $-(CH_2)_2OCOCH_3$, $-(CH_2)_2OH$ 또는 $(CH_2)_3OH$이고, 특히 더 바람직한 것은 $-(CH_2)_2OCOCH3$, $-(CH_2)_2OH$이며, 가장 바람직한 것은 $-(CH_2)_2OH$이다.

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴이거나 NR^4R^5로써 피롤리디닐, 피레피디닐, 몰폴리닐, 아제티디디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-메틸피페라지닐임이 바람직하다.

X로서 바람직한 것은 NR^7, O, S 또는 SO_2이고, 더 바람직한 것은 NR^7 또는 SO_2이며, 가장 바람직한 것은 NR^7이다.

a 및 b로서 바람직한 것은 양자 모두 2인 것이다. a는 1, b는 2인 것도 바람직하다.

R^7은 수소가 바람직하다.

p는 0, q는 2, h는 2, i는 0 또는 1(특히, 0), j는 1, m과 n은 0 또는 1, o는 1, u 및 v는 0이 바람직하다.

R^6는 OH 또는 NH_2가 바람직하다. 특히 바람직한 것은 NH_2이다.

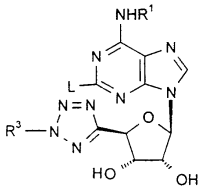
c는 0이 바람직하고, d 및 e는 각각 2, 0 또는 1, 1이 바람직하다.

화학식 (I)은 테트라히드로푸란 고리 주변의 위치에서 절대적으로 입체화학적 특징을 나타낸다. 측쇄가 키랄 중심을 포함할 때, 본 발명은 입체이성질체들 각각은 물론 입체이성질체 및 부분입체이성질체의 혼합물(라세미 혼합물 포함)까지 포함한다. 일반적으로 화학식 (I)의 화합물은 순수 분리된 단일 입체이성질체의 형태가 바람직하다.

본 발명은

(a) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그 보호 유도체를 화학식 R^2NH_2의 화합물 또는 그 보호 유도체와 반응시키고,

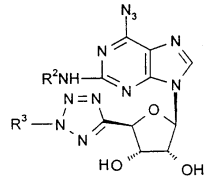
화학식 II



(상기 식에서, L은 이탈기를 나타낸다)

(b) 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그 보호 유도체를 환원시킴으로써 화학식 (I)의 화합물[단, R^1은 수소임]을 제조하고, 필요하다면

화학식 III



(c) 화학식 (I)의 화합물이 보호된 형태인 경우에는 탈보호시키고, 바람직하다면 화학식 (I)의 화합물 또는 그 염을 다른 염의 형태로 전환시키는 공정

을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

상기 공정 (a)에서의 L은 할로겐(예: 염소 또는 불소)과 같은 이탈기이다. 공정 (a)의 반응은 일반적으로 DMSO와 같은 용매의 존재하에 반응물들을 50 내지 150℃로 가열하면서 수행한다. 이 반응에 유기 염기(예: 디이소프로필에틸아민과 같은 3치환 유기 아민)이 존재하는 것도 바람직하다. 이러한 반응 조건에서, 반응은 고효율로 신속하게 진행되기 쉽기 때문에 (특히 R^1이 수소인 경우에는) Hal이 불소인 것이 바람직하다.

상기 공정 (b)에서의 환원 반응은 촉매(예: 표준 조건 Pd/C)를 사용한 수소화 반응으로 수행할 수 있다.

상기 공정 (c)에서의 보호기의 예와 그 제거 방법에 대해서는 다음의 문헌을 참조하면 된다: T W Greene " Protective Groups in Organic Synthesis" (J Wiley & Sons, 1991). 적절한 하이드록실 보호기에는 가수분해에 의해 제거될 수 있는 알킬(예: 메틸), 아세탈(예: 아세토나이드) 및 아실(예: 아세틸 또는 벤조일); 및 촉매 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 아릴알킬(예: 벤질)이 포함된다. 적절한 아민 보호기에는 가수분해 또는 가수소분해에 의해 적절하게 제거될 수 있는 술포닐(예: 토실), 아실(예: 벤질옥시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐) 및 아릴알킬(예: 벤질)이 포함된다.

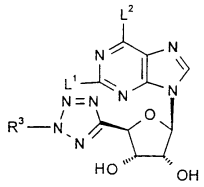
화학식 (I) 화합물의 적절한 염에는 무기산 또는 유기산으로부터 유래된 산부가염(예: 염산염, 브롬산염, 1-히드록시나프탄산염, 메실산염, 황산염, 인산염, 아세트산염, 벤조산염, 구연산염, 숙신산염, 젖산염, 타르타르산염, 푸마르산염 및 말레산염), 및 적절하다면 무기 염기 염(예: 나트륨 염과 같은 알칼리 금속 염)과 같은 생리학적으로 허용가능한 염이 포함된다. 그 외에도 화학식 (I) 화합물의 염에는 생리학적으로 허용가능하지는 않으나 화학식 (I)의 화합물 및 생리학적으로 허용가능한 그의 염의 제조에 사용될 수 있는 염이 포함된다. 이러한 염의 예에는 트리플루오로아세트산염 및 포름산염이 포함된다.

화학식 (I) 화합물의 적절한 용매의 예에는 수화물이 포함된다.

화학식 (I) 화합물의 산부가 염은 화학식 (I)의 유리 염기를 적절한 산으로 처리함으로써 제조할 수 있다.

화학식 (II) 화합물 또는 그 보호 유도체는 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그 보호 유도체를 화학식 R^1NH_2의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IV

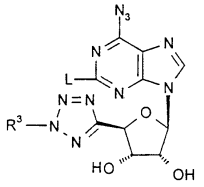


{상기 식에서, L^1 및 L^2는 독립적으로 할로겐(예: 염소 또는 불소)와 같은 이탈기이다}

상기 반응은 승온하에(예: 환류하에) 알콜(예: 이소프로판올)과 같은 용매 중에 유기 아민 염기(예: 디이소프로필 에틸아민)과 같은 염기가 존재하는 조건에서 수행될 수 있다.

화학식 (III)의 화합물 또는 그 보호 유도체는 하기 화학식 (IIIA)의 화합물 또는 그 보호 유도체를 통상의 조건에서 화학식 R^2NH_2의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 IIIA

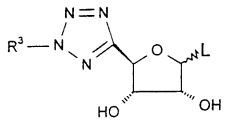


{상기 식에서, L은 할로겐(예: 염소 또는 불소)과 같은 이탈기이다}

화학식 (IIIA)의 화합물 또는 그 보호 유도체는 화학식 (IV)의 화합물 또는 그 보호 유도체를 통상의 조건에서 아자이드화물(예: 아자이드화 나트륨)과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 보호 유도체는 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호 유도체를 2,6-디할로퓨린(예: 2,6-디클로로퓨린)과 반응시킴으로써 제조될 수도 있다.

화학식 V

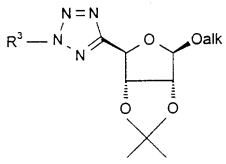


(상기 식에서 L은 이탈기를 나타낸다.)

리보스 2- 및 3-히드록실기가 예를 들어 아세틸기에 의해 보호된 화학식 (V)의 화합물을 사용하는 것이 선호된다. 이탈기 L은 OH를 나타낼 수도 있지만, 바람직하게는 C_{1-6} 알콕시(예: 메톡시 또는 에톡시), 에스테르 부분(예: 아세틸옥시 또는 벤조일옥시) 또는 할로겐을 나타낼 것이다. 바람직한 L기는 아세킬옥시이다. 반응은 MeCN과 같은 불활성 용매 중에서 루이스 산(예: TMSOTf) 및 DBU의 존재하에 반응물들을 결합시키고, 말하자면 70-80℃로 가온함으로써 수행될 수 있다.

화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물을 물 중에서 트리플루오로아세트산으로 처리한 후, 예를 들면 피리딘 중에서 무수 아세트산과 반응시킴으로써 재보호함에 의해 화학식 (VI)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

화학식 VI

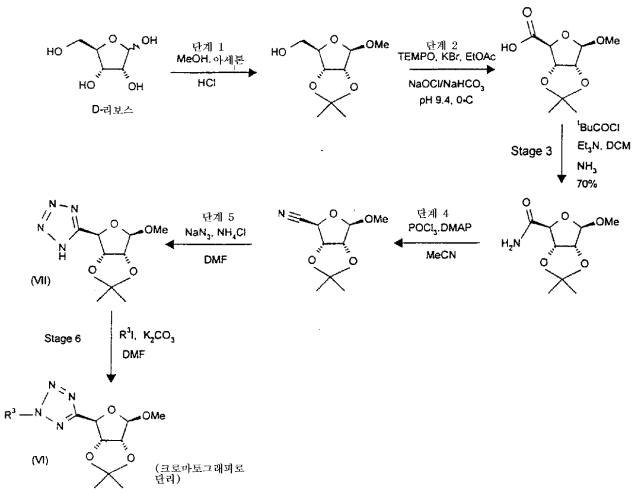


(상기 식에서, alk는 C_{1-6} 알킬(예: 메틸)을 나타낸다.)

화학식 (V)의 화합물(여기에서 L은 할로겐을 나타낸다)은 아세테이트와 같은 상응하는 1-알코올 또는 1-에스테르로부터 제조될 수 있다. 반응은 일반적으로 무수 HCl 또는 HBr로 처리하는 중에 일어날 것이다. 1-아이오다이드는 트리메틸실릴아이오다이드로 처리함에 의해 직접 제조될 수 있고, 1-플루오라이드는 DAST로 처리함으로써 제조될 수 있다. 불활성 용매, 예를 들면 디에틸에테르, DCM, THF 또는 CCl_4가 일반적으로 적합할 것이다.

화학식 (VI)의 화합물은 하기 도식 1에 따라 제조될 수 있다.

도식 1

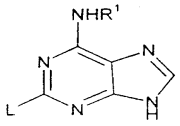


1-6 단계에 대한 일반적인 조건은 당업자에게 알려질 것이다. 도식 1에 제시된 시약과 조건은 조건예들이고, 동일한 화학적 변형을 달성하기 위한 대안적인 시약과 조건은 당업자에게 알려져 있을 수도 있다는 점 또한 이해될 것이다. 예를 들면, 대안적인 알코올(예: C_{1-6} 알킬 알코올)은 1 단계에서 화학식 (VII) 및 (VI)의 화합물들에 다른 C_{1-6} 알킬 옥시 이탈기를 제공하기 위해 사용될 수도 있다. 1 단계는 또한, HCl의 사용을 과염소산($HClO_4$) 및 2,2 디메톡시프로판, 또는 대안적으로 아세틸 클로라이드(고수율을 유지하고 과염소산 염의 사용을 피한다는 잇점을 갖는다)에 의해 대체될 수 있다는 점에서 변형될 수 있다. 대안적인 반응 조건은 3 단계에서도 사용될 수 있는데, 이는 에틸 아세테이트, 티오닐 클로라이드 및 기체 암모니아를 사용할 수 있다는 것이다(염소화 용매 및 문제가 되는 암모늄 피발로에이트 불순물의 합성을 피하는 잇점이 있다). 4 단계는 반응 조건에서 $POCl_3$, TEA, DMF 및 에틸 아세테이트를 사용함으로써 수행될 수도 있다(위해한 DMAP의 사용을 피한다). OMe 이외에 하나의 이탈기가 요망되는 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물 제조를 위해 상기 기술한 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 대안적인 기들은 1 단계에서 리보스의 2 및 3 히드록실기들을 보호하기 위해 사용될 수도 있다. 우리는 또한, 5 단계가 톨루엔 중에서 아지도트리메틸실란 및 디부틸틴 옥사이드를 사용함으로써 바람직하게 수행될 수 있음을 밝혔다.

6 단계 후에는, 순수하지 않은 생성물이 통상의 기술 및 특히 질소압하에 속성 크로마토그래피 조건을 사용하여 정제될 수도 있다. 우리는, 만족스러운 조건이 디클로로메탄의 최소 부피 중의 미정제 생성물을 카이젤겔 60(머크 9385) 칼럼상에 적하하고, 시클로헥산 중의 에틸 아세테이트(10-40%) 구배의 용매계를 이용하여 용출하는 것을 포함하는 것임을 밝혔다.

화학식 (II)의 화합물 및 그의 보호 유도체는 또한, 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호 유도체를 화학식 (VIII)의 화합물과 반응시키고, 이어서 탈보호 또는 탈보호 및 재보호 반응을 임의로 수행함으로써 제조될 수 있다.

화학식 VIII



(상기 식에서, L은 할로겐 예를 들면, 클로린 또는 플루오린과 같은 이탈기를 나타낸다.)

우리는 화학식 (V)의 화합물을 보호된 형태로 사용하는 것을 선호한다. 특별히 우리는, 리보스의 2-위치에서 적어도 히드록실기가 예를 들면 아세틸 또는 벤조일에 의해 에스테르기로서 보호되는 것을 선호하며, 그 이유는 이것이 커플링 반응에서 더 큰 입체선택성을 제공하는 경향이 있기 때문이다. 우리는 2- 및 3-위치 히드록실기가 아세틸에 의해 보호되는 것을 선호한다. 적합한 이탈기 L은 상기 기술된 바와 같다. 바람직한 이탈기 L은 아세틸옥시이다.

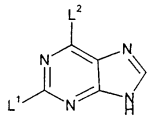
이 방법은 L이 플루오린인 경우(및 특히 그 무엇보다도 R^1이 수소인 경우)에 반응이 일반적으로 빠르고 효율적이며, 높은 결정성의 생성물을 생성하는 경향이 있기 때문에 특히 바람직하다.

이 반응의 생성물은 원한다면, 온화한 염기 조건(예: 포타슘 카보네이트의 존재)하에 예를 들면 알코올(예: 이소프로판올)로 처리하는 통상의 조건하에서 탈보호될 수도 있다.

화학식 (V)의 화합물(보호된 형태) 및 화학식 (VIII)의 화합물의 반응은 아세토니트릴과 같은 불활성 용매 중에서 루이스 산(예: TMSOTf) 및 임의로 실릴화제(예: BSA)의 존재하에 반응시키고 예를 들면 물로 마무리함에 의해 수행될 수도 있다. L이 할로겐을 나타내는 경우, 실릴화제가 존재하는 때에는 루이스 산은 일반적으로 생략될 수 있다.

화학식 (VIII)의 어떤 화합물들은 알려져 있다. 화학식 (VIII)의 그 외 다른 화합물은 통상의 조건하에서 화학식 (IX)의 화합물을 R^1NH_2와 반응시킴으로써 제조될 수도 있다.

화학식 IX



(상기 식에서, L^1 및 L^2는 독립적으로 할로겐, 예를 들면 클로린 또는 플루오린과 같은 이탈기를 나타낸다.)

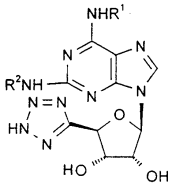
화학식 R^1NH_2, R^2NH_2 및 IX의 화합물은 알려져 있거나 또는 알려져 있는 통상의 방법에 의해 제조될 수도 있거나, 둘 중의 하나이다.

본 발명의 추가적인 면으로서, 우리는 또한 화학식 (I)의 화합물을 단서 없이 제공하기 위해 사용될 수도 있는 신규 방법을 제공한다.

따라서 우리는 화학식 (I)의 화합물을 단서 없이 제조하기 위한 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

(d) 상응하는 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키기; 또는,

화학식 X



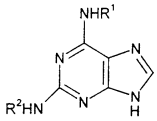
화학식 XI

R^3 - L

(상기 식에서 L은 이탈기이다.)

(e) 상응하는 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호 유도체와 반응시키기.

화학식 XII

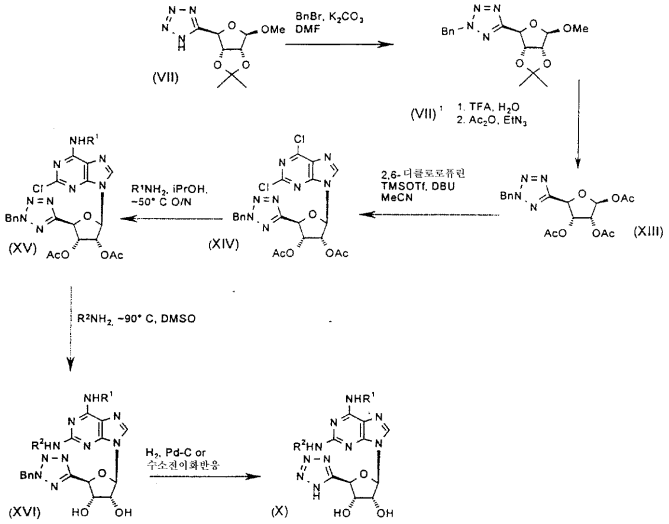


과정 (d)는 온화한 염기(예: K_2CO_3) 및 불활성 용매(예: DMF)의 존재하에서 2개의 시약을 결합시키는 중에 일반적으로 일어날 것이다. 전형적인 이탈기 L은 할로겐(예: Br)을 포함한다.

과정 (e)는 MeCN과 같은 불활성 용매 중에서 루이스 산(예: TMSOTf) 및 임의로 실릴화제(예: BSA)의 존재하에 반응시키고 예를 들면 물로 마무리하는 중에 일반적으로 일어날 것이다. 우리는 L이 아세틸옥시를 나타내고 2개의 히드록실기는 아세틸 에스테르로서 보호되는 것을 선호한다. 탈보호 단계(예를 들면 K_2CO_3와 같은 온화한 염기 사용)는 이어서 화학식 (I)의 화합물을 생성시키기 위해 필요할 것이다.

화학식 (X)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제조에 관하여 상기 기술한 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수도 있다. 화학식 (X)의 화합물이, R^3가 수소로 치환된 화학식 (II), (III), (IIIA) 및/또는 (IV)의 화합물의 유사체를 통하여 제조될 경우, 그러한 화합물들은 테트라졸의 N2-위치가 바람직하게 보호된다. 적합한 보호기는 벤질이며, 이는 비보호 테트라졸을 염기(예: K_2CO_3)의 존재하에 벤질 할라이드(예: 벤질 브로마이드)로 처리함으로써 결합될 수도 있다. 화학식 (X)의 화합물의 제조를 위한 예시적인 방법이 도식 2에 제시된다.

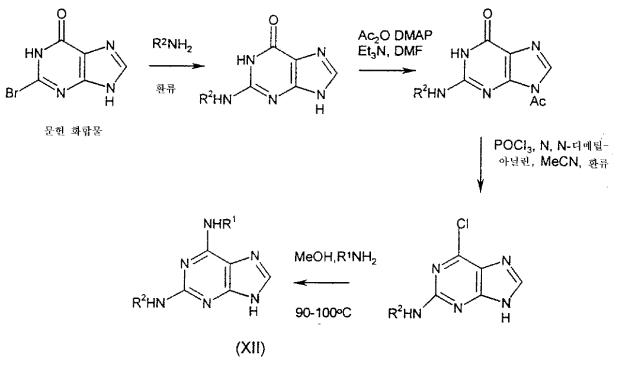
도식 2



화학식 (XI)의 화합물은 공지이거나 공지 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 (XII)의 화합물은 예를 들면 하기 도식 3에 따라 제조될 수 있다.

도식 3



과정 (d) 및 (e)는 (2R,3R,4S,5R)-2-[6-아미노-2-(1S-히드록실메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올 화합물 및 그의 염 및 용매화물, 말레이트 염을 제조하기 위해 특히 적합하다.

우리는 과정 (e)를 선호한다.

화학식 (I)의 화합물이 백혈구 기능을 억제하는 잠재성은, 이 화합물이 N-포밀메티오닐-루이실-페닐알라닌(fMLP)과 같은 화학적 유인제에 의해 활성화된 호중구로부터 수퍼옥사이드(O_2^-) 생성을 억제하는 능력을 갖는 점에 의해 입증될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 염증 부위에 백혈구가 관여하는 질환에 있어서 백혈구-유도된 조직 손상으로부터의 보호를 제공하는 잠재적 치료 잇점을 갖는다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 이로운 항-염증성 효과를 갖는 병상의 예로는, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 기관지염(만성 기관지염 포함), 낭종성 섬유증, 천식(알레르겐-유도 천식성 반응 포함), 만성 폐색성 폐질환(COPD), 폐기종, 비염 및 패혈성 쇼크와 같은 호흡기도 질환들이 포함된다. 기타 관련 병상으로는 염증성 대장 질환을 포함하는 장 염증성 질환(예: 크론병 또는 궤양성 대장염), 헬리코박터 필로리에 의해 유도된 위궤양 및 장 염증성 질환, 방사선 노출 또는 알레르겐 노출에 대한 2차적 질환 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물-유도 위질환이 있다. 나아가, 본 발명의 화합물은 건선, 알레르기성 피부염 및 과민 반응과 같은 피부 질환, 및 예를 들어 알쯔하이머병 및 다발성 경화증과 같이 염증성 요소를 갖는 중추신경계 질환을 치료하는 데 사용될 수도 있다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 이로운 효과를 갖는 병상의 추가적인 예로는 말초 혈관병, 허혈후 리퍼퓨젼 손상 및 특발성 과호산구증가 증후군과 같은 심장 질환이 있다.

백혈구 기능을 억제하는 본 발명의 화합물은 면역억제제로서 유용하며, 따라서 류마티스 관절염 및 당뇨병과 같은 자가면역 질환의 치료에 대한 용도를 갖는다.

본 발명의 화합물은 전이(metastasis)를 억제하는 데 또한 유용할 수 있다.

주요 관심의 대상이 되는 질환으로는 천식 및 COPD가 포함된다.

당업자라면 본원에서 언급하는 치료에 관한 기재 내용이 통상의 치료 뿐만 아니라 그 예방에도 미친다는 것을 알 수 있을 것이다.

위에서 언급한 바와 같이 화학식(I)의 화합물은 인체용 또는 수의과용 약제로서, 특히 항염증제로서 유용하다.

본원발명은 인체용 또는 수의과용 약제, 특히 백혈구 유도성 조직 손상에 감수성이 있는 환자의 치료에 사용되는 약제로서의 화학식(I)의 화합물 및 그 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

본원발명은 인체용 또는 수의과용 약제, 특히 백혈구 유도성 조직 손상에 감수성이 있는 환자의 치료에 사용되는 약제를 제조하는데 있어서의 화학식(I)의 화합물 및 그 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

또한 본원발명은 백혈구 유도성 조직 손상에 감수성이 있는, 염증상태의 인간 또는 동물에 화학식(I)의 화합물 및 그 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 치료 유효량으로 투여하여 치료하는 방법을 제공한다

본원발명의 화합물은 편리한 방법으로 투여할 수 있도록 제형화할 수 있다. 본원발명은 본원의 화학식(I)의 화합물 및 그 생리학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하고 바람직하다면 하나 이상의 생리적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 항염증 치료용 약제적 조성물을 포함한다.

본원발명은 상기한 약제적 제형을 제조하는 방법을 제공한다.

본원발명의 화합물은 예를 들어 경구형 제형, 구강내 투여 제형, 비경구투여 제형, 경피 또는 직장 투여 제형으로 제제화될 수 있으며, 비경구투여 제형이나 경피투여 제형(예를 들어 에어로졸)이 바람직하다.

경구투여용인 정제 또는 캡슐은 다음과 같은 관용적인 첨가제를 포함할 수 있다. 결합제로는 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 전분풀, 셀룰로스 또는 비닐피롤리돈이 사용될 수 있고, 충진제로는 예를 들어 유당, 미세결정상 셀룰로스, 설탕, 옥수수전분, 칼슘 포스페이트, 또는 솔비톨이 사용될 수 있으며, 윤활제로 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카가 사용될 수 있고, 붕해제로는 예를 들어 감자 전분, 크로스카르멜로스 소듐, 또는 소듐 전분 글리콜레이트가 사용될 수 있으며, 습윤제로는 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트가 사용될 수 있다. 정제는 관용기술로 코팅될 수 있다. 경구용 액제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유탁액, 시럽 또는 엘릭실제, 또는 사용 전에 물 또는 적절한 용매로 액화할 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 이러한 액제는 다음과 같은 관용적인 첨가제를 포함할 수 있다. 현탁제로는 예를 들어 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 포도당/설탕 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화된 식용 지방을 사용할 수 있고, 유화제로는 예를 들어 레시틴, 솔비탄 모노-올레이트 또는 아카시아를 사용할 수 있고, 비수성 담체(식용 오일을 포함한다)로서는 예를 들어 아몬드 오일, 분류된 코코넛 오일, 오일상의 에스테르류, 프로필렌 글리콜 또는 에틸알코올을 사용할 수 있으며, 보존제로는 예를 들어 메틸 또는 프로필 파라-히드록시벤조에이트 또는 소르브 산을 사용할 수 있다. 상기 제형은 또한 완충제, 향미제, 착색제 및/또는 감미제(예를 들어 만니톨)을 포함할 수 있다.

구강내 투여 제형으로 상기 조성물을 정제 또는 사탕 형태 등 관용 기술로 만들 수 있다.

상기 화합물들을 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 관용적인 좌제용 기제를 포함하는 좌제형으로 만들 수 있다.

본원발명의 화합물은 주사용 제형 또는 주입 주사용 제형과 같은 비경구형 제형으로 만들 수 있으며, 보존제를 포함하여 투여량 단위로, 예를 들어 앰플, 바이알, 소량 주입량 제형, 기충진 주사기 또는 다용량 용기 등으로 제공할 수 있다. 상기 조성물은 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 유탁액 형태일 수 있고 항산화제, 완충제, 항미생물제 및/또는 등장제 등을 포함할 수 있다. 또는 활성 성분은 건조 분말로 하고 사용 전에 주사용 증류수 등의 적절한 담체를 사용하는 형태가 될 수도 있다. 상기 건조 분말은 멸균 상태이어야 하고 멸균된 용기에 담거나 각 용기의 멸균된 용액에 넣은 후 동결건조할 수 있다.

경피 투여 제형은 취입 투여 (insufflation; 불어 넣어 투여하는 형태) 또는 흡입 투여(들여 마셔 투여하는 형태)를 포함한다. 경피 투여 제형은 연고, 크림, 로션, 분말, 페서리(자궁전), 스프레이, 에어로졸, 흡입 또는 취입 투여용 캡슐 또는 카트리지, 성무용(nebulation) 또는 적가용 용액(예를 들어 점안액 또는 점비제)을 포함한다.

연고 및 크림은 예를 들어 수성 또는 유성 기제에 적절한 후화제 (thickening agent) 및/또는 겔화제 및/또는 용매를 첨가할 수 있다. 상기 기제는 예를 들어 물 및/또는 액체 파라핀, 아라키스 오일과 같은 식물성 오일, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 용매를 포함한다. 후화제로는 연 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정 왁스 및 밀랍이 사용될 수 있다.

로션은 수성 또는 유성 기제에 하나 이상의 유화제, 예를 들어 탈크, 유당, 전분과 같은 유화제를 포함하여 제형화할 수 있다. 적가제는 수성 또는 비수성 기제와 하나 이사의 분산제, 용해제 또는 현탁제를 포함하여 제형화 할 수 있다.

스프레이 조성물은 예를 들어 수성 용액 또는 현탁액, 또는 압축된 팩에 담긴 에어로졸일 수 있다. 에어로졸의 적절한 추진제로는 예를 들어 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스가 사용될 수 있다.

비강내 스프레이는 수성 또는 비수성 담체와 후화제, pH 조절용 완충 염, 산, 염기, 등장 조절제 또는 항산화제를 포함하여 만들 수 있다. 흡입용 또는 취입용 캡슐 또는 카트리지(예를 들어 젤라틴 또는 알루미늄 포일과 같은 기포제)는 본원발명의 화합물의 분말 및 유당 또는 전분과 같은 적절한 분말 기제를 포함할 수 있다.

성무화하여 흡입하는 용액은 수성 담체와 완충 염, 산 또는 염기, 등장 조절제, 또는 항미생물제를 포함할 수 있다. 이들은 오토클래브 또는 여과 방법으로 멸균하거나, 비멸균 제품으로 제공될 수도 있다.

본원발명에 따른 약제학적 조성물은 다른 치료용 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 치료용 약제로는 예를 들어 항염증제(예를 들어 코티코스테로이드류 (예를 들어 플루티카손 프로피오네이트, 베크로메타손 디프로피오네이트, 모네타손 퓨로에이트, 트리암시놀론 아세토나이드 또는 부데소나이드), 또는 NSAID (예를 들어 소듐 클로모글리케이트), 또는 베타 아드레날린 작용제 (예를 들어 살메테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 페노테롤 또는 터부탈린 및 그 염), 또는 항감염증 치료제 (예를 들어 항생제, 항비루스제)를 포함한다.

또한 본원발명은 화학식(I)의 화합물 및 그 생리적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 다른 치료용 약제와의 조합을 제공한다. 상기 치료용 약제는 예를 들어 항염증제(예를 들어 스테로이드류 또는 NSAID)를 포함하다.

상기 조합은 하나의 약제적 제형으로 제공될 수도 있으며, 상기 제형은 앞에서 설명한 생리적으로 허용되는 다양한 희석제 또는 담체들을 포함할 수 있다.

상기 조합의 각각의 구성 성분은 별개의 제형 또는 결합된 제형으로, 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 당업자는 공지된 약물의 적절한 용량을 쉽게 알 수 있을 것이다.

본원발명의 화합물은 예를 들어 0.01 내지 500 mg/kg의 용량으로, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg/kg의 용량으로, 1일 1 내지 4회 투여 할 수 있다. 정확한 용량은 투여 경로와 환자의 상태에 따라 달라진다.

본원발명의 화합물은 공지된 유사 화합물과 비교하여 볼 때 보다 효능이 강하고, 더 선택적이며, 부작용이 더 적고, 작용시간이 더 길고, 생체이용률이 더 높고, 흡입 투여하였을 때 전신 활성이 더 낮은 등의 이점과 다른 바람직한 특성을 가지고 있는 등의 효과를 나타낸다.

특히 본원발명의 화합물은 다른 아데노신 수용체 서브타입(특히 A1 및 A3 수용체 서브타입)과 비교하여 아데노신 2a 수용체 서브타입에 대한 선택성이 공지 화합물 보다 크다는 장점이 있다.

본원발명의 또다른 측면은 신규하고 유용한 중간체를 제공한다는 것이다.

본원발명의 화합물은 다음의 스크리닝 방법으로 생물학적 활성을 생체외 및 생체내에서 시험할 수 있다.

(1) 아데노신 2a, 아데노신 1 및 아데노신 3 수용체 서브타입에 대한 작용활성

다른 인체 아데노신 수용체에 대한 화합물의 작용 선택성은 카스타논 및 스페박(Castanon and Spevak, 1994)의 방법에 따라 인간 아데노신 수용체에 관련되는 유전자로 형질 전환한 차이니스 햄스터 오바리 (CHO) 세포를 사용하여 결정한다. 또한 CHO 세포는 분비 태반 알칼린 포스파타제(secreted placental alkaline phosphatase; SPAP)에 대한 시클릭 AMP 반응인자 자극 유전자로 형질 전환되었다. 시험 화합물의 효과는 cAMP (A2a)의 기저 수준 또는 SPAP 수준의 변화를 반영하는 포르스콜린-증진 cAMP(A1 및 A3)에 대한 영향으로 결정된다. 화합물의 EC_{50} 값은 비선택성 작용제인 N-에틸 카복스아미드 아데노신(NECA)의 값에 대한 비율로 결정한다.

(2) 감작된 기니피그에서의 항원 유도성 폐 호산구 축적 정도

오발부민 감작된 기니피그에 과민성 기관지 경련에 대한 보호용으로 메피라민(1 mg/kg)을 투여한다. 오발부민 노출(오발부민 50 μg/ml의 용액으로 만든 에어로졸을 30 분 동안 흡입함) 바로 직전에 본원의 화합물을 흡입 투여 경로 (상기 화합물의 에어로졸을 30 분 동안 흡입함)로 적용한다. 상기 오발부민 노출로부터 24 시간 후에 기니피그를 죽이고 폐를 세척하였다. 기관지 폐포 세척 액으로부터 백혈구의 총 수 및 차등 (differential) 수를 얻고, 호산구의 축적을 50% 감소시키는 화합물의 용량(ED_{50})을 결정한다 (Sanjar et al. 1992).

[참고문헌들]

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

Burkey TH, Webster, RO, (1993), Biochem. 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, pp 2675-82;

Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370, pp 411 -6;

Cronstein BN, (1994), J. Appl. Physiol. 76, pp 5-13;

Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), Eur. J. Pharmacol 263, pp 223-226;

Elliot KRF, Leonard EJ, (1 989), FEBS Letters 254, pp 94-98;

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. lmmunol. 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, pp 29-33

Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; ljzerman AP; Danhof M. (1996) Eur J Pharmacol 308 p3ll-314.

Wood KV. (1995) Curr Opinion Biotechnology 6 p5O-58.

이하의 실시예들로 본 발명을 예시한다.

실시예

일반적인 실험 세부사항

생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제한 경우, '플래쉬 실리카'는 크로마토그래피용 실리카겔로서 0.040 내지 0.063 메쉬(예컨대 Merck Art 9385)이며, 5 p.s.i. 이하의 질소 압력을 가해 컬럼 용리를 가속화시켰다. 박막 크로마토그래피(TLC)를 사용한 경우 이는 5 × 10 cm 실리카겔 60 F_{254} 플레이트(예컨대 Merck Art 5719)를 사용하는 실리카겔 TLC를 의미한다.

생성물을 제조용 HPLC로 정제한 경우, 이는 물(0.1% 트리플루오로아세트산 함유) 중의 아세토니트릴(0.1% 트리플루오로아세트산 함유)의 그래디언트로 용리하는, C18-역상 컬럼(1" Dynamax) 상에서 수행하였고, 다르게 표시하지 않았으면 화합물들을 그들의 트리플루오로아세트산염 형태로 분리하였다.

표준 자동화 제조용 HPLC 컬럼, 조건 및 용리제

i) 물 중의 0.1% 포름산 및 ii) 아세토니트릴 중의 0.05% 포름산으로 이루어진 용매 혼합물(여기에서 용리제는 용매 혼합물 중의 ii)의 퍼센트로 표현함)로 분당 4㎖의 유동 속도로 용리하는 Supelco ABZ+ 5㎛ 100 mm × 22 mm i.d. 컬럼을 사용하여 자동화 제조용 고성능 액체 크로마토그래피(autoprep. HPLC)를 수행하였다. 다르게 표시하지 않는 한 용리제는 20분간에 걸쳐 5 내지 95%의 그래디언트로서 사용하였다.

LC/MS 시스템

사용한 액체 크로마토그래피 질량 분광계(LC/MS) 시스템은 다음과 같다.

LC/MS 시스템 A - 용매 A(0.1% v/v 포름산 + 물 중의 0.077% w/v 암모늄 아세테이트) 및 용매 B(95:5 아세토니트릴:물 + 0.05% v/v 포름산)로 용리하는 Supelco ABZ+, 3.3 cm × 4.6 mm i.d. 컬럼. 0.7분간 100% A, 3.5분간 0-100% B 그래디언트 프로파일의 A+B 혼합물, 3.5분간 100% B로 유지, 0.3분간 0% B로 복귀하는 그래디언트 프로파일을 사용하였다. 양 및 음의 전자분사(electrospray) 이온화를 사용하였다.

LC/MS 시스템 B - 용매 A(0.1% v/v 포름산 + 물 중의 0.077% w/v 암모늄 아세테이트) 및 용매 B(95:5 아세토니트릴:물 + 0.05% v/v 포름산)로 용리하는 Supelco ABZ+, 5 cm × 2.1 mm i.d. 컬럼. 3.5분간 0-100% B, 1.5분간 100% B로 유지, 0.5분간 0% B로 복귀하는 그래디언트 프로파일을 사용하였다. 양 및 음의 전자분사 이온화를 사용하였다.

LC/MS 시스템 C - 용매 A(0.1% v/v 포름산 + 물 중의 10 mmol 암모늄 아세테이트) 및 용매 B(95:5 아세토니트릴:물 + 0.05% v/v 포름산)로 용리하는 Supelco ABZ+, 3.3 cm × 4.6 mm i.d. 컬럼. 0.7분간 100% A, 3.7분간 0-100% B 그래디언트 프로파일의 A+B 혼합물, 0.9분간 100% B로 유지, 0.2분간 0% B로 복귀하는 그래디언트 프로파일을 사용하였다. 양 및 음의 전자분사 이온화를 사용하였다.

신규 제조방법의 실시예

중간체 A: 2-브로모하이포크산틴

메르캅토기를 브롬으로 산화시키고 동일 반응기내(in situ)에서 브롬화수소로 치환시켜 2-티오크산틴** 으로부터 본 화합물을 제조하였다. 상기 산화 및 치환 반응에 관하여는 문헌[Beaman, A.G.; Gerster, J.F.; Robins, R.K.,J. Org. Chem, 1962, 27, 986.1]을 참조한다.

** Elion, G.B.; Lange, H.L., Hitchings, G.H.,J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 217.

중간체 B: 2-[(1S)-1-벤질-2-하이드록시에틸]아미노-1,9-디하이드로-6H-퓨린-6-온

100 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 내의 2-메톡시에탄올 30 ㎖ 중의중간체 A10.0 g (46.5 mmol) 및 L-페닐알라니놀 14.1 g(93.0 mmol) 혼합물을 밤새도록(> 12시간) 가열 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰더니 고체가 침전되었다. 물 150 ㎖를 가하여 침전을 더 발생시켰다. 1시간 동안 교반한 다음 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 물 50 ㎖로 세척한 다음 진공하에서 건조시켜 황색 고체형태로 표제 화합물7.40 g (56%)을 얻었다.1H NMR 분석 결과 상기 생성물은 두 호변체(tautomer)의 혼합물이었다. 여과액 및 세척액을 합하여 실온에서 2일간 방치하였다. 생성된 고체들을 여과하고 건조시켜 백색 고체 형태의 생성물 1.12 g (8.4%)을 얻었다. 전체 수율은 64% 였다. TLC(실리카겔, CH2Cl2중의 50% MeOH, 254 nm 가시화): Rf 0.9; 2-브로모하이포크산틴, Rf 0.6. MS(ES-): m/z 284(M-1)-.

1H NMR (주 호변체, 300 MHz) δ 2.76-2.98(m, 2H), 3.49(m, 2H), 4.09(br s, 1H), 5.04(2, 1H), 6.36(d, J ="8.1" Hz, 1H), 7.19-7.38(m, 5H), 7.66(s, 1H), 10.5(s, 1H), 12.5(s, 1H).

중간체 C: (2S)-2-[(9-아세틸-6-옥소-6,9-디하이드로-1H-퓨린-2-일)아미노]-3-페닐프로필 아세테이트

25 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 내의 DMF 3.5 ㎖ 중의 중간체 B 500 mg (1.75 mmol)의 현탁액에 아세트산 무수물 0.66 ㎖(7.02 mmol), N,N-디메틸피리딘 5 mg(촉매량) 및 트리에틸아민 0.98(7.02 mmol)을 실온에서 연속적으로 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 물 15 ㎖로 퀀칭시키고 2시간 동안 교반한 다음 현탁액을 여과하고 여과된 케이크를 물 10 ㎖로 세척하고 70-100℃의 진공하에서 건조시켜 회색을 띤 백색 분말형태로표제 화합물470 mg(73%)을 얻었다. TLC(실리카겔, CH2Cl2중의 10% MeOH, 254 nm 가시화): Rf 0.45. MS(ES-): m/z 368(M-1)-, 326 (M-1-Ac)-,1H NMR (300 MHz) δ 1.96(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.90(m, 2H), 4.16(m, 2H), 4.37(m, 1H), 6.70(br s, 1H), 7.16-7.31(m, 5H), 8.16(s, 1H), 10.8(s, 1H).

중간체 D: (2S)-2-[(6-클로로-9H-퓨린-2-일)아미노]-3-페닐프로필 아세테이트

100 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 내의 옥시염화인(phosphorous oxychloride) 16.7 ㎖ 에 N,N-디메틸아닐린 2.27 ㎖ (17.9 mmol)을 실온에서 가했다. 상기 혼합물을 10분간 교반한 다음, 6-하이드록시퓨린중간체 C4.40 g(11.9 mmol)를 동일한 두 부분으로 나누어 15분간에 걸쳐 가했다. 상기 혼합물을 15분간 환류 온도로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 교반하면서 상기 혼합물을 얼음물 550 ㎖에 천천히 가했다. 고체 NaOAc를 첨가하여 상기 수성 혼합물을 pH 3.5로 중화하고 CH2Cl2(3×)로 추출하였다. 유기층을 합하여 수성 NaHCO3(2×)로 세척하고, 무수 Na2SO4상에서 건조시킨 다음 진공하에서 농축시켰다. 결과로 얻은 갈색 오일을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하였다. CH2Cl2중의 5-10% MeOH로 용리하여 갈색 고체 형태로표제 화합물3.08 g (75%)을 얻었다. TLC(실리카겔, CH2Cl2중의 10% MeOH, 254 nm 가시화): Rf 0.50. MS(ES-): m/z 344(M-1)-, 346 (M-1, 동위원소)-,1H NMR (300 MHz) δ 2.15(s, 3H), 2.98(m, 2H), 4.08-4.35(m, 2H), 4.49(m, 1H), 7.26-7.53(m, 5H), 7.64(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 13.1(s, 1H).

중간체 E: (2S)-2-[(6-아미노-9H-퓨린-2-일)아미노]-3-페닐-1-프로판올

내벽이 유리로 피복된 200 ㎖ 파르(Parr) 압력 반응기에 중간체 D288 mg(0.834 mmol) 및 메탄올 중의 2M NH325 ㎖를 채웠다. 반응기를 밀봉하고 16시간 동안 90-100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매 및 과잉 반응물을 진공하에서 증발시켜 제거하였다. TLC 결과로 볼 때 비록 반응이 완전히 이루어지지는 않았지만 생성된 오일을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하였다. CH2Cl2중의 10-15% MeOH로 용리하여 고체 형태로표제 화합물48 mg (20%)을 얻었다. 추가로 용리하여 탈아세틸화된 형태로 출발 물질 156 mg(62%)을 회수하였다. TLC(실리카겔, CH2Cl2중의 10% MeOH, 254 nm 가시화): Rf 0.22.1H NMR (300 MHz) δ 2.61-2.80(m, 2H), 3.30-3.45(m, 2H), 3.95(m, 1H), 4.70(s, 1H), 5.65(d, J="8.0" Hz), 6.41(s, 2H), 6.99-7.26(m, 5H), 7.52(s, 1H), 12.1(s, 1H).

중간체 F: (3aS,4S,6R,6aR)-메톡시-2,2-디메틸-테트라하이드로-퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산

추가 깔때기, 열전쌍 프로브 및 질소 주입구가 설치된 1ℓ 3목 둥근바닥 플라스크에 D-리보오스(50 g) 및 아세톤(400 ㎖)을 가했다. 상기 혼합물을 -5℃로 냉각시킨 다음 2,2-디메톡시프로판(100 ㎖), 이어서 과염소산(20 ㎖)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 데워지도록 방치하고 짧은 시간동안 교반하였다. 메탄올(70 ㎖)을 가하고 반응 혼

합물을 밤새 교반하였다. 반응 용액을 약 5℃로 냉각시키고 30% 탄산나트륨 용액 약 95 ㎖를 적가하였다. 혼합물이 데워지도록 방치하고 여과하였다. 결과로 얻은 케이크를 에틸아세테이트(50 ㎖)로 세척하였다. 여과액을 약 200 mbar의 진공하에서 잔류 부피가 250 ㎖가 될 때까지 농축하고 에틸아세테이트(200 ㎖)로 희석시킨 다음 잔류 부피가 170 ㎖가 되도록 다시 농축시켰다. 에틸 아세테이트(200 ㎖) 및 물(200 ㎖)을 가하고 상들을 혼합하고 분리시켰다. 수성층을 에틸아세테이트(200 ㎖)로 2회 세척하고 층을 분리시켰다. 유기 추출액을 합하여 잔류 부피가 200 ㎖가 되도록 농축하고 에틸아세테이트(200 ㎖)로 다시 희석시켜 6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라하이드로-(3aR,6aR)-퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-메탄올의 에틸아세테이트 용액을 얻었다.

2ℓ 3목 둥근바닥 플라스크에 6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라하이드로-(3aR,6aR)-퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-메탄올의 에틸아세테이트 용액, 6% 탄산수소나트륨(158 ㎖), 브롬화칼륨(2.3 g) 및 TEMPO(0.167 g)을 가했다. 상기 반응 혼합물을 -7℃로 냉각시켰다. 한편으로는 탄산수소나트륨(6.8 g)을 10-13% 하이포아염소산나트륨(400.5 ㎖)에 용해시켰다. 온도를 15℃ 이하로 유지시키면서 표백 용액을 약 40분간에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고 10% 아황산나트륨 수용액(47 ㎖)을 가했다. 반응 혼합물을 15분간 교반하고, 상을 분리시키고 4M HCl로 수용액층의 pH를 2로 조정한 다음 에틸아세테이트(225 ㎖)로 2회 세척하였다. 에틸아세테이트 추출물을 진공하에서 농축시켜 백색 잔류물을 얻고 이를 시클로헥산(90 ㎖)으로 분쇄하였다. 고체를 여과하고 45℃ 진공에서 건조시켜 백색 고체 형태로 표제 화합물(33.6 g, D-리보오스에 대하여 46% 수율)을 얻었다. 융점: 126-129℃.

중간체 G: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라하이드로-퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 아미드

500 ㎖ 3목 둥근바닥 플라스크에중간체 F(20 g) 및 에틸아세테이트(160 ㎖), 이어서 티오닐 클로라이드(9.4 ㎖)를 가했다. 상기 반응용액을 2시간 동안 50℃로 데웠다. 온도가 40-60℃로 유지되도록 하는 비율로 가스상 암모니아(16 g)를 가했다. 물(120 ㎖)을 가했다. 층을 분리하고 수용액층을 에틸아세테이트(80 ㎖)로 2회 세척하였다. 유기 세척액을 합하여 진공하에서 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 시클로헥산(40 ㎖)으로 분쇄하고 고체를 여과하였다. 케이크를 시클로헥산(40 ㎖)으로 세척하고 고체를 45℃ 진공하에서 건조시켜 옅은 황갈색 고체 형태로 표제 화합물(16.7 g, 83.9% 수율)을 얻었다. 융점: 134-136℃. TLC(95/5 클로로포름/메탄올/50 ㎖당 TFA 약 5 방울/포스포몰리브덴산 스프레이) rf="0.49.

중간체 H: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라하이드로-퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴

22ℓ 3목 둥근 바닥 플라스크에중간체 G(643 g), 에틸아세테이트(7.72ℓ), N,N-디메틸포름아미드(1.26ℓ) 및 트리에틸아민(2.15ℓ)을 가했다. 상기 반응 용액을 약 0℃로 냉각시킨 다음 온도가 25℃ 이하로 유지되도록 하는 비율로 옥시염화인(1.38ℓ)을 가했다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반하였다. 온도를 20℃ 이하로 유지하면서 탄산수소칼륨 수용액(20%, 6.5ℓ)을 적가하였다. 층을 분리시키고 수용액층을 에틸아세테이트(3.5ℓ)로 재추출하였다. 유기층을 합하여 20% 탄산수소칼륨(3.5ℓ)으로 2회 세척하고 잔류 부피가 약 1ℓ가 되도록 농축시켰다. 활성탄(15 g)을 묽은 오일에 가하고 혼합물을 셀라이트(80 g)를 통해 여과하였다. 케이크를 에틸아세테이트(100 ㎖)로 세척하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켜 붉은색을 띤 오렌지색 오일 형태로 표제 화합물(519 g, 88% 수율)을 얻었다. TLC(1:1 에틸아세테이트/시클로헥산; 포스포몰리브덴산 시약 전개) rf="0.73.

중간체 I: 5-(6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-1H-테트라졸

3ℓ 3구 환저 플라스크에중간체 H(200 g), 톨루엔(2ℓ), 아지도트리메틸실란(332 ㎖) 및 디부틸틴 산화물(24.9 g)을 가했다. 이 반응 혼합물을 15 시간 동안 60 ℃까지 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공으로 농축시켜서 잔류 부피가 약 300 ㎖ 되게 하였다. 톨루엔(1ℓ)를 가하고 이 용액을 다시 농축시켜서 잔류 부피가 약 470 ㎖ 되게 하였다. 톨루엔(400 ㎖) 및 물(19.8 ㎖)를 가하고 이 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켜서 약 250 ㎖의 잔류물을 만들었다. 이 잔류물을 톨루엔(800 ㎖) 중에 데우면서 용해시켰고, 이어서 실온까지 식도록 놓아 두었고 3 일 이상 교반하였다. 이 고체를 여과하고 톨루엔(250 ㎖)로 2 회 세척하였다. 생성물을 진공으로 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물(135 g)(55% 수율)을 얻었다: 녹는점 130 ℃.

중간체 J: 2-에틸-5-(6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-2H-테트라졸

1ℓ 3구 환저 플라스크에중간체 I(31.8 g), 탄산 칼륨(12.7 g) 및 아세톤(238 ㎖)을 가하였다. 요오드화 에틸(14.1 ㎖)을 시린지를 통해서 가하고 이 반응 혼합물을 42 ℃에서 2.5-3 시간 동안 보온하였다. 이 반응 혼합물이 실온까지 냉각되도록 놓아 두고 이어서 시클로헥산(238 ㎖)을 가하였다. 생성된 침전물을 여과하고 이 케이크를 여과하고 시클로헥산(65 ㎖)으로 3 회 세척하였다. 그 여액을 농축하여 잔류 부피 195 ㎖ 되게 하고 이어서 시클로헥산(238 ㎖)으로 다시 희석하였다. 이 시클로헥산 용액을 3 일간 0-5 ℃에서 냉장하고 생성된 결정성 고체(N1 알킬화 생성물)를 여과하고 시클로헥산(65 ㎖)으로 3 회 세척하였다. 이 합쳐진 여액들을 진공으로 농축하여 오일로서 중간체 등급의 표제 화합물을 얻었다. 이 오일을 60 ℃에서 시클로헥산(200 ㎖) 중에 용해시키고 이 용액을 실온까지 식도록 놓아 두었고 여과하였다. 생성된 결정성 고체를 여과하고 시클로헥산(65 ㎖)으로 3 회 세척하였다. 이 합쳐진 여액을 농축하여 노란색 오일의 표제 화합물을 얻었다: TLC (1:1 에틸 아세테이트/헥산; 포스포몰리브덴 산 반응물 시각화) rf ="0.68.

중간체 K: rel-아세트 산 4R,5-디아세톡시-2R-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)테트라히드로-푸란-3R-일 에스테르

환저 플라스크에중간체 J(5.0 g)을 가하였다. 메탄올(50 ㎖) 중의 아세틸 클로라이드(0.73 g) 용액을 상기 플라스크에 가하고 그 반응 용액을 압력 300 mbar에서 환류하면서 가열하였다. 이 반응물을 8-9 시간 이상 증류하였고, 이 시간 동안 반응 부피를 보충하기 위하여 메탄올(135 ㎖)를 일부분씩 가하였다. 이 반응 혼합물을 실온까지 식도록 놓아 두고 피리딘(15 ㎖)를 가하였다. 이 혼합물을 진공에서 농축하고 피리딘으로 다시 희석하였다. 에틸 아세테이트(25 ㎖) 및 아세트산 무수물(6.6 g)을 상기 피리딘 용액에 첨가하고 생성된 혼합물 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 5-10 ℃로 냉각하고 그 온도를 10 ℃ 이하로 유지하면서 약 2 M 황산(약 45 ㎖)를 20 분에 걸쳐 적가하였다. 층들이 분리되고 유기 층을 약 0.7 M 황산(약 25 ㎖)으로 세척하였다. 이 유기 층을 포화 중탄산 나트륨 및 간수로 세척하고 이어서 진공으로 농축하여 에틸 아세테이트 50 ㎖ 중에 용해된 연한 노란색 오일을 얻었다. 아세트산 무수물(3.04 g) 및 농황산(0.65 g)을 가하고 이 반응 혼합물을 약 3.5 시간 동안 50 ℃까지 가열하였다. 이 반응을 포화 중탄산 나트륨 용액(25 ㎖)로 급냉시켰다. 이 유기 층을 진공으로 농축시키고 노란색 오일의 표제 화합물(5.1 g) (82% 수율)을 얻었다: TLC (1:1 에틸 아세테이트/헥산; 포스포몰리브덴 산 반응물 시각화) rf ="0.44.

중간체 L: (2R,3S,4S,5R)-4-(아세틸록시)-2-(6-아미노-2-[(1S)-1-벤질-2-히드록시에틸]아미노-9H-퓨린-9-일)-5-(2-에틸-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)테트라히드로-3-푸라닐 아세테이트

10 ㎖ 환저 플라스크 속에 2.5 ㎖의 MeCN 중에중간체 K, 65 mg(0.19 mmol) 및중간체 E, 45 mg(0.16 mmol)의 혼합물에 주위 온도에서 계속하여 88㎖(0.36 mmol)의 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 및 34 ㎖(0.19 mmol)의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트를 가하였다. 이 노란색 현탁액을 환류하면서 가열하여 짙은 노란색 용액이 되었다. 5 시간 동안 환류하면서 가열한 후에, 이 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, 2 ㎖의 10% KHCO3으로 급냉하고 CH2Cl2(2 × 8 ㎖)로 추출하였다. 이 합쳐진 유기 층들을 10% 간수 (3 ㎖)로 세척하고 진공하에서 증발시켰다. 생성된 노란색 폼을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. CH2Cl2중의 5 % MeOH로 용출하여 70 mg(78%)의 표제 화합물을 고체로 얻었다. 순도는 낮지만 이 물질을 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. TLC (실리카 겔, CH2Cl2중의 10% MEOH 254 nm 시각화): Rf 0.54.

실시예 A: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-아미노-2-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)-테트라히드로-푸란-3,4-디올

5 ㎖의 메탄올 중의중간체 L70 mg(0.12 mmol) 및 무수 K2CO320 mg(0.15 mmol)의 혼합물을 2.5 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이 혼합물을 거의 건조되도록 증발시키고, 2 ㎖의 물로 희석시키고 EtOAc(3 × 5 ㎖)로 추출하였다. 이 혼합된 유기 층들을 Na2SO4로 건조시키고 진공하에서 증발시켰다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. CH2Cl2중의 5 % MeOH로 용출하여 24.5 mg(41%)의 표제 화합물을 고체로 얻었다. TLC (실리카 겔, CH2Cl2중의 10% MEOH 254 nm 시각화): Rf 0.35

중간체들

중간체 1: 2-벤질-5-(6-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-2H-테트라졸

질소 분위기 하에서 디메틸포름아미드(50㎖) 중의중간체 10(10 g, 41.3 mM)의 교반된 용액에 탄산 칼륨(5.7g, 41.3 mM)을 가하고 이어서 벤질 브로마이드(6㎖,49.6 mM)를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물(100㎖)를 가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × lOO ㎖)로 추출하였다. 이 유기 상들을 합치고 물 및 간수로 세척하고 마그네슘설페이트로 건조시켰다. 감압하에서 증발시킨 후에 얻어진 이 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 20% 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 왁스형 고체로서 표제 화합물(2.98g)을 얻었다.

TLC SiO_2 (시클로헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) Rf ="0.45

중간체 2: 아세트 산 4R,5-디아세톡시-2R-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)테트라히드로-푸란-3R-일 에스테르

실온에서중간체 1(2.98 g, 8.9 mM)에 TFA/물(40 ㎖/4 ㎖) 혼합물을 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 증발시키고, 톨루엔(3 × 2O ㎖)와 공비증류하였다. 이 잔류물을 디클로로메탄(100㎖) 및 디메틸아미노피리딘(촉매) 중에 넣고 트리에틸아민(40 ㎖, 356 mM)를 가하였다. 이 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 15 분에 걸쳐 아세트산 무수물을 적가하였다. 이 혼합물을 실온까지 오르도록 놓아 두고 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에서 증발시키고 플래쉬 실리카 상에서 50% 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물(2.44g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 A Rt ="3.39" 분, m/z ="279" (MH+).

중간체 3: 아세트 산 4R-아세톡시-5R-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-2R-(2,6-el디클로로-퓨린-9-일)-테트라히드로-푸란-3R-일 에스테르

질소 분위기 하에서 아세토니트릴(18 ㎖) 중의중간체 2(2.43 g, 6 mM)의 용액에 1,8-디아조비시클로[5,4,0]운덱-7엔(l.35 ㎖, 9 mM)을 가하고 이어서 2,6-디클로로퓨린(1.5 g)을 가하였다. 이 혼합물을 0 ℃까지 냉각하고 트리메틸실릴트리플레이트(1.87 ㎖, 10.2 mM)를 15 분에 걸쳐서 적가하고 20 ℃까지 오르도록 놓아 두고 38 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 포화 수용액(35 ㎖)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트(3 × 50 ㎖)로 추출하였다. 이 유기물들을 합치고 물(50 ㎖)로 세척하고 마그네슘설페이트로 건조시키고 감압하에 건조하였다. 얻어진 이 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 30% 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물(2.36g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 B Rt ="3.43" 분, m/z ="535" (MH+).

중간체 4: 아세트 산 4R-아세톡시-5R-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-2R-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3R-일 에스테르

질소 분위기하에서 이소프로판올(40 ㎖) 중의중간체 3(2.3 g, 4.3 mM)에 이이소프로필에틸아민(1.12 ㎖, 6.5 mM)를 가하고 이어서 디페닐에틸 아민(1.02 g, 5.2 mM)을 가하였다. 이 생성된 혼합물을 18 시간 동안 50 ℃까지 가열하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고 얻어진 잔류물을 플래쉬 실리카 상에서 50% 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색(off white) 고체의 표제 화합물(2.9 g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 B Rt ="3.68" 분, m/z ="694" (MH^+).

중간체 5: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-벤질-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올

질소 분위기 하에서 디메틸설폭사이드(1 ㎖) 중의 중간체 4(2.9 g, 4.2 mM) 및 2-피페리디노에틸아민(3 ㎖, 20.9mM)의 용액을 72 시간 동안 90 ℃까지 가열하였다. 이 혼합물이 식도록 놓아 두고 플래쉬 실리카 상에서 20% 메탄올, 79 % 클로로포름 및 1 % 암모니아로 용출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물(1.6 g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 A Rt ="3.86" 분, m/z 702 (MH^+).

중간체 6: (2R,3S,4R,5R)-2-(2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올

질소 분위기 하에서 10% 탄소 상 팔라듐(1.6 g)에 에탄올(50 ㎖) 중의중간체 5(1.67 g, 2.38 mM) 용액을 가하고 이어서 암모늄 포르메이트(0.72 g, 11.9 mM)을 가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 50 ℃까지 가열하고 Harborlite 패드를 통하여 여과하였다. 이 여액을 감압하에 증발시켜서 연한 노란색 고체로 표제 화합물(1.45 g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 A Rt ="3.66" 분, m/z ="612" (MH^+).

중간체 7: (3aS,4S,6R,6aR)-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실 산

추가 깔대기, 열전쌍 관, 질소 입구가 장착된 1 ℓ 3구 환저 플라스크에 D-ribose(50 g) 및 아세톤(400 ㎖)을 가하였다. 이 혼합물을 -5 ℃까지 냉각하고 2,2-디메톡시프로판 (100 ㎖)을 가하고 이어서 과염소산(20 ㎖)을 가하였다. 이 반응 혼합물이 실온까지 오르도록 놓아 두고 이어서 잠시 교반한다. 메탄올(70 ㎖)을 가하고 이 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 반응 용액을 약 5 ℃까지 냉각하고 약 95 ㎖의 30% 탄산 나트륨을 적가하였다. 이 혼합물의 온도가 올라가도록 놓아두고 이어서 여과하였다. 생성된 케이크를 에틸 아세테이트(50 ㎖)로 세척하였다. 이 여액을 약 200 mbar의 진공으로 농축하여 잔류 부피가 250 ㎖ 되게 하고, 에틸 아세테이트(200 ㎖)로 희석하고 잔류 부피가 170 ㎖ 되도록 다시 농축하였다. 에틸 아세테이트(200 ㎖) 및 물(200 ㎖)을 가하고 상들을 혼합하고 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(200 ㎖)로 2 회 세척하고 층들을 분리하였다. 합쳐진 유기 추출물들을 잔류 부피가 200 ㎖ 되도록 농축하고 에틸 아세테이트(200 ㎖)로 다시 희석하여 6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-메탄올의 에틸 아세테이트 용액을 얻었다.

2 ℓ 3구 환저 플라스크에 상기 6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-메탄올의 에틸 아세테이트 용액, 6% 중탄산 나트륨(158 ㎖), 브롬화 칼륨(2.3 g) 및 TEMPO(0.167 g)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 -7 ℃까지 냉각하였다. 한편, 중탄산 나트륨(6.8 g)을 10-13% 차아염소산 나트륨염(400.5 ㎖)에 용해시켰다. 온도를 15 ℃ 이하로 유지하면서 이 표백 용액을 약 40 분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 약 2 시간 동안 교반하고 10 % 나트륨 설파이트 수용액(47 ㎖)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 15 분간 교반하고, 상들을 분리하고 4 M HCl을 첨가하여 수성 상의 pH가 2가 되도록 하고 에틸 아세테이트(225 ㎖)로 2 회 추출하였다. 이 에틸 아세테이트 추출물들을 진공으로 농축하여 흰색 잔류물을 얻고 시클로헥산(90 ㎖)로 분쇄하였다. 이 고체들을 여과하고 45 ℃에서 진공으로 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물(33.6 g) (D-ribose에 대하여 46% 수율)을 얻었다 : 녹는점 126-129 ℃.

중간체 8: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실 산 아미드

500 ㎖ 3구 환저 플라스크에 중간체 1(20 g) 및 에틸 아세테이트(160 ㎖)를 가하고 이어서 티오닐 클로라이드(9.4 ㎖)를 가하였다. 이 반응 용액을 2 시간 동안 50 ℃까지 가열하였다. 기체상 암모니아(16 g)을 온도가 40-60 ℃ 범위로 유지되는 속도로 가하였다. 물(120 ㎖)을 가하였다. 이 층들을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(80 ㎖)로 2 회 세척하였다. 이 합쳐진 유기물 세척액을 진공으로 농축하여 건조시켰다. 이 잔류물을 시클로헥산(40 ㎖)으로 부수고 이 고체들을 여과하였다. 이 케이크를 시클로헥산(40 ㎖)으로 세척하고 이 고체를 45 ℃에서 진공으로 건조하여 표제 화합물(16.7 g)(83.9% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다: 녹는점 ="134-136" ℃; TLC (95/5 클로로포름/메탄올/50 ㎖ 당 ~5 방울 TFA/포스포몰리브덴 산 스프레이) rf="0.49.

중간체 9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르보니트릴

22 ℓ 3구 환저 플라스크에중간체 2(643 g), 에틸 아세테이트(7.72 ℓ), N,N-디메틸포름아미드(1.26 ℓ) 및 트리에틸아민(2.15 ℓ)를 가하였다. 이 반응 용액을 약 0 ℃까지 냉각하고 이어서 온도 25 ℃ 이하로 유지되는 속도로 인산 옥시클로라이드(1.38 ℓ)를 가하였다. 이 반응물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 탄산 수소 칼륨 수용액(20%, 6.5 ℓ)을 온도를 20 ℃ 이하로 유지하면서 적가하였다. 이 층들을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(3.5 ℓ)로 다시 추출하였다. 이 유기 층들을 20% 탄산 수소 칼륨(3.5 ℓ)으로 2 회 세척하고 잔류 부피가 약 1 ℓ 되도록 농축한다. 활성 탄소(15 g)를 상기 진한 오일에 가하고 그 혼합물을 셀라이트(celite : 80 g)로 여과하였다. 이 케이크를 에틸 아세테이트(100 ㎖)로 세척하였다. 이 여액을 진공으로 농축하여 붉은 오렌지 빛깔의 오일로서 표제 화합물(519 g)(88% 수율)을 얻었다: TLC (1:1 에틸 아세테이트/시클로헥산; 포스포몰리브덴 산 반응물질 전개) rf ="0.73.

중간체 10: 5-(6R-메톡시-2,2-디메틸-테트라히드로-(3aR,6aR)-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4R-일)-1H-테트라졸

3 ℓ 3구 환저 플라스크에중간체 3(200 g), 톨루엔(2 ℓ), 아지도트리메틸실란(332 ㎖) 및 디부틸틴 산화물(24.9 g)을 가하였다. 이 반응 혼합물을 15 시간 동안 60 ℃까지 가열하였다. 이 반응 혼합물을 진공으로 농축하여 잔류 부피가 약 300 ㎖ 되도록 하였다. 톨루엔(1 ℓ)을 가하고 이 용액을 잔류 부피가 약 470 ㎖가 되도록 다시 농축하였다. 톨루엔(400 ㎖) 및 물 (19.8 ㎖)을 가하고 이 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축하여 약 250 ㎖의 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 가열하면서 톨루엔(800 ㎖) 중에 용해시키고 이어서 실온까지 식도록 놓아 두고 3 일 이상 교반하였다. 이 고체들을 여과하고 톨루엔(250 ㎖)으로 2 회 세척하였다. 생성물을 진공으로 건조하여 흰색 고체의 표제 화합물(135 g)(55% 수율)을 얻었다: 녹는점 130 ℃.

실시예

실시예 1: 2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-[2-(3-히드록시-프로필)-2H-테트라졸-5-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

디메틸포름아미드(1 ㎖) 중의중간체 6(0.06 g, 0.098 mM) 용액에 탄산 칼륨(O.023 g, 0.167 mM)을 가하고 이어서 봉인된 바이알(예 : Reacti-vialTM) 속의 3-브로모프로판올(0.013 ㎖, 0.147 mM)을 가하고 이 반응 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고 그 여액을 감압하에 증발시키고 예비 HPLC(Capital column ODS2-IK 5 15 mm × 20 mm i.d를 사용, 0.1 %의 트리플루오로아세트 산을 포함하는 5% 내지 95% 아세토니트릴의 30 분 구배)를 이용하여 정제하여 동결 건조후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.022 g)을 얻었다.

LC/MS 시스템 A Rt ="3.59" 분, m/z 670 (MH^+).

실시예 2: 2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-[2-프로필-2H-테트라졸-5-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 2는 1-브로모프로판(0.013 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되어 동결 건조 후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.026 g)을 얻는다.

LC/MS 시스템 A Rt ="3.76" 분, m/z ="654(MH $^+$).

실시예 3: 아세트산 2-(5-{5R-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-

일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3S,4R-디히록시-테트라히드로-푸란-2R-일}-테트라졸-2-일)-에틸에스테르 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 3는 2-브로모에틸 아세테이트(0.017 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되어 동결 건조 후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.029 g)을 얻었다. LC/MS 시스템 A Rt ="3.68" min, m/z, ="698" (MH $^+$).

실시예 4: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-시클로프로필메틸-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 4는 (브로모메틸)시클로프로판(0.0165 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되어 동결 건조 후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.023 g)을 얻는다. LC/MS 시스템 A ="3.74" min, m/z 666 (MH $^+$).

실시예5: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-[2-(2-히드록시-에틸)-2H-테트라졸-5-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

질소하 메탄올 중 실시예3(0.01 g) 중에 소듐 메톡시드(0.005 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 증발시키고, 예비적 HPLC, (Capital column ODS2-IK5 15mm x 20mm i.d, on a 30min 아세토니트릴 5% 내지 95%의 구배에서)로 정제하여 검상태의 표제 화합물(0.006g)을 얻었다. LC/MS 시스템 C Rt ="2.54" min, m/z ="656" (MH $^+$).

실시예 6: (2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-클로로-에틸)-2H-테트라졸-5-일]-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3.4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 6는 1- -브로모-2-클로로에탄(0.012 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되어 동결 건조 후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.004 g)을 얻었다. LC/MS 시스템 A ="3.79" min, m/z ="674" (MH $^+$).

실시예 7: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-시클로부틸-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 7은 브로모시클로부탄(0.014 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되어 동결 건조 후에 흰색 고체의 표제 화합물(0.008 g)을 얻었다. LC/MS 시스템 C ="2.76" min, m/z ="666" (MH $^+$).

실시예 8 (2R,3S.4R,5R)-2-(2-알릴-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올 비스(트리플루오로아세테이트)

실시예 8은 0℃에서 알릴브로미드(0.014 ㎖, 0.147 mM)을 사용하여 실시예 1과 유사한 방식으로 제조되고 이어 0℃에서 3시간 동안 교반하여, 투명 검의 표제 화합물(0.004 g)을 얻었다. LC/MS 시스템 C Rt ="2.68" min, m/z ="652" (MH $^+$).

생물학적 데이터

(A) 수용체 아유형에 대한 아고니스트 활성

실시예들의 화합물들을 스크린(1)(수용체 아유형에 대한 아고니스트 활성)에서 시험하고, 하기의 결과를 얻었다.

실시예 번호	A2a	A1	A3
1	22.64	434.8	> 93
2	30.95	755.4	> 93
3	16.59	310.5	> 93
4	37.24	1318.09	> 93
5	10.54	159.5	> 94
6	24.05	411.9	> 97
7	22.98	597.82	> 95
8	26.38	> 6131	> 165

시험 후 불활성 불순물이 약 20% 포함하는 것으로 발견되었기 때문에 데이터는 최소값들이다.

표에 나타낸 값들은 NECA의 것과 비교한 비율로서의 EC_{50} 값이다.

약어

TMS트리메틸실릴

TFA트리플루오로아세트산

DMFN,N-디메틸포름아미드

NECAN-에틸카르복스아미드아데노신

DMAP4-디메틸아미노피리딘

TEMPO2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 자유 라디칼

TMSOTf트리메틸실릴트리플루오로메틸술포네이트

DBU1,8-디아자비시클로[5.4.0]undec-7-ene

BSA비스트리메틸실릴아세트아미드

DCM디클로로메탄

DAST디에틸아미노설퍼 트리플루오리드

Ph페닐

CDI카르보닐디이미다졸

NSAID비-기하학적 이성질체의 항염증성 의약

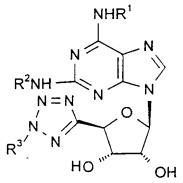
Bn벤질

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I) 화합물 및 이의 염 및 용매화물

< 화학식 1>



상기 식에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 하기에서 선택된 기를 나타내고:

(i) C_{3-8} 시클로알킬-;

(ii) 수소;

(iii) 아릴$_2$CHCH$_2$-;

(iv) C_{3-8} 시클로알킬C_{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$0H)-;

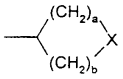
(ix) 아릴C_{1-5} 알킬-CH(CH$_2$OH)-;

(x) 아릴C_{1-5} 알킬-C(CH$_2$0H)$_2$-;

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

(xii) H$_2$NC(="NH)NHC_{1-6} 알킬-;

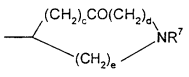
(xiii) 하기 화학식의 기 및 이 기에서 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 둘이 존재한다면 둘 다가 메틸로 치환된 기;



(xiv) -C_{1-6} 알킬-OH;

(xv) -C_{1-8} 할로알킬;

(xvi) 하기 화학식의 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-$)_{2-g}$;

R^3는 메틸, 에틸, -CH="CH_2, n-프로필, -CH_2CH="CH_2, -CH="$CHCH_3$, 이소프로필, 이소프로페닐, 시클로프로필, 시클로프로페닐, 시클로프로필메틸, 시클로프로페닐메틸, 시클로부틸, 시클로부테닐, -(CH_2)q할로겐, -$(CH_2)_hY(CH_2)$iH, -$(CH_2)_hCOOCH_3$, -$(CH_2)_hOCOCH_3$, -$(CH_2)_hCON(CH_2)_mH((CH_2)_nH)$, -$(CH_2)_hCO(CH_2)_oH$ 또는 $CH_2C((CH_2)_uH)$="$NO(CH_2)_vH$를 나타내고;

Y는 0, S 또는 N$(CH_2)_j$를 나타내고;

a 및 b는 독립적으로 0 내지 4의 정수(단, a + b는 3 내지 5임)를 나타내고;

c, d 및 e는 독립적으로 0 내지 3의 정수(단, c + d + e는 2 내지 3임)을 나타내고;

f는 2 또는 3을 나타내고 g는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

p는 0 또는 1을 나타내고;

q는 2 또는 3을 나타내고;

h는 2 또는 3을 나타내고;

i는 h+i가 2 내지 4의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고

j는 h+i+j가 2 내지 4의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고

m 및 n은 독립적으로 m+n이 0 내지 2의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

o는 h+o가 2 내지 3의 범위내가 되도록 하는 0 내지 2의 정수를 나타내고;

u 및 v는 독립적으로 u+v가 0 내지 1의 범위가 되도록 하는 0 또는 1을 나타내고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴C_{1-6} 알킬-을 나타내거나 또는 NR^4R^5가 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-C_{1-6} 알킬피페라지닐을 나타내고;

R^6는 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;

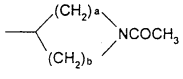
X는 NR^7, 0, S, SO 또는 SO_2를 나타낸다;

단, R^3가 메틸, 에틸 또는 이소프로필을 나타내면, R^1 및(또는) R^2는 독립적으로 하기를 나타내야 한다:

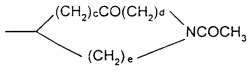
(a) f가 2 또는 3이고 g가 0 내지 2의 정수일 때, $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ 알킬$-)_{2-g}$ 또는 $-(CH_2)_fSO_2NH_g$(아릴 C_{1-4} 알킬$-)_{2-g}$;

(b) 독립적으로 하나 이상의 $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ 기들로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬;

(c) 하기 화학식의 기 및 이 기에서 X에 인접한 하나의 메틸렌 탄소 원자 또는 둘이 존재한다면 둘 다가 메틸로 치환된 기;



(d) 하기 화학식의 기.



청구항 2.

제1항에 있어서, R^1 및 R^2가 모두 수소를 나타내지는 않는 것인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1이 아릴$_2CHCH_2-$, C_{1-8} 알킬, 수소 또는 아릴C_{1-6} 알킬$-$을 나타내는 것인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 Ph_2CHCH_2-을 나타내는 것인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 $R^4R^5N-C_{1-6}$ 알킬$-$, 아릴C_{1-6} 알킬$-$, 아릴C_{1-5} 알킬$CH(CH_2OH)-$, 아릴 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬$-CH(CH_2OH)-$을 나타내는 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 $-(CH_2)_2$(피페리딘-1-일)을 나타내는 것인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 C_{1-3} 알킬, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$, $-(CH_2)_{2-3}$ OH 또는 $-(CH_2)_2$할로겐을 나타내는 것인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 n-프로필, 2-프로페닐, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$, 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$를 나타내는 것인 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5가 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴을 나타내거나 또는 NR^4R^5가 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리닐, 아제티디닐, 아제피닐, 피페라지닐 또는 N-메틸피페라지닐을 나타내는 것인 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^6가 OH 또는 NH_2를 나타내는 것인 화합물.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, X가 NR^7, O, S 또는 SO_2를 나타내는 것인 화합물.

청구항 12.

하기 화합물 및 이들의 염 및 용매화물.

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-[2-(3-히드록시-프로필)-2H-테트라졸-5-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

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

아세트산 2-(5-{5R-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3S,4R-디히드록시-테트라히드로-푸란-2R-일)-테트라졸-2-일)-에틸 에스테르:

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

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

(2R,3S,4R,5R)-2-[2-(2-클로로-에틸)-2H-테트라졸-5-일]-5-[6-(2,2-디페닐에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-시클로부틸-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-알릴-2H-테트라졸-5-일)-5-[6-(2,2-디페닐에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로-푸란-3,4-디올.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물을 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 14.

의약으로 사용하기 위한 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물.

청구항 15.

염증성 질병 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 16.

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 천식과 같은 염증성 질병의 예방 또는 치료 방법.

청구항 17.

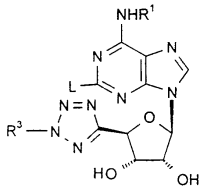
(a) 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 화학식 R^2NH_2 (식중, R^2는 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같음) 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키거나; 또는

(b) 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 환원시켜 R^1이 수소인 하기 화학식 (I)의 화합물을 제조하거나; 또는

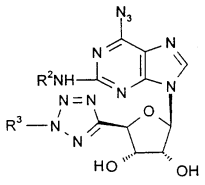
(c) 보호된 화학식 (I)의 화합물을 탈보호시키고, 원하거나 필요한 경우, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 다른 염으로 전환시키는 것을 포함하는,

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I) 화합물의 제조방법.

< 화학식 II>



< 화학식 III>



상기 식에서, L은 이탈기이고, R^1, R^2 및 R^3는 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

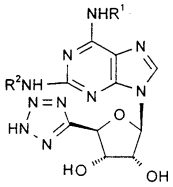
청구항 18.

(a) 하기 화학식 (X)의 화합물을 하기 화학식 (XI)의 화합물과 반응시키거나; 또는

(b) 하기 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 것을 포함하는,

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 따른 화학식 (I) 화합물의 제조방법

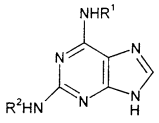
< 화학식 X>



< 화학식 XI>

R^3 - L

< 화학식 XII>



상기 식에서, L은 이탈기이고, R^1, R^2 및 R^3는 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

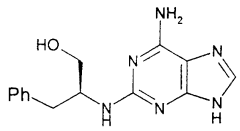
청구항 19.

제18항에 있어서, (2R,3R,4S,5R) - 2 - [6 - 아미노 - 2 - (1S - 히드록시메틸 - 2 - 페닐에틸아미노) - 퓨린 - 9 - 일] - 5 - (2 - 에틸 - 2H - 테트라졸 - 5 - 일) - 테트라히드로 - 푸란 - 3,4 - 디올 및 그의 염 및 용매화물을 제조하는 방법.

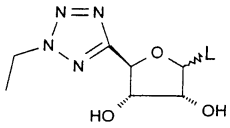
청구항 20.

제19항에 있어서, 하기 화학식 (A)의 화합물을 하기 화학식 (B)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 반응시키는 것을 포함하는 방법

< 화학식 A>



< 화학식 B>

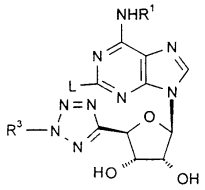


상기 식에서, L은 이탈기이다.

청구항 21.

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 II>

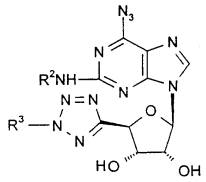


상기 식에서, L은 이탈기이고, R^1은 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같으며, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 22.

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 III>

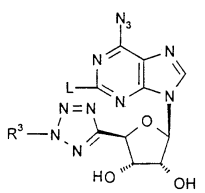


상기 식에서, R^2은 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같고, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 23.

하기 화학식 (IIIA)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 IIIA>

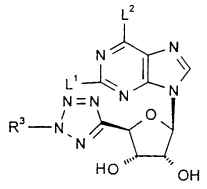


상기 식에서, L은 이탈기이고, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 24.

하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 IV>

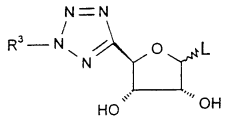


상기 식에서, L^1 및 L^2 각각은 이탈기이고, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 25.

하기 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 V>

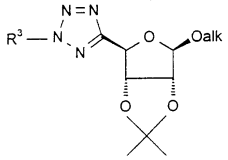


상기 식에서, L은 이탈기이고, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 26.

하기 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 VI>

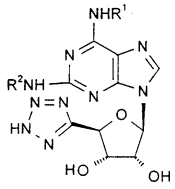


상기 식에서, alk는 메틸과 같은 C_{1-6} 알킬이고, R^3는 n-프로필, 2-프로펜일, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, $-(CH_2)_2OCOCH_3$ 또는 $-(CH_2)_{2-3}OH$이다.

청구항 27.

하기 화학식 (X)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체

< 화학식 X>



상기 식에서, R^1 및 R^2 는 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.