

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 487/14

(45) 공고일자 1990년07월07일
(11) 공고번호 90-004834

(21) 출원번호	특1987-0700022	(65) 공개번호	특1987-0700624
(22) 출원일자	1987년01월12일	(43) 공개일자	1987년12월30일
(86) 국제출원번호	PCT/US 86/001004	(87) 국제공개번호	WO 86/06724
(86) 국제출원일자	1986년05월12일	(87) 국제공개일자	1986년11월20일

(30) 우선권주장 732994 1985년05월13일 미국(US)
(71) 출원인 웨링 코포레이션 에릭 에스. 디커
미합중국 뉴저지 07033 케널워스 갤로핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 다니엘 모르데카이 솔로몬
미합중국 뉴저지 08817 에디슨 마샬 드라이브 9
제임스 조세프 카민스키
미합중국 뉴저지 07853 롱 벨리 프레밍 코트 3
데이비드 제프리 콘

(74) 대리인 미합중국 뉴저지 08876 소머빌 뉴센터 로드 502
이병호, 최달용

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1935호)

(54) 치환된 2,3-디하이드로-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]-퓨린-4,8(1H,9H)-디온

요약

내용 없음.

명세서

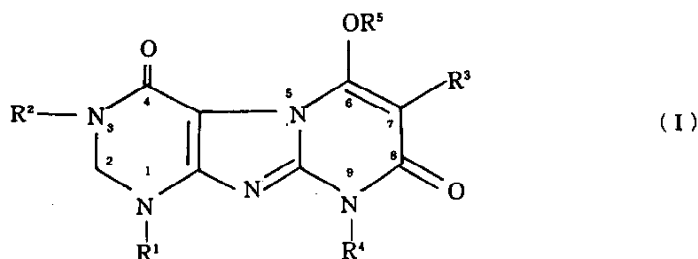
[발명의 명칭]

치환된 2,3-디하이드로-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]-퓨린-4,8(1H,9H)-디온

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치환된 2,3-디하이드로-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]-퓨린-4,8(1H,9H)-디온 및 이의 토 오트머에 관한 것이다. 이들 화합물은 포유동물의 관절염, 척추염, 건초염, 습진, 건선과 같은 염증 치료용 소염제로서 유용하다. 또한 이들 화합물은 알레르기를 야기시키는 질병을 치료하기 위한 항 알레르기제로서 유용하다.

본 발명은 토오트머형을 포함하는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.



상기식에서, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 3내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬, 및 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬, 페닐, 티에닐 또는 치환된 페닐로 치환된 저급 알킬중에서 선택되고, R³는 수소, 포르밀, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬, 2내지 8개의 탄소원자를 가지는 알케닐, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지고 6개까지의 불소원자로 치환된 알케닐, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 알킬닐, 5 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알케닐, 2 내지 12개의 탄소원자를 가지는 아실옥시알킬, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬, 하이드록시, 설프하이드릴, 시아노, 아미노, 할로, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬,

페닐, 티에닐 또는 치환된 페닐로 치환된 저급 알킬, $X-R^6$ (여기에서, X는 O, NH 또는 S이고, R^6 는 페닐, 치환된 페닐, 저급 알킬, 또는 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬 또는 페닐로 치환된 저급 알킬이다), $-알킬-Y-C_{pH_{2p+1}}$ [여기에서, 알킬부분은 1 내지 6개의 탄소원자를 가지고, p는 0 내지 4의 정수이고, Y는 CO, O, S, S^+-O^-, SO_2 또는 $=NCrH_{2r+1}$ (여기에서, r은 0 내지 4의 정수이다)이며, 단, Y가 S^+-O 또는 SO_2 일 경우, p는 1 내지 6의 정수이다], $-(CH_2)_nCONR^7R^8$ (여기에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고 n은 0 내지 6의 정수이다) 및 $-(CH_2)_mCO-OR^9$ (여기에서, R^9 는 수소 또는 저급 알킬이고 m은 0 내지 6의 정수이다)이며, R^4 는 수소, 페닐, 티에닐, 치환된 페닐, 피리딜, 저급 알킬 및 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬, 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 치환된 페닐로 치환된 저급 알킬이고, R^5 는 수소 및 1 내지 4개의 탄소원자를 가지는 알킬중에서 선택된다.

약제학적으로 허용되는 염은 통상적으로 R^9 또는 R^5 로서의 수소원자를 약제학적으로 허용되는 1가의 금속 또는 아민 양이온으로 대체하여 형성된다. X가 NH이고/이거나 Y가 $=NCrH_{2r+1}$ 인 화합물은 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염의 형태로 제조될 수 있다.

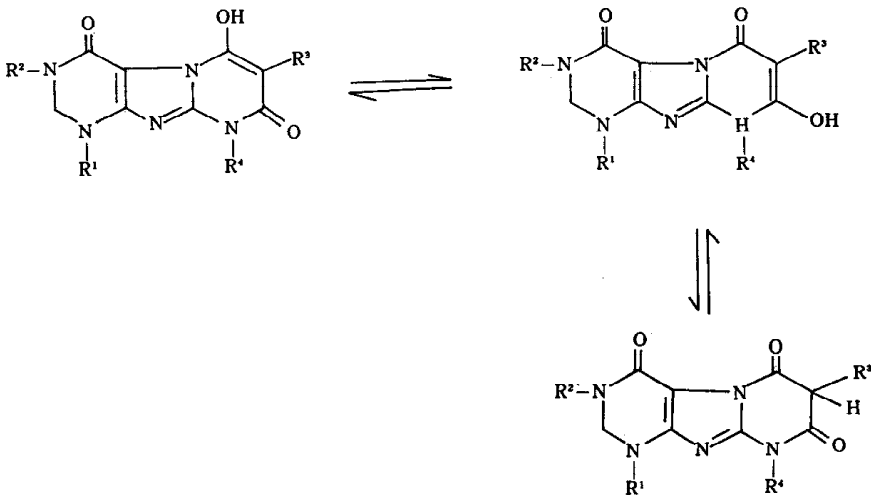
본 명세서와 첨부된 특허청구의 범위에서 이용될 경우, 하기한 용어는 달리 상술하지 않는 한, 다음과 같이 정의한다: '할로겐'은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하고: '저급 알킬'은 1 내지 6개의 탄소원자를 가지는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, \pm -부틸, 2,2-디메틸프로필, 펜틸, 헥실등을 의미하고, '치환된 페닐, 피리딜 및 티에닐'은 할로겐, 트리플루오로메틸, $CONH_2$, $-CO_2H$, 하이드록시, $-S(O)_aR^{10}$ (여기에서, R^{10} 은 저급 알킬이고, a는 0, 1 또는 2이다), $-OR^{11}$ (여기에서, R^{11} 은 저급 알킬이다), 또는 COR^{12} (여기에서, R^{12} 는 저급 알킬 또는 1 내지 6개의 탄소원자를 가지는 알콕시이다)를 의미한다.

'약제학적으로 허용되는 금속 및 아민 양이온'은 특히 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄, 아연, 철, 구리, 금, 암모늄, 에틸렌디아민, 모노-, 디- 및 트리-에탄올아민, n-부틸에탄올아민, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 트리스-(하이드록시메틸)-아미노메탄, 라이신, 갈락타민, N-메틸-글루코사민 등을 포함한다.

'약제학적으로 허용되는 산부가염'은 특히 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 시트르산, 타르타르산, 말레산 또는 푸마르산으로 형성된 것들을 포함한다.

일반식 (1)의 많은 화합물(약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다)은 용매화물, 특히 수화물로 존재한다. 이러한 모든 용매화물은 본 발명의 양태에 포함된다.

일반식 (1)의 화합물(여기에서, R^5 는 수소이다)은 토오토머 형태로 존재할 수 있다.



이러한 토오토머 형태는 본 발명의 목적에 동등하다.

본 발명의 바람직한 양태는 구조식 (1)의 화합물 및 R^5 가 수소인 경우의 약제학적으로 허용되는 이의 염(여기에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 1내지 4개의 탄소원자를 가지는 알킬중에서 선택되고: R^3 는 수소, 2 내지 8개의 탄소원자를 가지며 6개까지의 불소로 치환될 수 있는 알케닐, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 알킬닐, 5 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알케닐, 저급 알킬, 또는 페닐로 치환된 저급 알킬이며: R^4 는 페닐, 티에닐 또는 치환된 페닐로 치환된 저급 알킬이고: R^5 는 수소이다)에 관한 것이다.

보다 바람직한 R^1 및 R^2 는 1 내지 3개의 탄소원자를 가지는 알킬이다. 가장 바람직하게는 R^1 및 R^2 는 메틸이다.

보다 바람직한 R^3 는 수소, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지며 6개까지의 불소로 치환될 수 있는 알케

닐, 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 알킬닐, 5 내지 8개의 탄소원자를 가지는 사이클로알킬, 저급 알킬 및 페닐로 치환된 저급 알킬이다. 가장 바람직하게는 R³는 수소, 메틸, n-프로필, 2-프로피닐, 알릴, 트랜스-2-부테닐, 메틸, n-프로필, 2-프로피닐, 알릴, 프랜스-2-부테닐, 2-사이클로헥세닐, -CH₂CH=C(CF₃)₂(프레닐), -CH₂CH=C(CF₃)CH₃, -CH₂CH=C(CF₃)₂ 또는 벤질이다.

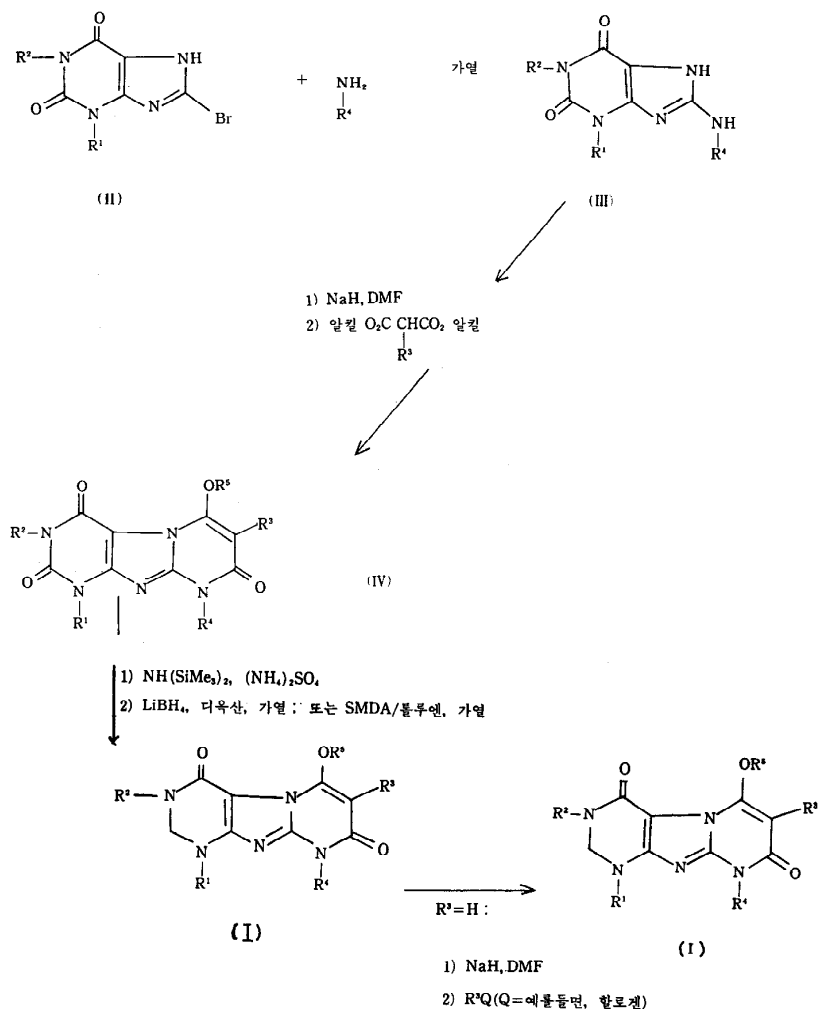
보다 바람직한 R⁴는 벤질, 2-티에닐메틸 및 치환된 벤질이다. 가장 바람직한 R⁴는 2-티에닐메틸, 벤질 또는 p-플루오르-벤질이다.

R⁵가 수소인 일반식(1)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 금속 양이온, 가장 바람직하게는 나트륨 양이온을 함유한다.

구조식(1)의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다 : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-프로필-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 177 내지 178.5°C : 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-프로필-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 139 내지 140.5°C(분해) : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 153 내지 154.5°C(1/3수화물) : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 176 내지 182°C : 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 188 내지 188.5°C : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-메틸-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 222 내지 224°C : 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 287 내지 290°C(분해) : 7,9-디벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 176 내지 179°C : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-포르밀-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 325 내지 326°C(분해) : 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-2-프로페닐-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 131.5 내지 133°C(분해) : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-(2-프로피닐)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 163 내지 164°C : 9-벤질-7-(트랜스-2-부테닐)-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 180 내지 183°C : 9-벤질-7-(3-사이클로헥세닐)-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 208 내지 210°C : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-에톡시카보닐메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 148 내지 150°C : 2,3-디하이드로-1,3-디-(n-부틸)-6-하이드록시-7-메틸-9-(2-피닐에틸)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온 : 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(2-티에닐메틸)-6-하이드록시-7-프로페닐-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 186 내지 188°C : 및 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-메톡시벤질)-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 융점 157 내지 159°C.

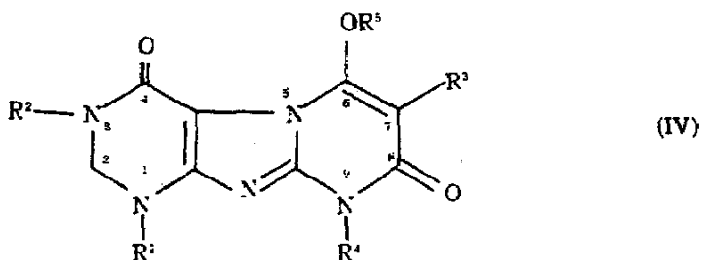
또한, 상기 화합물은 이의 나트륨염의 형태가 바람직하다. 상기한 화합물은 편의상 6-하이드록시-8-원 토오토머로 명명하지만, 등가의 8-하이드록시-6-원 토오토머는 동등하게 적용된다.

다음 반응도식은 본 발명의 화합물의 바람직한 제조방법을 설명한다 :



상기식에서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다. 특히 R³에서의 몇몇 그룹은 환원단계에 민감하고, 이러한 R³ 그룹을 함유하는 화합물을 R³이 수소인 일반식(IV)의 화합물을 환원시킨 다음, 염기성 알킬화 조건하에 그룹 R³를 도입시켜 제조한다.

따라서 본 발명은 일반식(IV)의 화합물 또는 이의 실릴화 유도체를 2-옥소그룹을 선택적으로 환원시킬 수 있는 환원제로 환원시키고, 경우에 따라 생성된 일반식(I)의 화합물을 하나 이상의 다음의 임의의 최종단계로 적절한 순서에 따라 반응시킴을 특징으로 하여 상기에서 정의한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다 : (a) R⁵가 수소인 일반식(I)의 화합물을 6개까지의 탄소원자(바람직하게는 6개를 가지는 디아조알칸과 반응시켜 R⁵가 6개까지의 탄소원자를 가지는 알킬그룹인 일반식(I)의 화합물을 수득한다 : (b) R³ 및 R⁵가 수소인 일반식(I)의 화합물을 활성화된 친전자체 R³Q(여기에서, R³는 여기에서 정의한 바와 같고, Q는 효과적인 이탈그룹, 특별히 할로겐원자, 특히 염소 또는 브롬이다)와 반응시킨다 : (c) 일반식(I)의 최종 생성물을 그대로 또는 상기에서 정의한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 이의 염으로서 분리한다.



상기식에서, R¹, R², R³, R⁴, 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같다.

환원제는, 예를 들면, 불활성 에테르용매, 특히 디옥산중의 리튬 보로하이드라이드, 또는 에테르를

함유하는 불활성 유기용매, 특히 디메톡시에탄-톨루엔중의 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)-알루미늄 하이드라이드(SMDA) 또는 불활성 에테르용매, 특히 디옥산중의 테트라부틸암모늄 보로하이드라이드 일 수 있다. 일반식(IV)의 화합물을 리튬 보로하이드라이드로 환원시키는 것은 통상적으로 느리고, 반응시간은 흔히 일반식(IV)의 출발물질의 실릴화로 인해 현저히 감소될 수 있다. 실릴화 단계에서 사용되는 바람직한 화합물은 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS)이다.

SMDA를 환원제로 사용하는 경우, 환원은 일반식(IV)의 출발물질이 실릴화되지 않더라도 빠르고 우수한 수율로 정상적으로 진행된다. 그러나 SMDA는 불소화된 아릴 치환체, 특히 p-플루오로페닐그룹을 가지는 일반식(IV)의 화합물을 환원시키는데 사용하지 않아야 한다.

테트라부틸암모늄 보로하이드라이드로 환원시키는 것은 효과적이지만 흔히 느리다.

다른 환원제는 대부분이 비효과적이거나 생성되는 혼합물의 분리가 비실제적인 여러 가지 생성물을 생성한다. 상기에서 언급한 환원제는 우리가 효과적인 것으로 발견한 것이다. 이러한 선택적 환원을 수행하기에 유용한 환원제의 범위가 좁고 일반식(IV)의 화합물(또는 실릴화된 이의 유도체)의 2-위치에서의 환원이 실제로 선택적으로 이루어질 수 있다는 사실을 고려하여 볼 때, 본 방법은 발명성이 있는 방법으로 평가된다.

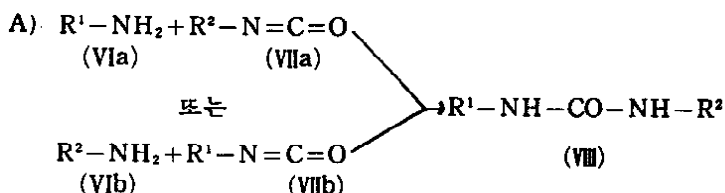
단계 (b)에서, 일반식 R³Q의 활성화된 친전자체는, 예를 들면, 3-할로-알켄, 3-할로-알킨, α-할로 에스테르, 벤질 할라이드, 또는 α-할로-아세토니트릴 일 수 있다. 이들 친전자체를 사용하는 치환(알킬화)은 강염기 및 불활성(무수)유기용매, 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드중의 수소화나트륨, 아세톤중의 트리에틸아민, 또는 에탄올중의 나트륨 또는 나트륨메톡사이드로 수행할 수 있다. 또한, 일반식 R³Q의 화합물은 상-전이조건하의 불활성 유기용매(예 : 메틸렌 클로라이드) 및 수성염기(예 : 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물)의 혼합물중의 테트라알킬암모늄염(예 : 황산수소염) 일 수도 있고 : 테트라알킬암모늄염은 바람직하게는 화학양론적 비율로 사용한다. 이 반응에서, 테트라알킬 암모늄염의 아민 잔기 R³N은 이탈그룹 Q로 작용한다.

단계 (b)는 흔히 일반식(I)의 화합물의 제조에 있어서 바람직한 최종 단계이고 본 발명의 한 양태이다.

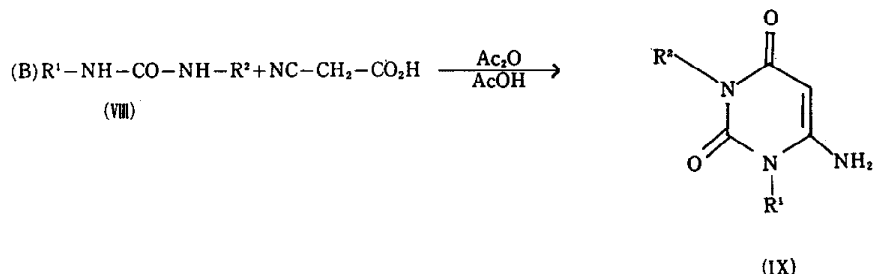
구조식(IV)(여기에서, R⁵=H)의 본 발명의 중간체는 수소화나트륨 또는 나트륨 메톡사이드와 같은 화학양론적 양의 염기의 존재하에 상승된 온도에서 구조식(III)의 상응하게 치환된 화합물을 디알킬(R³-말로네이트)과 반응시켜 제조할 수 있다.

구조식(III)의 화합물은 상승온도에서 구조식(II)의 화합물을 과량의 1급 아민 R⁴NH₂와 반응시켜 제조한다.

일반식(III)의 중간체는 하기에 기재된 연속단계에 따라 즉시 사용가능한 출발물질로부터 제조할 수 있다.

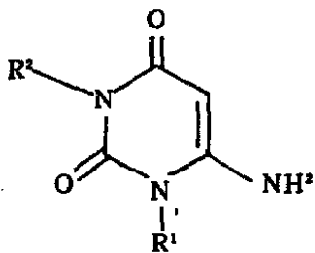


일반식(VIII)의 요소는 불활성 용매(예 : 클로로포름)중에서 거의 동몰량의 아민(R¹-NH₂ 또는 R²-NH₂)을 이소시아네이트(R²-N=C=O 또는 R¹-N=C=O)와 반응시켜 제조할 수 있다.

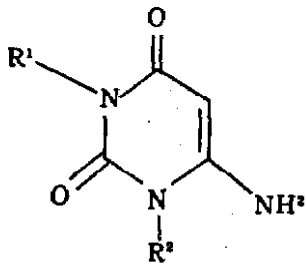


일반식(IX)의 화합물은 공지된 트라우브(Traube)퓨린 합성법 또는 그의 변형방법으로 제조할 수 있다. 동몰량의 일반식(VIII)의 화합물과 시아노아세트산을 용매로서 빙초산을 사용하여 2당량의 아세트산 무수물과 함께 60°C로 가열한다. 2 내지 8시간 후에, 아세트산과 아세트산 무수물을 진공중에서 60°C에서 가능한 한 많이 제거한다. 생성혼합물을 물속에 부어넣고, 예를들면, 고체 탄산나트륨으로 염기성으로 만든다. 혼합물을 1 내지 4시간 동안 비등시킨 다음, 냉각시킨다. 방치한 후, 여과하고 정제하여 고체를 형성하거나, 추출하고 정제하여 오일을 형성한다.

R^1 및 R^2 가 상이한 일반식(VIII)의 화합물에서, 일반식(IX)의 상이한 두가지 화합물이 형성될 수 있다.

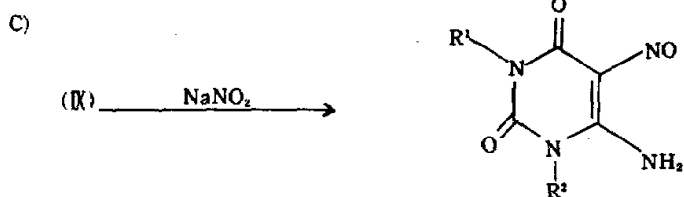


(IXa)



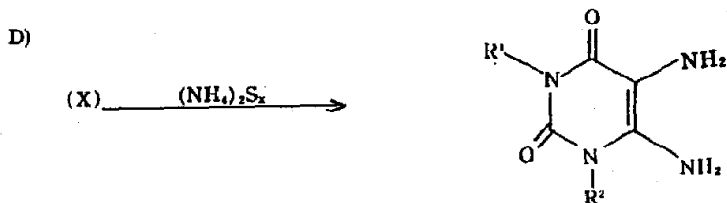
(IXb)

이들 화합물은 분별 결정화 또는 크로마토그래피(예 : 칼럼 또는 HPLC)로 분리할 수 있다.



(X)

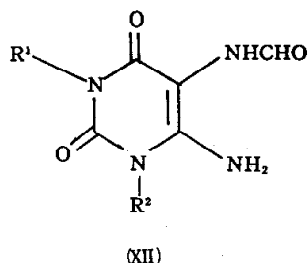
일반식(IX)의 정제된 6-아미노-우라실 화합물은 6-아미노-우라실 유도체와 아질산나트륨(1당량)을 혼합하고 빙초산을 가하면서 에탄올/물중에서 비등시켜 일반식(X)의 5-니트로소-6-아미노-우라실 화합물로 전환시킬 수 있다. 그 후, 침전물을 여과한 일반식(X)의 니트로소 화합물을 물로 세척한 다음, 건조시킨다.



(XI)

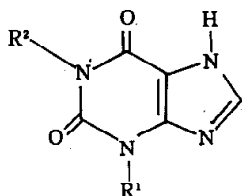
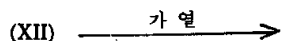
일반식(X)의 6-아미노-5-니트로소-우라실을 가온하면서 과량의 암모늄 폴리설파이드 용액을 사용하여 수성현탁액중에서 상응하는 일반식(XI)의 5-아미노-화합물로 환원시킨다. 색이 탈색될 때, 혼합물을 냉각시키고, 상층액을 경사시킨다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 건조시킨 다음, 증발시킨다. 조 생성물을 다음 단계에서 사용한다.

E)

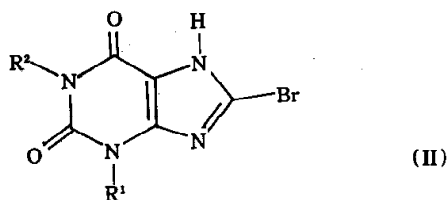


일반식(XI)의 5,6-디아미노-우라실을 120 내지 150°C에서 1 내지 4시간 동안 과량의 포름산과 함께 가열한다. 이어서 대부분의 산을 제거하고(75°C : 감압), 잔류물을 뜨거운 메탄올에 용해시킨 다음, 여과한다. 일반식(XII)의 생성물은 생성된 고체를 냉각시켜 분리하거나 메탄올을 증발시켜 분리한다.

F)



일반식(XII)의 6-아미노-5-포름아미도-우라실을 거품이 일지 않을때까지(10 내지 60분) 250 내지 285°C로 가열한다. 그후, 생성물을 냉각시키고, 일반식(XIII)의 조생성물을, 예를들면, MeOH/H₂O로부터 재결정화한다.



일반식(XIII)의 크산틴 화합물을 빙초산에 용해시킨다. 박층 크로마토그래피한 결과 출발물질이 소모되었음을 나타낼 때까지 아세트산중의 브롬용액을 서서히 가하면서 용액을 점차로 100°C로 가온한다. 생성물인 일반식(II)의 화합물을 물속에 부어넣고, 여과한 다음, 필요시, 재결정화하여 분리한다.

일반식(II)의 8-브로모크산틴을 하기 제조실시에 1에 기재한 바와같이 상승온도에서 과량의 아민과 함께 가열하여 일반식(III)의 8-치환된-아미노-크산틴으로 전환된다. 8-클로로크산틴을 필요시, 8-브로모크산틴 대신에 이 반응에 사용할 수 있다.

다음 제조실시로 출발물질의 제조방법을 설명한다.

[제조실시에 1]

8-벤질 아미노-1,3-디-n-부틸-크산틴

박층 크로마토그래피가 출발물질이 남아있지 않음을 나타낼 때까지 160 내지 180°C에서 1당량의 8-브로모-1,3-디-n-부틸-크산틴 및 3 내지 4당량의 벤질아민의 혼합물을 함께 가열한다. 에탄올과 물로 연마하여 8-벤질 아미노-1,3-디-n-부틸-크산틴을 수득한다.

유사하게, 상승온도에서, 필요시 밀폐용기중에서 과량의 아민과 함께 가열하여 상승하는 8-브로모(또는 8-클로로)-1,3-이치환된 크산틴으로부터 본 발명의 화합물의 제조에 필요한 다른 8-치환된 아미노-1,3-이치환된 크산틴을 제조한다.

[제조실시에 2A]

9-벤질-1,3-디메틸-7-(2-에톡시 에틸)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온(또는 토오토머)

무수 N,N-디메틸-포름아미드 104ml중의 8-벤질-아미노테오필린 7.43g의 교반된 현탁액에 수산화나트륨의 60% 분산액 1.19g을 10분에 걸쳐 소량씩 가한다.

질소대기하에 30분간 혼합물 50°C로 가열한다.

β-에톡시에틸말론산의 디에틸 에스테르 13.30g을 가한다. 혼합물을 질소대기하에 거의 37시간 동안 150°C로 가열한다. 시스템을 실온으로 냉각시키고, 진공중에서 용매를 제거한다. 물 : 클로로포름(1

: 2.5)의 혼합물을 생성된 반도체에 가한다. 수성 분획을 3M HCl로 산성화한다. 클로로포름으로 수성 분획으로부터 생성물을 추출한다. 클로로포름 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공중에서 용매를 제거하여 조생성물을 수득한다. 조생성물을 에테르로 연마한다. 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 조생성물을 정제하고 헥산으로 주분획을 연마하여 156.5 내지 157.5°C인 표제 화합물을 수득한다.

[제조실시예 2B]

9-벤질-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(n-프로필)-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온(또는 토오토머)

8-벤질아미노-테오필린(10g)을 디에틸 n-프로필-말로네이트(65ml)에 현탁시킨다. 나트륨 메톡사이드(0.7g)를 가하고, 교반한 후 200°C(욕 온도)로 가열한다. 형성된 에탄올을 단 스타크트랩으로 분리한다. 약 4 내지 6시간 동안 지난후에, (박층 크로마토그래피로 나타나는 것과 같이)출발물질이 더 이상 존재하지 않을때까지 욕 온도를 215°C 까지 상승시킨다.

60°C이하로 냉각시킨 다음, 에탄올을 가한다. 교반하고, 연마한 다음, 여과하고 세척하고 공기중에서 건조시킨다. 아세트니트릴(약 60부)로부터 생성물을 재결정화한다. 에테르로 세척하고, 진공중에서 70° 내지 75°C에서 건조시켜 용점이 217°C인 표제화합물을 수득한다(수율 : 약 62%).

[제조실시예 3]

1,3-디메틸-9-벤질-6-메톡시-7-(n-프로필)피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온 9-벤질-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(n-프로필)-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온(3g)을 200ml의 클로로포름에 0°C에서 용해시키고, 디아조메탄의 에테르성 용액으로 처리한다. 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하고, 아세트산을 첨가하여 과량의 디아조메탄을 제거한다. 클로로포름용액을 중 탄산나트륨 용액으로 세척하고, 감압하에 클로로포름을 제거한다. 수득된 고체를 클로로포름중의 1% 메탄올을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 용점이 199 내지 201°C인 표제 화합물을 수득한다.

[제조실시예 4]

9-벤질-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온

8-벤질아미노테오필린(30g)과 에틸 말로닐클로라이드(35.1g)를 600ml의 1:1 디옥산/아세트니트릴에 가한다. 반응화합물을 실온으로 냉각시키고, 용액을 80ml의 에테르에 부어 놓는다. 침전물을 여과한다. 침전물을 에테르로 세척하고, 생성물을 건조시켜 용점이 205.5 내지 209°C인 표제 화합물을 수득한다.

유사하게, 1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온을 제조한다.

다음 실시예로 본 발명의 화합물의 제조방법을 설명한다. 몇몇 실시예에서 사용한 변성 알코올 2B는 0.5%(V/V)벤젠으로 변성된 무수 에탄올이다.

[실시예 1]

9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-프로필-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,3H,9H)-디온

A. 실릴화.

9-벤질-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-프로필-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온

30.1g(0.076mol), 황산암모늄 1.0g 및 1,1,1,3,3,3-헥사메틸일디실라잔 350ml의 혼합물을 출발물질이 용해될때까지 환류하여 탁한 용액을 수득한다. 감압하에 용매를 증류하고, 수득한 핑크빛 잔류고체를 환원단계 'B'에서 직접 사용한다.

B. 환원. 단계 'A'의 실릴화된 생성물(거의 0.076mol)을 무수 1,4-디옥산 1.3ℓ 중에 용해시킨다. 수욕중에 15 내지 20°C에서 반응 플라스크를 놓고, 리튬 보로하이드라이드 9.59g(0.442mol)을 소량씩 조심스럽게 가하여 거품이 발생하는 것을 조절한다. 반응 혼합물을 90 내지 95°C로 조심스럽게 가열하고(거품이 형성되기 때문이다)78시간동안 효과적으로 교반하면서 동일온도를 유지한다(클로로포름(80)-메탄올(20)-농축된 암모늄 하이드록사이드(1)을 사용하여 실리카상에서 TLC로 출발물질의 소멸을 추적할 수 있다).

거의 1ℓ의 디옥산을 감압하에 증류시켜 제거한다. 잔류물을 실온으로 냉각시키고, 1ℓ의 클로로포름을 가한다. 교반된 혼합물에 물 200ml를 조심스럽게 소량씩 가하고, 이어서 3M 염산 180ml를 조심스럽게 소량씩 가한 다음, 계속해서 0.5시간 동안 교반한다. 층을 분리하고 클로로포름의 200ml분획 두 개로 수성상을 추출한다. 황산나트륨상에서 혼합 추출물을 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 다음, 에틸 아세테이트로 용출하여 수득된 고체를 실리카겔상에 크로마토그래피하여 용점이 173 내지 175°C인 생성물을 수득한다.

[나트륨 염]

물 1100ml중의 크로마토그래피한 표제 화합물 12.66g(0.033mol)의 교반된 현탁액에 물 400ml중의 수산화 나트륨 1.33g(0.033mol)용액을 가한다. 5시간 동안 교반한다 : 그후 매질 소결된 유리를 통해 흐리고 미세한 현탁액을 여과한다. 투명한 여과물을 동결건조시켜 고체로서 표제 염을 수득한다. 수득된 고체가 검은 경우, 이를 메탄올에 용해시키고 : 그후 감압하에 메탄올을 제거하고, 에테르(1)-헥산(3)으로 잔류 고체를 연마한다. 여과하고, 진공하에 40°C에서 생성물을 건조시켜 용점이 215°C(분해)인 3/4수화물로서 표제화합물의 나트륨염을 수득한다.

C. 또한, 표제화합물의 제조는 하기와 같이 수행할 수 있다 :

무수 디메톡시에탄 32ml 및 무수 톨루엔 12ml의 혼합물중의 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-프로필-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온 0.5g(1.27mmol)의 교반된 현탁액에 톨루엔중의 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드의 3.4M용액 1.5ml(5.1mmol)을 조심스럽게 가한다. 생성된 혼합물을 질소대기하에 16시간 동안 환류시킨다. 감압하에 용매를 제거하고, 질소하에 에테르 20ml 및 1.5M 염산 25ml로 잔류 오일을 교반한다. 층을 분리하고, 두 개의 20ml용적에 테트로 수성상을 추출한다. 혼합된 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 건조제를 여과한 다음, 감압하에 여과물로부터 용매를 제거한다. 상기에서 기술한 바와 같이 잔류고체를 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 2]

9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온

단계 A : 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온 (1)

무수 1,4-디옥산 10.51중의 9-벤질-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-2,4,8(1H,3H,9H)-트리온 395g(1.12mol)의 현탁액에 분획중의 리튬 브로하이드라이드 68.1g(3.14mol)을 가한다. 첨가 속도를 조절하고 필요한 냉각을 사용하여 반응온도를 20 내지 25°C로 유지한다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 18시간 동안 환류시킨다. 감압하에 용매를 제거한다. 잔류물을 냉각시키고 : 그후 클로로포름 4.5l를 가한다. 반응 혼합물에 물 1.1l를 조심스럽게 적가한다. 두 개의 선명한 상이 생길 때까지 혼합물을 실온에서 교반한다. 3N 염산을 조금씩 가하여 pH를 4 내지 5로 만든다. 층을 분리하고, 두 개의 1.1l분획의 클로로포름으로 수성상을 추출한다. 혼합 추출물을 세 개의 1.1l부피의 물로 세척하고, 무수황산나트륨상에서 건조시킨다. 건조제를 여과하고, 감압하에 여과물로부터 휘발성물질을 제거한다. 메탄올-에틸 아세테이트로부터 잔류물을 재결정화하여 용점이 176 내지 182°C인 고체로서 표제화합물(1)을 수득한다.

단계 B : 1의 알킬화, 에탄올(무수:2B)4.2l 중의 1의 75g(0.221mol)의 현탁액에 약 20분간 나트륨 메톡사이드 12g을 조금씩 가한다. 생성 혼합물에 1-브로모-3-메틸-2-부텐 33g(0.221mol)을 0.5시간 동안 적가한다. 실온에서 18시간 동안 반응혼합물을 교반하고; 그후 감압하에 휘발성 물질을 제거한다. 잔류물을 냉수 8.8l에 부어넣고, 염화나트륨으로 수성상을 표화시킨 다음, 세 개의 3l용적의 에테르로 추출한다. 무수 황산나트륨상에서 혼합추출물을 건조시키고, 건조제를 여과한 다음, 감압하에 여과물로부터 용매를 제거한다. 에틸 아세테이트(3)-헥산(2)으로 용출하여 실리카겔상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 용점이 153 내지 154.5°C인 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

또한, 1의 알킬화는 다음 방법으로 수행할 수 있다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 5ml중의 60% 수소화 나트륨(헥산으로 미리 세척한 것) 0.85g(0.0212mol)의 슬러리에 무수 N,N-DMF125ml중의 1의 용액 6.11g(0.018mol)을 두분획으로 가한다. 질소대기하에 실온에서 15분간 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 수득한다. 1-브로모-3-메틸-2-부텐 4.06g(0.0273mol)을 1분획으로 가한다(약한 발열). 질소대기하에 실온에서 4.5시간 동안 반응 혼합물을 교반한다. 반응 혼합물을 방수 혼합물에 부어넣고, 4개의 150ml분획의 클로로포름으로 추출한다. 혼합 추출물을 물로 세척하고, 이를 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 용매를 증발시킨 다음, 상기에서 기술한 바와 같이 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 3]

2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온

투명한 용액이 수득될 때까지(18 내지 24시간)클로로포름 4l중의 1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-트리온 395g, 황산암모늄 12.32g 및 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 350ml의 현탁액을 환류시킨다. 감압하에 클로로포름 및 과량의 헥사메틸디실라잔을 제거하고, 무수 1,4-디옥산 9.6l로 잔류하는 두꺼운 검을 처리한다. 반응 혼합물을 교반하면서, 건조 질소류하에 분획으로 리튬 브로하이드라이드 70.4g을 조심스럽게 가한다. 거품이 가라앉을 때, 18시간 동안 또는 출발물질 모두가 소모될 때까지(실리카상에서 클로로포름(90)-메탄올(10)-아세트산(1)으로 TLC로 측정하였을 때)혼합물을 100°C로 가열한다. 감압하에 디옥산을 제거하고 3l의 클로로포름으로 잔류물을 교반한다. 물 1.3l, 이어서 3N 염산 2.3l을 조심스럽게 가한다. 1시간 동안 교반하고; 그후 층을 분리한다. 수성상을 2개의 1.3l용적의 클로로포름으로 추출하고 무수 황산나트륨상에서 혼합 추출물을 건조시킨다. 건조제를 여과하고, 감압하에 여과물로부터 용매를 제거한다. 비등 아세트니트릴 1.5l중에 정착성 잔류고체를 용해시키고, 소량의 탈색 탄소를 가한 다음 15분간 환류시키고, 이어서 셀라이트 패드를 통해 여과한다. 여과물을 냉각시키고, 생성된 결정을 모은다. 냉 아세트니트릴로 결정을 세척하고, 진공하에 50°C에서 이들을 건조시켜 용점이 214 내지 232°C인 표제화합물을 수득한다.

기질을 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔으로 전 처리하지 않고 상기의 환원을 수행할 경우, 환류한지 6일후 반응은 일어나지 않는다.

[실시예 4]

2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온

에탄올(2B : 무수) 450ml에 나트륨 금속 1.48g(0.0644mol)을 용해시킨다. 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온 23.0g(0.0644mol)을 가

한다. 생성된 현탁액을 질소대기하에 0.5시간 동안 교반한 다음, 1-브로모-3-메틸-2-부텐 9.60g(0.044mol)을 가한다. 혼합물을 질소대기하에 실온에서 90시간 동안 교반한다. 백색 고체를 여과하고, 감압하에 여과물로부터 용매를 제거한다. 크로로포름 150ml중에 잔류물을 용해시키고, 3N 염산 125ml를 가한 다음, 혼합물을 진탕한다. 층을 분리하고, 두 개의 50ml용적의 클로로포름으로 수성 상을 추출한다. 무수 황산마그네슘상에서 혼합 추출물을 건조시키고, 건조제를 여과한 다음, 감압하에 여과물로부터 용매를 제거한다. 에틸아세테이트(3)-헥산(1)으로 용출하여 유리상 잔류고체를 실리카겔상에서 크로마토그래피한다. 수득된 생성물을 헥산(g당 125ml)으로 연마하고, 여과하여 용점이 188 내지 188.5℃인 고체로서 표제화합물을 수득한다.

[실시에 5]

7,9-디벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온

아세톤 200ml중의 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온 7.1g의 현탁액에 트리메틸아민 2.3g(0.023mol)을 가하고, 질소대기하에 실온에서 5분간 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 수득한다. 용액에 4.7(0.027mol)의 벤질 브로마이드를 적가하고, 질소대기하에 5시간 동안 혼합물을 환류한다. 감압하에 아세톤을 제거하고, 메탄올로 전착성의 잔류물을 연마한다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 여과물을 물속에 부어넣은 다음, 묽은 염산을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화하고, 이어서 수성 상등액을 경사한다. 검상 잔류물을 클로로포름에 용해시키고, 물로 용액을 세척한 다음, 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 건조제를 여과하여 제거하고, 감압하에 여과물로부터 용매를 증발시킨다. 클로로포름(96)-메탄올(4)으로 용출하여 실리카겔상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 용점이 176 내지 179℃인 고체로서 표제화합물을 수득한다.

나트륨염, 무수 디메톡시에탄 300ml중의(페트롤륨 에테르 100ml로 3회 세척한)60% 수산화나트륨 0.5g(0.012mol)의 현탁액에 분석적으로 순수한 7,9-디벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온 3.4g(0.0079mol)을 가한다. 질소대기하에 실온에서 혼합물을 30분간 교반한다. 과량의 수소화나트륨을 여과한다. 감압하에 여과물을 농축시켜 오일을 수득하고, 에테르를 가하여 고체를 침전시킨다. 여과하여 고체를 분리하고 갓 제조한 에테르속에서 연마한다. 다시 여과하고, 감압하에 70℃에서 고체를 건조시켜 용점이 175 내지 185℃인 노란 분말로서 표제화합물의 반수화물을 수득한다.

본 발명의 화합물은 관절염, 척추염, 및 건초염과 같은 염증조건을 치료하는데 사용할 수 있고, 통상적으로 경구, 비경구, 국소 및 경피용으로 제형화한다.

본 발명의 화합물의 소염효능은 하기에 기술한 바와같이 래트(AAR)에서의 예방 보조제-야기된 관절염으로 측정할 수 있다.

물론, 투여법 및 투여량 및 투여형태는 사용하는 특별한 화합물의 효능, 환자의 나이 및 일반적인 건강 및 염증의 중증도를 고려하여 소속 임상의학자의 처방에 따라 결정된다. 일반적으로 권장되는 방법은 하루에 체중 kg당 약 1mg 내지 약 50mg의 투여범위에서 약 4시간 간격으로 나누어서 투여하는 것이다.

[쥐(AAR)에서의 예방 보조제-야기된 관절염]

[매사추세츠주 소재의 찰스 리버 라보라토리즈(Charles River Laboratories)로부터]무게가 150 내지 170g인 10마리의 수컷 레비스패트 그룹은 열로 사멸된 튜베르쿨린 바실러스가 많은 프로인트(Freund)의 완전한 보조제 0.1ml를 왼쪽 뒷 발바닥에 주사하여 감작화한다. 뒷 발 용적은 0 내지 21일간 수는 지체용적계로 측정한다. 0 내지 21에서 발 용적의 차이는 델타(Δ)발 용적으로 기록한다. 감작화된 래트에서 주사한 뒷발은 2일까지 크기가 증가하고 7일후에 유사한 반응이 반대의 뒷발에도 나타난다. 제 0일과 21일의 체중차이는 다시 델타(Δ) 체중으로 기록한다.

0 내지 21일 까지 메틸셀룰로오스에 현탁된 약 또는 메틸셀룰로오즈만을 매일 경구투여한다.

본 발명의 예시 화합물, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온의 래트 AAR시험에서 ED₅₀ 이 7.5mg/kg인 것으로 나타나고 300mg/kg까지의 용량에서 경미한 독성을 나타낸다.

또한, 본 발명의 화합물은 알레르기를 야기시키는 질병을 치료하는데 유용하고, 이의 바람직한 용도는 알레르기성 만성 폐쇄 폐질병을 치료하는 것이다. 여기에서 사용된 만성 폐쇄 폐질병은 천식, 기관지염 등의 경우와 같이 폐를 통한 공기의 통과가 폐쇄되거나 감소된 질병상태를 의미한다.

본 발명의 화합물은 정제, 캡슐 또는 환제와 같은 단위용량형태 또는 산제, 입제, 살균된 비경구용액 또는 현탁액, 경피투여장치와 같은 기계적 투여장치 등으로 투여할 수 있다. 화합물이 분산된 어떤 형태이든간에, 이들은 본 분야에 일반적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제, 결합제, 분산제 및 담체와 함께 혼합할 수 있다.

약제학적 담체, 부형제, 보존제 및 결합제의 예로는 셀라틴, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 오일, 검, 폴리알킬렌 그리콜 등이 있다. 약제학적 투여형태는 본 분야에 통상적으로 사용되는 방법으로 제조된다. 또한, 투여 단위는 만성 염증상태가 대개 수반하는 우울증 및 통증을 치료하기 위해 상응성 항-억제제 및/또는 진통약제를 함유할 수 있다.

원칙적인 약제학적 형태는 본 분야에 널리 공지된 고정에 따라 제조할 수 있으며, 담체로서 여러 가지 성분을 함유할 수 있다. 국부적인 용도용 제형은 연고, 크림, 겔, 로션, 분체, 에어로졸, 스프레이 및 부착패드와 같은 경피 장치를 포함한다. 연고, 로션 및 크림은 물, 오일, 유지, 왁스, 폴리스테레, 알코올, 또는 폴리 및 방향제, 유화제 및 보존제를 함유할 수 있다. 분체는 활성 성분과 탈크, 탄산칼슘, 인산삼칼슘 또는 붕산과 같은 쉽게 이용할 수 있는 불활성 분쇄 분체제와 혼합하여 제조한다. 이들 분체의 수성 현탁액도 제조할 수 있다. 용액 또는 에멀전은 바람직하게는 비인화성,

무취, 무색, 무독성 불활성 용매(예 : 식물성 오일, 이소프로판올, 디메틸 설펍사이드, 수소화 나트 탈렌 및 알킬화 나프탈렌)를 사용하여 제조할 수 있다. 유사하게, 에어로졸 또는 비-에어로졸 분물 제는 적합한 용매(예 : 에어로졸용 디플루오로디클로로메탄)에 용액 또는 현탁액을 사용하여 제조할 수 있다.

국소 제형(예 : 연고, 크림, 로션, 분제 또는 분무제)은 대개 당체 100g당 약 0.1 내지 3g의 일반식 (1)의 화합물을 함유한다.

하기 실시예로 고체 투여형태의 제조방법을 설명한다 : 활성 성분[일반식(1)의 화합물]은 바람직하게는 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)-피리미도[2,1-f]퓨린-4,8-(1H,9H)-디온 또는 이의 염이지만 필요시, 동량의 다른 일반식(1)의 화합물로 대체할 수 있다.

캡슐

번호	성분	mg/캡슐	mg/캡슐
1.	본 발명의 화합물	50	250
2.	락토즈 USP	50	100
3.	옥수수 전분, 식품 분류	48.5	50
4.	미세결정성 셀룰로오스 NF	50	95
5.	마그네슘 스테아레이트 NF	1.5	5
총 계		200	5

[제조방법]

적합한 혼합기에서 10 내지 15분간 항목번호 1,2,3 및 4를 혼합한다. 캡슐화 장치를 사용하여, 적합한 두조각의 경질 셀라틴 캡슐에 혼합물을 채운다.

정제

번호	성분	mg/정제	mg/정제
1.	본 발명의 화합물	50	250
2.	락토즈 USP	68	57
3.	옥수수 전분, 식품 분류 정제된 물중의 10% 페이스트로서	10	20
4.	옥수수 전분, 식품 분류	20	18
5.	마그네슘 스테아레이트 NF	2	5
총 계		150	350

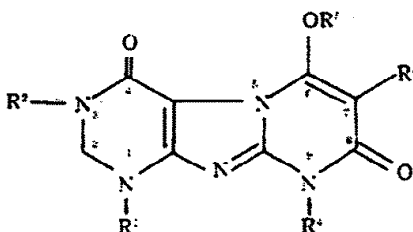
[제조방법]

적합한 혼합기에서 10 내지 15분간 항목번호 1 및 2를 혼합한다. 혼합물을 항목번호 3과 과립화한다. 필요시 통과시키고, 젖은 입자를 건조시킨다. 항목번호 4와 건조한 입자를 혼합하고 10 내지 15분간 혼합한다. 항목번호 5를 가하고, 1 내지 3분간 혼합한다. 혼합물을 적합한 정제기에서 적합한 크기 및 중량으로 압축한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)의 화합물, 이의 토오토머 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.



I

상기식에서, R¹ 및 R²는 각각 수소; 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬; 페닐; 치환된 페닐; 저급 알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬; 페닐, 티에닐 또는 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬 중에서 선택되고, R³은 수소, 포르밀; 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬; 탄소수 2 내지 8의 알케닐; 6개 이하의 불소원자에 의해 치환된, 탄소수 3 내지 8의 알케닐; 탄소수 3 내지 8의 알킬닐; 탄소수 5 내지 8의 사이클로알케닐; 탄소수 2 내지 12의 아실옥시알킬; 페닐; 치환된 페닐; 저급알킬; 및 하이드록시, 설펍하이드릴, 시아노, 아미노, 할로, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 페닐, 티에닐 또는 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬; 일반식 X-R⁶의 그룹(여기에서, X는 O, NH 또는 S이고; R⁶

은 페닐, 치환된 페닐, 저급알킬, 또는 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬 또는 페닐에 의해 치환된 저급 알킬이다); 일반식-알킬-Y-C_rP_{2r+1}의 그룹[여기에서, 알킬부위의 탄소수는 1 내지 6이고; p는 0 내지 4의 정수이며; Y는 CO, O, S, S⁺-O⁻; SO₂ 또는 일반식 =NCrH_{2r+1}의 그룹(여기에서, r은 0 내지 4의 정수이다)이고, 단 Y가 S⁺-O⁻ 또는 SO₂일 경우에 p는 1 내지 4의 정수이다]; 일반식 -(CH₂)_nCONR⁷R⁸의 그룹(여기에서, R⁷ 및 R⁸은 각각 수소 또는 저급 알킬이고; n은 0 내지 6의 정수이다); 및 일반식 -(CH₂)_mCO-OR⁹의 그룹(여기에서, R⁹는 수소 또는 저급 알킬이고, m은 0 내지 6의 정수이다)이며, R⁴는 수소; 페닐; 티에닐; 피리딜; 치환된 페닐; 저급알킬; 및 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬, 페닐, 피리딜, 티에닐 또는 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬이고, R⁵는 수소, 및 탄소수 1 내지 4의 알킬 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 탄소수 1 내지 4의 알킬중에서 선택되고, R³이 수소; 6개 이하의 불소에 의해 치환될 수 있는 탄소수 2 내지 8의 알케닐; 탄소수 3 내지 8의 알키닐; 탄소수 5 내지 8의 사이클로알케닐; 저급알킬; 또는 페닐에 의해 치환된 저급알킬이며, R⁴가 페닐; 티에닐; 또는 치환된 페닐에 의해 치환된 저급알킬이고, R⁵가 수소인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹ 및 R²가 탄소수 1 내지 3의 알킬인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R³이 수소; 6개 이하의 불소에 의해 치환될 수 있는 탄소수 3 내지 8의 알케닐; 탄소수 3 내지 8의 알키닐; 탄소수 5 내지 8의 사이클로알케닐; 저급알킬; 또는 페닐에 의해 치환된 저급알킬인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R³이 수소, 메틸, n-프로필, 2-프로피닐, 알릴, 트랜스-2-부테닐, 2-사이클로헥세닐, -CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂CH=C(CF₃)CH₃, -CH₂CH=C(CF₃)₂ 또는 벤질인 화합물.

청구항 6

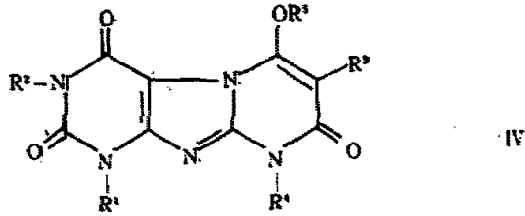
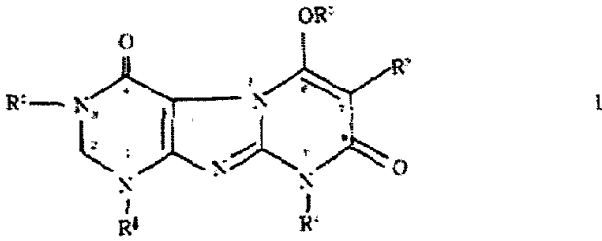
제5항에 있어서, R⁴가 벤질 또는 치환된 벤질인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-프로필피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-프로필피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-메틸피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 7,9-디벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-포르밀-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-6-디메틸-9-(4-플루오로벤질)-6-하이드록시-7-(2-프로피닐)피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-(2-프로피닐)-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-7-(트랜스-2-부테닐)-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-7-(3-사이클로헥세닐)-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-7-에톡시카보닐메틸-6-하이드록시피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(2-티에닐메틸)-6-하이드록시-7-프로필피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 2,3-디하이드로-1,3-디메틸-9-(4-메톡시벤질)-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 및 9-벤질-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-6-하이드록시-7-(3-메틸-2-부테닐)피리미도[2,1-f]퓨린-4,8(1H,9H)-디온, 및 이의 나트륨염 중에서 선택된 화합물.

청구항 8

일반식(IV)의 화합물 또는 이의 실질화 유도체를 2-옥소그룹을 선택적으로 환원시킬 수 있는 환원제를 사용하여 환원시킴을 특징으로 하여, 제1항의 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 9

제8항에 있어서, 환원제가 불활성 에테르 용매중의 리튬 보로하이드라이드, 또는 에테르를 포함하는 불활성 유기 용매중의 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드, 또는 불활성 에테르 용매중의 테트라부틸암모늄 보로하이드라이드인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, R^5 가 수소인 일반식(1)의 화합물을 탄소수 6 이하의 디아조알칸과 반응시켜, R^5 가 탄소수 6이하의 알킬그룹인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, R^3 및 R^5 가 수소인 일반식(1)의 화합물을 일반식 R^3Q (여기서, R^3 은 제1항에서 정의한 바와같고, Q는 효과적인 이탈그룹으로서 할로겐 원자이다)의 활성화된 친전자체와 반응시켜 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 12

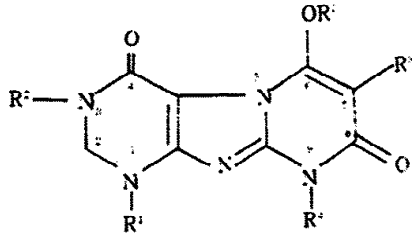
제8항에 있어서, 일반식(1)의 최종생성물을 그대로 또는 약제학적으로 허용되는 염으로서 분리시키는 방법.

청구항 13

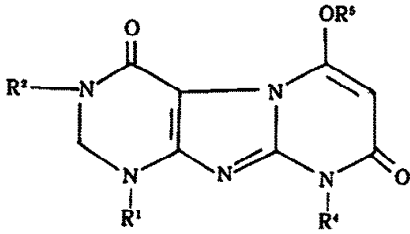
제11항에 있어서, 일반식 R^3Q 의 활성화된 친전자체가 강염기 존재하의 3-할로알켄, 3-할로알킨, α -할로에스테르, 벤질 할라이드 또는 α -할로아세토니트릴, 또는 상-전이 조건하의 불활성 유기 용매 혼합물 중의 테트라알킬암모늄염인 방법.

청구항 14

일반식(1a)의 화합물을 강염기 존재하의 3-할로알켄, 3-할로알킨, α -할로에스테르, 벤질 할라이드 또는 α -할로아세토니트릴, 또는 상-전이 조건하의 불활성 유기 용매 혼합물 중의 테트라알킬암모늄염과 반응시킴을 특징으로 하여, 제1항에 따른 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.



I



Ia

상기식에서, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 15

제1항의 일반식(I)의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합시켜 제조한, 소염제 및 항알레르기제로서 유용한 약제학적 조성물.