(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월24일
(11) 등록번호 10-1267202
(24) 등록일자 2013년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/34 (2006.01) *C07H 19/16* (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7027975(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년05월25일
심사청구일자 2011년12월23일
(85) 번역문제출일자 2011년11월23일
(65) 공개번호 10-2011-0134945
(43) 공개일자 2011년12월15일
(62) 원출원 특허 10-2006-7027319
원출원일자(국제) 2005년05월25일
심사청구일자 2010년05월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/018381
(87) 국제공개번호 WO 2005/117910
국제공개일자 2005년12월15일
(30) 우선권주장
60/574,805 2004년05월26일 미국(US)
60/588,263 2004년07월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US19985789416 A1
전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자
이노텍 파마슈티컬스 코포레이션
미국, 매사추세츠주 02421, 렉싱톤, 하트웰 애버뉴 131, 퍼스트 플로어, 스위트 105
(72) 발명자
자그타프 프라카쉬
미국 메사추세츠주 01915 비벌리 브리지 스트리트 198
스자보 크샤바
미국 메사추세츠주 01930 글로우세스터 스타크노트 하이츠 30
살쯔만 앤드류 엘.
미국 메사추세츠주 02478 벨몬트 유닛 1 플레즌트 스트리트 483
(74) 대리인
김성기, 김진희

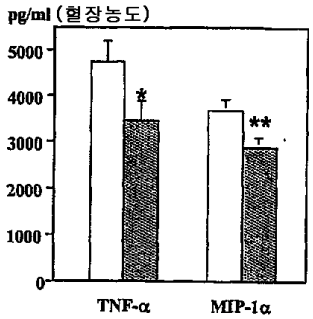
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **아데노신 A1 수용체 아고니스트로서의 퓨린 유도체 및 이것의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 퓨린 유도체; 유효량의 퓨린 유도체를 함유하는 조성물; 및 유효량의 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키거나 또는 심장 마비 중에 심장 근육이 손상되는 것으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법; 또는 심혈관 질환, 신경학적 장애, 허혈성 상태, 재관류 손상, 비만, 소모병, 또는 당뇨병을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

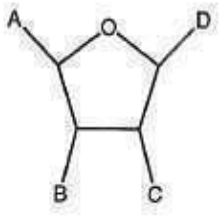


특허청구의 범위

청구항 1

심혈관 질환; 허혈성 질병 상태; 당뇨병; 비만; 소모병; 재관류 손상; 또는 발작 장애, 통증, 두통, 수면 장애, 뇌신경 장애(cranial nerve disorder), 움직임 장애, 신경-근육병, 뇌혈관 병, 및 눈신경 장애로부터 선택되는 신경 장애를 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 심혈관 질환; 허혈성 질병 상태; 당뇨병; 비만; 소모병; 재관류 손상; 또는 신경 장애를 치료하기에 유효한 양으로 포함하는 것인 약학 조성물:

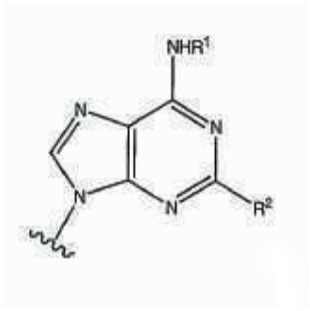
1) 화학식 (Ia)



상기 식에서

A 는 $-CH_2OSO_2NH_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐 이며;

R^2 는 -할로, -CN, $-NHR^8$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)NHR^8$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^8$, $-NHNHC(O)NHR^8$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

R^4 는 -H, $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

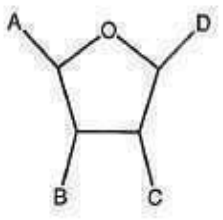
R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$-모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이며;

R^8 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이고; 그리고

각각의 n 은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

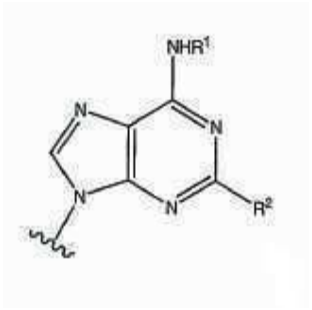
2) 화학식 (Ib)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐) 또는

$-(CH_2)_n$-아릴 이며;

R^2 는 -CN, $-NHR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$ 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

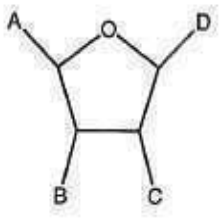
R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이며;

R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8 내지 12원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐) 또는 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$의 바이사이클릭 시클로알킬) 이며; 그리고

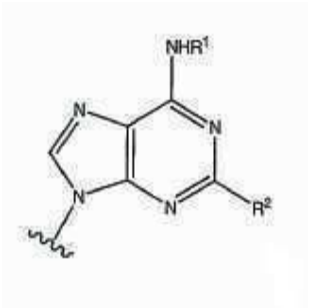
각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

3) 화학식 (Ic)



A 는 $-CH_2NHR^5$ 이며;

B 와 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭

헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 -$(CH_2)_n$-아릴 이며;

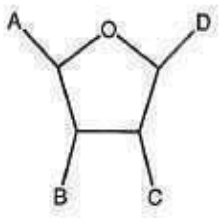
R^2 는 -NHR^4, -OR^4, -SR^4, -NHC(O)R^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)R^4, -NHNHC(O)NHR^4, 또는 -NHNHC(O)OR^4 이고;

R^4 는 -C_1-C_{15} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이며;

R^5 는 -C(O)O(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)NH(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)N(C_1-C_{10} 알킬)$_2$, -C(O)NH-아릴, -$CH(NH_2)NH_2$ 또는 -$CH(NH_2)$NH(C_1-C_{10} 알킬) 이고; 그리고

각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이며;

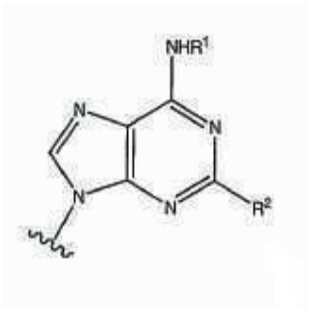
4) 화학식 (Id)



상기 식에서,

A 는 -R^3 이며;

B 와 C는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭

시클로알케닐) 또는 -$(CH_2)_n$-아릴 이며;

R^2 는 -H, -할로, -CN, -NHR^4, -OR^4, -SR^4, -NHC(O)R^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)R^4, -NHNHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)OR^4 또는 -NH-N=C(R^6)R^7 이고;

R^3 은 -CH_2ONO 또는 -CH_2OSO_3H이며;

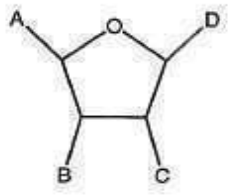
R^4 는 -C_1-C_{15} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이고;

R^6 은 -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬)이고;

R^7 은 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8의 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12}의 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클) 또는 -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이며; 그리고

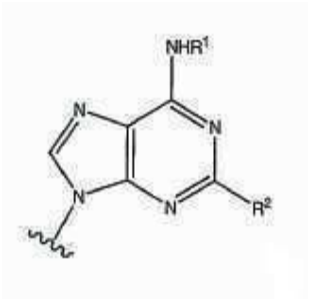
각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

5) 화학식 (Ie)



A 는 -CH_2R^3 이며;

B 와 C 는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이시클릭 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n-$아릴 이며;

R^2 는 -할로, -CN, $-NHC(O)R^4$, $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

R^3 는 $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, 또는 $-OSO_2NH-$아릴이며;

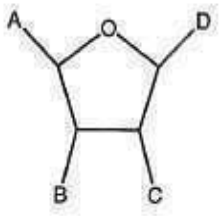
R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌$-(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌$-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬) 이며;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-$모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이고; 및

각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이며;

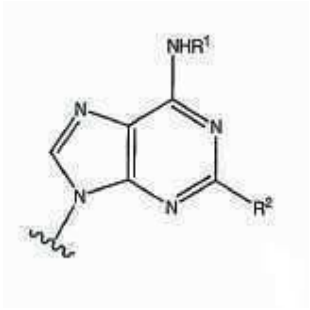
6) 화학식 (If)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;



D 는 이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

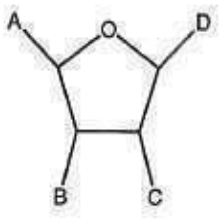
B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이며; 그리고

R^2 는 -H 또는 -할로이며; 또는

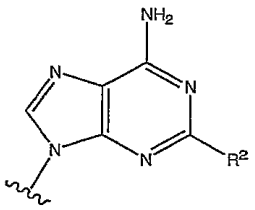
7) 화학식 (Ig)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;



D 는 이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

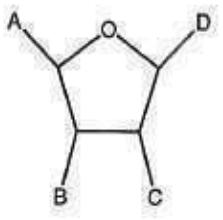
C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^2 는 -H 또는 -할로이다.

청구항 2

심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 심장 마비 유도제, 및 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하기에 유효한 양의 하기 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하는 것인 약학 조성물:

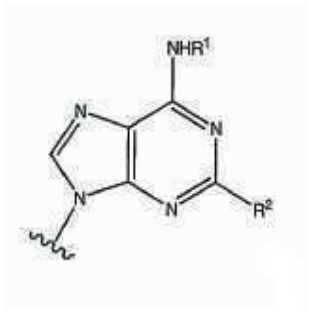
1) 화학식 (Ia)



상기 식에서

A 는 $-CH_2OSO_2NH_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐 이며;

R^2 는 -할로, -CN, $-NHR^8$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)NHR^8$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^8$, $-NHNHC(O)NHR^8$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

R^4 는 -H, $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

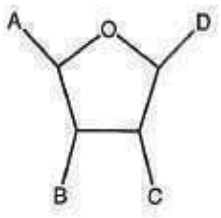
R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-$모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이

클) 이며;

R^8 은 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고; 그리고

각각의 n 은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

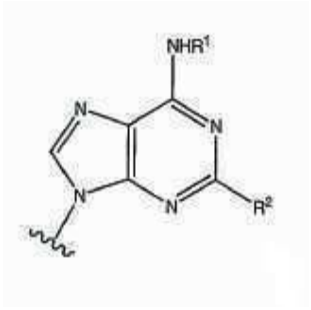
2) 화학식 (Ib)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐) 또는 $-(CH_2)_n-$아릴 이며;

R^2 는 -CN, $-NHR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$ 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

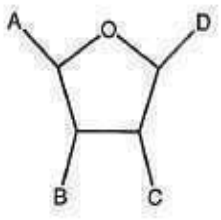
R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬) 이고;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8 내지 12원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐) 또는 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$의 바이사이클릭 시클로알킬) 이며; 그리고

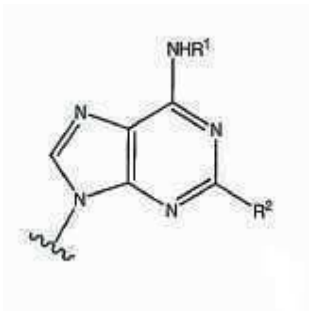
각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

3) 화학식 (Ic)



A 는 $-CH_2NHR^5$ 이며;

B 와 C 는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n$-아릴 이며;

R^2 는 $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, 또는 $-NHNHC(O)OR^4$ 이고;

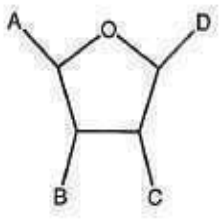
R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내

지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이며;

R^5 는 -C(O)O(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)NH(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)N(C_1-C_{10} 알킬)$_2$, -C(O)NH-아릴, -$CH(NH_2)NH_2$ 또는 -$CH(NH_2)$NH(C_1-C_{10} 알킬) 이고; 그리고

각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이며;

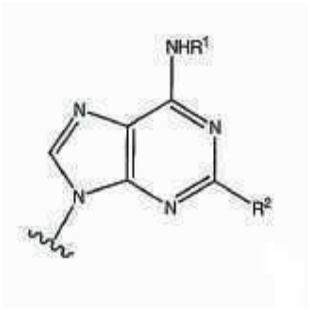
4) 화학식 (Id)



상기 식에서,

A 는 -R^3 이며;

B 와 C는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐) 또는 -$(CH_2)_n$-아릴 이며;

R^2 는 -H, -할로, -CN, -NHR^4, -OR^4, -SR^4, -NHC(O)R^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)R^4, -NHNHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)OR^4 또는 -NH-N=C(R^6)R^7 이고;

R^3 은 -CH_2ONO 또는 -CH_2OSO_3H이며;

R^4 는 -C_1-C_{15} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭

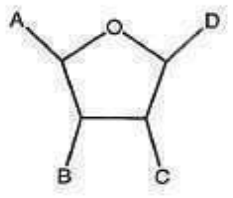
시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이고;

R^6 은 -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬)이고;

R^7 은 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8의 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12}의 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클) 또는 -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이며; 그리고

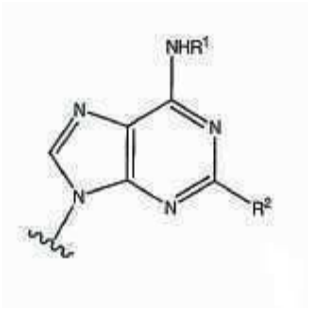
각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이AU;

5) 화학식 (Ie)



A 는 -CH_2R^3 이며;

B 와 C 는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이시클릭 헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 -$(CH_2)_n$-아릴 이며;

R^2 는 -할로, -CN, -NHC(O)R^4, -NHR^4, -OR^4, -SR^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)R^4, -NHNHC(O)OR^4, -NHNHC(O)NHR^4, 또는 -NH-N=C(R^6)R^7 이고;

R^3 는 $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, 또는 $-OSO_2NH-$아릴이며;

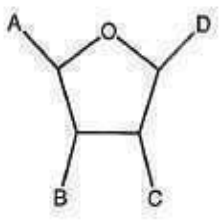
R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌$-(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌$-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬) 이며;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-$모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이고; 및

각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이며;

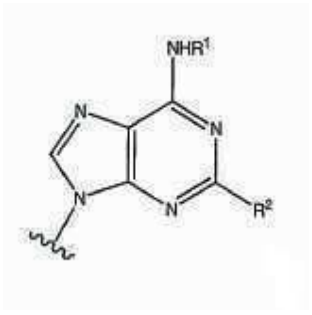
6) 화학식 (If)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

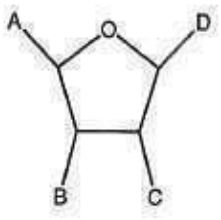
B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이며; 그리고

R^2 는 -H 또는 -할로이며;

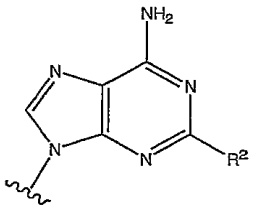
7) 화학식 (Ig)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

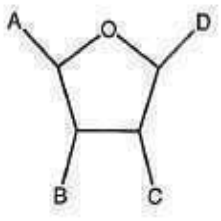
A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^2 는 -H 또는 -할로이며;

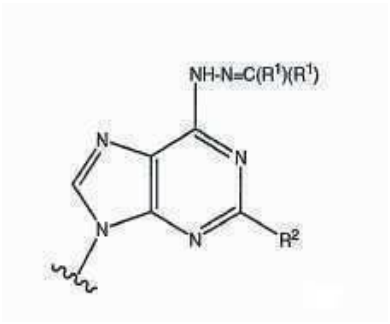
8) 화학식 (II)



상기 식에서

A 는 $-CH_2OH$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

각각의 R^1 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_m-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12})$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12})$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-$아릴, 또는 두 개의 R^1 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬이거나, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

R^2 는 $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHNHC(O)OR^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^7$, 또는 $-NH-N=C(R^5)R^6$ 이고;

R^3 는 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-O-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

R^4 는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$아릴, 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

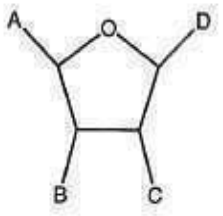
R^5 와 R^6 각각은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌-$(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬 또는 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬을 형성하며;

R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이고;

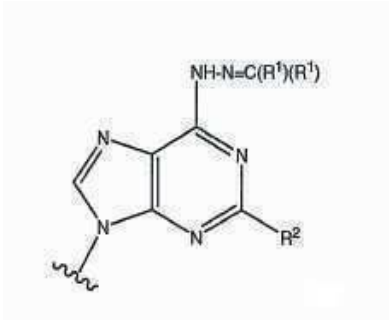
9) 화학식 (III)



상기 식에서

A 는 $-CH_2R^3$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는 

이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

각각의 R^1 은 독립적으로 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_m-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-$아릴이거나, 또는 두 개의 R^1 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

R^2 는 -H, -CN, -할로, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

R^3 는 $-ONO_2$, -ONO, $-OSO_3H$, $-OSO_2NH_2$, $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-OSO_2NH-$아릴 또는 $-N(R^5)_2$ 이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 알킬), $-C(O)NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-C(O)NH-$아릴, $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-CH(NH_2)NH_2$ 또는 $-CH(NH_2)NH(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n-$아릴 이며;

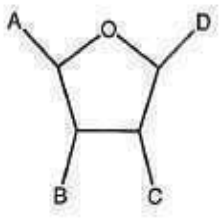
R^6 와 R^7 는 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭

시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-아릴, -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬)이거나, 또는 R^6 와 R^7는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, 또는 -C_3-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하고;

m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이며;

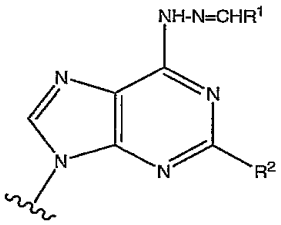
10) 화학식 (IV)



상기 식에서

A 는 -CH_2OH 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;



D 는 이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬 또는 -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐 이며;

R^2 는 -H, -할로, -CN, -OR^3, -SR^3, -$N(R^3)_2$, -NHNHC(O)R^3, -NHNHC(O)NHR^3, -NHNHC(O)OR^3, 또는 -NH-N=C(R^4)R^5 이고;

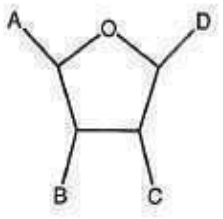
각각의 R^3 은 독립적으로 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -$(CH_2)_n$-(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-아릴, -C≡C-, -(C_1-C_{10})알킬 또는 -C≡C-아릴 이며;

R^4 와 R^5 는 각각 독립적으로 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-아릴, -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬)이거나, 또는 R^4 와 R^5는 이들이 부착되

는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_3-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬을 형성하고; 그리고

각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이며; 또는

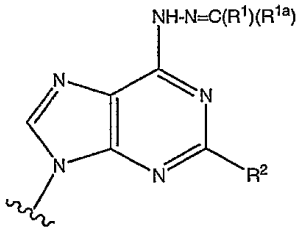
11) 화학식 (V)



상기 식에서

A 는 -CH_2OH 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 -C_1-C_{10} 알킬, -$(CH_2)_m$-(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_m$-(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_m$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_m$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_m$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), 또는 -$(CH_2)_m$-아릴이거나, 또는 R^1 및 R^{1a}기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

R^{1a} 는 -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, 또는 -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐 이고;

R^2 는 -OR^4, -SR^4, -NHNHC(O)R^3, -NHNHC(O)NHR^3, -NHNHC(O)OR^3, 또는 -NH-N=C (R^5)R^6 이며;

R^3 는 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-아릴, -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이고;

R^4 는 -C_1-C_{10} 알킬, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐),

$-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

R^5 와 R^6 는 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌$-(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌$-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬)이거나, 또는 R^5 와 R^6는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하고;

m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이다.

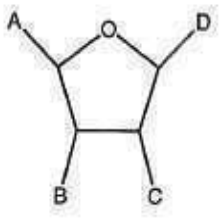
청구항 3

삭제

청구항 4

빈맥을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 빈맥을 치료하기에 유효한 양으로 하기 화학식 (If)의 화합물 또는 이 화합물의 약학적 허용 염을 포함하는 것인 약학 조성물:

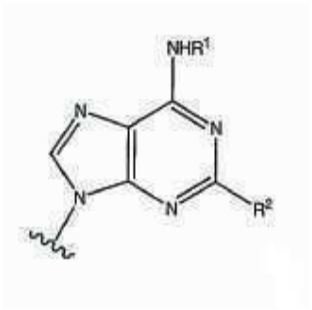
화학식 (If)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이며; 그리고

R^2 는 -H 또는 -할로이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 빈맥은 심방 세동, 또는 심실위빈맥인 것인 약학 조성물.

청구항 6

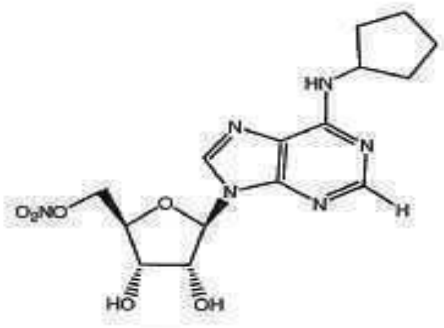
제4항에 있어서, 빈맥의 치료는 동물의 심실 속도를 1 분당 60 회 내지 1 분당 100 회의 속도로 낮추는 것을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 빈맥의 치료는 동물의 심실 속도를 1 분당 40회 이상의 속도로 낮추는 것을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용염인 것인 약학 조성물:



.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 빈맥은 심방 세동, 또는 심실위빈맥인 것인 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 빈맥의 치료는 동물의 심실 속도를 1 분당 60회 내지 1 분당 100회의 속도로 낮추는 것을 포함하는 것인 약학 조성물.

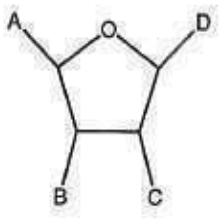
청구항 11

제8항에 있어서, 빈맥의 치료는 동물의 심실 속도를 1 분당 40회 이상의 속도로 낮추는 것을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

심장 부정맥을 정상의 동리듬(sinus rhythm)으로 전환시키기 위한 약학 조성물로서, 상기 조성물은 심장 부정맥을 정상의 동리듬(sinus rhythm)으로 전환시키기에 유효한 양으로 하기 화학식 (If)의 화합물 또는 이 화합물의 약학적 허용 염을 포함하는 것인 약학 조성물:

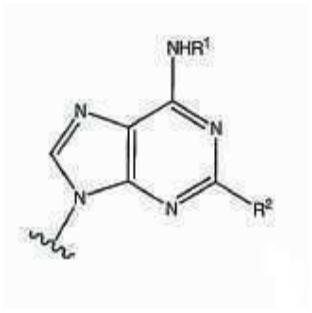
화학식 (If)



상기 식에서,

A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

B 및 C 는 -OH 이고;

D 는  이며;

A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

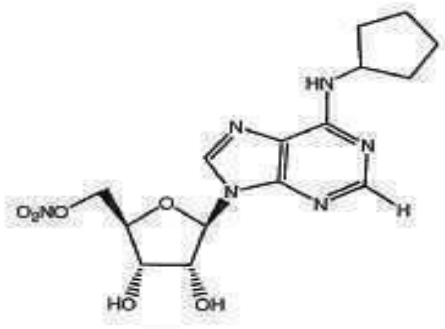
C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이며; 그리고

R^2 는 -H 또는 -할로이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용염인 것인 약학 조성물:



.

청구항 14

제1항에 있어서, 심혈관 질환은 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 울혈성 심부전, 순환성 쇼크, 심근병증(cardiomyopathy), 심장 이식, 심장 마비, 또는 심장 부정맥인 것인 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 허혈성 질병 상태는 안정한 협심증, 불안정한 협심증, 심장 근육 허혈증, 간 허혈증, 창자간막동맥(mesenteric artery) 허혈증, 창자 허혈증, 심장 근육경색증, 심각한 사지 허혈증, 만성의 심각한 사지 허혈증, 뇌경색, 급성 심장 허혈증, 또는 중추 신경계의 허혈증인 것인 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 재관류 손상은 창자 재관류 손상, 심장 근육 재관류 손상; 또는 심폐 바이패스 수술, 흉복부 대동맥 회복 수술, 목동맥 동맥내절제술, 또는 유행성 출혈 쇼크로 인한 재관류 손상인 것인 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 당뇨병은 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병, 임신 당뇨병, 인슐린병증, 췌장 질환으로 인한 당뇨

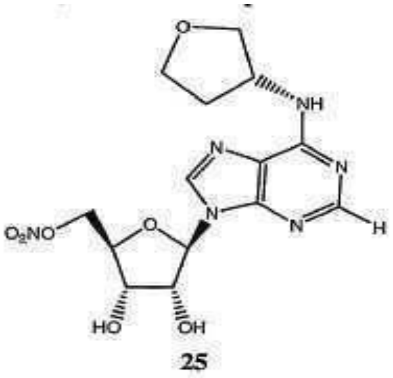
병, 다른 엔도크린 질환과 연관된 당뇨병, 타입 A 인슐린 내성 증후군, 타입 B 인슐린 내성 증후군, 지질자극 당뇨병, 또는 베타-세포 독소에 의해 유발된 당뇨병인 것인 약학 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 소모병은 만성 소모병, 암 소모 증후군, 또는 AIDS 소모 증후군인 것인 약학 조성물.

청구항 19

하기 화학식의 화합물:



25

.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2004년 5월 26일에 출원된 미국 가명세서 출원 제 60/574,805 호와 2004년 7월 15일에 출원된 미국 가 명세서 출원 제 60/588,263 호의 이익을 주장하며, 이 두 출원의 각 개시 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 1. 기술분야

[0003] 본 발명은 퓨린 유도체; 유효량의 퓨린 유도체를 함유하는 조성물; 및 유효량의 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법, 심장 마비(cardioplegia) 중에 심장 근육이 손상되는 것으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법; 또는 심혈관 질환, 신경학적 장애, 허혈성 질병 상태, 재관류 손상(reperfusion injusry), 비만, 소모병(wasting disease), 또는 당뇨병을 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 2. 배경기술

[0005] 아데노신은 포유 동물 세포 타입에서 항상 볼 수 있는 자연산 퓨린 뉴클레오시드이다. 아데노신은 중요한 생리적 과정을 조율하는 A_1, A_2 (이는 A_{2A} 및 A_{2B}로 더 세분된다) 및 A_3 세포 표면 수용체들과 상호 반응하여 아데노신의 생물학적 효과를 나타낸다.

[0006] A_1 및 A_{2A} 수용체의 아분류 타입들은 세포의 에너지 공급에 있어서 아데노신 조절에 보충적인 역할을 담당하는 것으로 추정된다. ATP의 대사성 산물인 아데노신은 세포로부터 방출된 후 A_1 수용체를 국소적으로 활성화시켜 산소의 요구량을 감소하거나 또는 A_{2A} 수용체를 활성화시켜 산소의 공급량을 증가함으로써, 조직 내에서의 에너지 공급과 수요의 균형을 회복시킨다. 이러한 A_1 및 A_2의 아분류 타입의 연합 작용은 조직에 제공 가능한 산소의 양을 증대시켜 산소의 단기간 불균형 상태로 유발된 손상에 대해 세포를 보호한다. 내인성 아데노신이 가진 중요한 기능 중 하나는 저산소증, 허혈성 질병 상태, 저혈압 및 발작 작용과 같은 외상 시에 일어나는 조직의 손상을 예방하는 것이다.

[0007] 또한, A_1 수용체를 조율하면 심장의 방실 결절(atrioventricular node)에서의 전도 속도가 늦추어짐으로써, 심방 세동(atrial fibrillation) 및 심방 조동(atrial flutter)이 일어날 때 심실 속도를 통제하고 상심실성 빈맥(supraventricular tachycardias)을 정상적으로 회복시킨다. 또한, A_{2A} 수용체를 조율하면 심장 동맥 혈관 확장(coronary vasodilation)이 조절된다.

[0008] 아데노신은 또한, 신경 조율체 (neuromodulator)로서 중추 억제 효과를 중재하여 뇌의 많은 영역의 생리적 기능에 관여하는 메카니즘을 조율한다. 신경 전달체가 증가 되면 외상이 나타나는데, 그러한 외상들로는 저온증, 허혈증, 및 발작 같은 것을 들 수 있다. 신경 전달체는 궁극적으로 뇌 손상 또는 뇌사를 유발시킬 수 있는 신경 퇴행 작용 및 신경 괴사와 관련이 있다. 아데노신은 내인성 항경련제(anticovulsant agent)로 여겨지는데, 이는 글루타메이트가 자극 신경 뉴론으로 부터 방출되어 뉴론이 활동하는 것을 억제하기 때문이다. 그러므로, 아데노신 아고니스트는 항간질제(antiepileptic agents)로서 유용하게 사용된다.

[0009] 아데노신은 심장 보호제로서 중요한 기능을 담당한다. 내인성 아데노신의 레벨은 허혈증과 저온증에 반응하여 증가하므로 외상 시 및 외상 후(사전 조건)에 심장 조직을 보호한다. 그러므로, 아데노신 아고니스트는 심장 보호제로서 유용하게 사용된다.

[0010] 다수의 아데노신 A_1 수용체 아고니스트를 제조하고 이를 사용하는 것에 관해서는 다음의 문헌들에서 제시되어 왔다: (Moos 등에 의한 *J. Med.Client*. 28:1383-1384 (1985); Thompson 등에 의한 *J. Med. Chem*. 34:3388-3390 (1991); Vittori 등에 의한 *J. Med. Chem*. 43:250-260 (2000); Roelen 등에 의한 *J Med. Chem*, 39:1463-1471 (1996); van der Wenden 등에 의한 *J Med. Chem*. 41102-108 (1998); Dalpiaz 등에 의한 *Pharm. Res*. 18:531-536(2001), Beakers 등에 의한 *J. Med. Chem*. 46,1492-1503 (2003); Lau 등에 의한 미국 특허 제 5,589,467 호; Lum 등에 의한 미국 특허 제 5,789,416 호; 및 C. E. Muller에 의한 *Current Medicinal Chemistry* 2000, 7, 1269-1288).

[0011] 뉴클레오시드 5'-니트레이트 에스테르는 문헌[Lichtenthaler 등에 의한 *Synthesis*, 199-201 (1974)], 및

Duchinsky 등에 의한 미국 특허 제 3,832,341 호에 보고되어 있다.

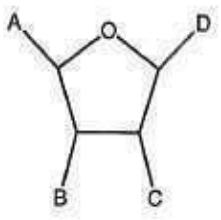
[0012] 본 출원의 2. 배경기술 난에 인용한 임의의 참고 문헌들은 본 출원의 종래 기술로서 제시된 것은 아니다.

발명의 내용

[0013] **3. 발명의 개요**

[0014] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

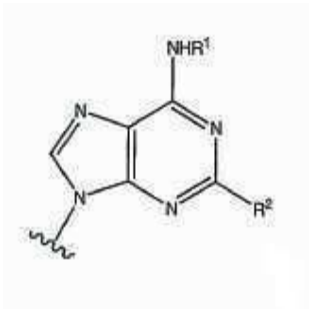
[0015] [화학식 Ia]

[0016] 

[0017] 상기 식에서

[0018] A 는 $-CH_2OSO_2NH_2$ 이며;

[0019] B 및 C 는 -OH 이고;

[0020] D 는 

이며;

[0021] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0022] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0023] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0024] R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐 이며;

[0025] R^2 는 -할로, -CN, $-NHR^8$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NHC(O)OR^8$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)NHR^8$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^8$, $-NHNHC(O)NHR^8$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

[0026] R^4 는 -H, $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

[0027] R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐),

$-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬) 이고;

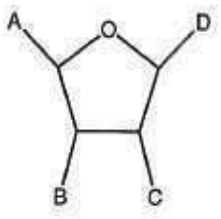
[0028] R^7 은 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8-모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이며;

[0029] R^8 은 -C_1-C_{15} 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이고; 그리고

[0030] 각각의 n 은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[0031] 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ib)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

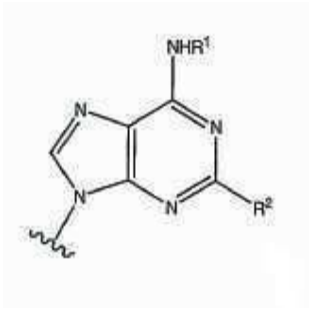
[0032] [화학식 Ib]

[0033] 

[0034] 상기 식에서

[0035] A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

[0036] B 및 C 는 -OH 이고;

[0037] D 는 

이며;

[0038] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0039] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0040] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0041] R^1 은 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n$-아릴 이며;

[0042] R^2 는 -CN, $-NHR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

[0043] R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬),$-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

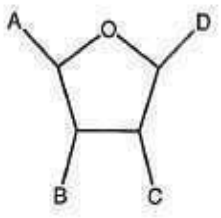
[0044] R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

[0045] R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8 내지 12원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$의 바이사이클릭 시클로알킬) 이며; 그리고

[0046] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

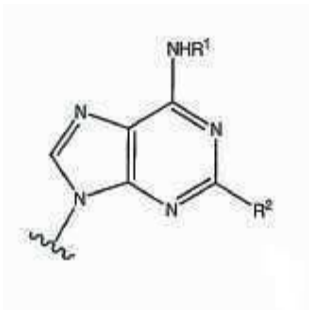
[0047] 또다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ic)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0048] [화학식 Ic]

[0049] 

[0050] A 는 $-CH_2NHR^5$ 이며;

[0051] B 와 C 는 -OH 이고;

[0052] D 는 

이며;

[0053] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0054] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0055] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0056] R^1 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭

헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 -$(CH_2)_n$-아릴 이며;

[0057] R^2 는 -NHR^4, -OR^4, -SR^4, -NHC(O)R^4, -NHC(O)OR^4, -NHC(O)NHR^4, -NHNHC(O)R^4, -NHNHC(O)NHR^4, 또는 -NHNHC(O)OR^4 이고;

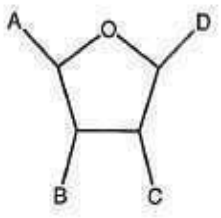
[0058] R^4 는 -C_1-C_{15} 알킬, -아릴, -$(CH_2)_n$-아릴, -$(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -C≡C-아릴 이며;

[0059] R^5 는 -C(O)O(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)NH(C_1-C_{10} 알킬), -C(O)N(C_1-C_{10} 알킬)$_2$, -C(O)NH-아릴, -$CH(NH_2)NH_2$ 또는 -$CH(NH_2)NH$(C_1-C_{10} 알킬) 이고; 그리고

[0060] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

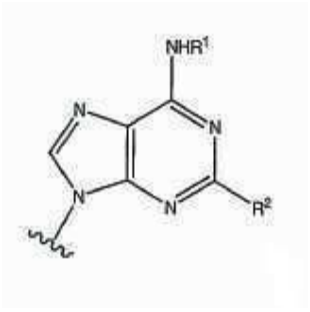
[0061] 또 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Id)의 화합물과 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0062] [화학식 Id]

[0063] 

[0064] A 는 -R^3 이며;

[0065] B 와 C는 -OH 이고;

[0066] D 는  이며;

[0067] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0068] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0069] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0070] R^1 은 -H, -C_1-C_{10} 알킬, -아릴, -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, -C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐, -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), -$(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), -$(CH_2)_n$-(C_8-

C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n$-아릴 이며;

[0071] R^2 는 -H, -할로, -CN, $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

[0072] R^3 는 $-CH_2ONO$ 또는 $-CH_2OSO_3H$ 이며;

[0073] R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

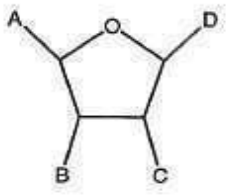
[0074] R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-(C_1-C_{10} 알킬)이고;

[0075] R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8의 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬), 또는 $-(CH_2)_n$-(C_8-C_{12}의 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n$-(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n$-(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이며; 및

[0076] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

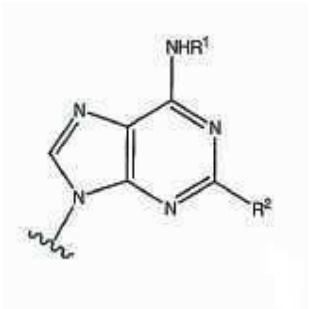
[0077] 또다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ie)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

[0078] [화학식 Ie]

[0079] 

[0080] A 는 $-CH_2R^3$ 이며;

[0081] B 와 C 는 -OH 이고;

[0082] D 는 

이며;

[0083] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0084] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0085] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0086] R^1 은 -3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클, -8- 내지 12-원의 바이시클릭 헤테로사이클, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n-$아릴 이며;

[0087] R^2 는 -할로, -CN, $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

[0088] R^3 는 $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬)$_2$, 또는 $-OSO_2NH-$아릴로서, 여기서 각각의 C_1-C_{10} 알킬은 독립적이며;

[0089] R^4 는 $-C_1-C_{15}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

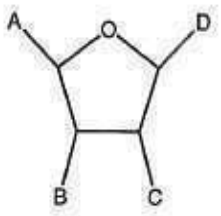
[0090] R^6 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), -페닐렌$-(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌$-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬) 이며;

[0091] R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, -아릴, $-(CH_2)_n-$아릴, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-$모노사이클릭 시클로알케닐), $(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), 또는 $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클) 이고; 및

[0092] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[0093] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (If)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

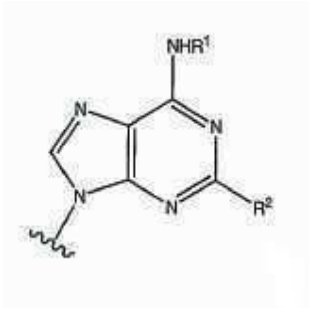
[0094] [화학식 If]

[0095] 

[0096] 상기 식에서

[0097] A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

[0098] B 및 C 는 -OH 이고;

[0099] D 는  이며;

[0100] A 와 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0101] B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

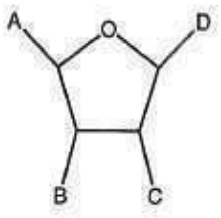
[0102] C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0103] R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬 이며; 그리고

[0104] R^2 는 -H 또는 -할로이다.

[0105] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ig)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

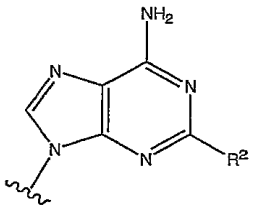
[0106] [화학식 Ig]

[0107] 

[0108] 상기 식에서

[0109] A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

[0110] B 및 C 는 -OH 이고;

[0111] D 는  이며;

[0112] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

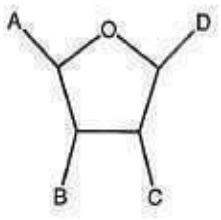
[0113] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0114] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0115] R^2 는 -H 또는 -할로이다.

[0116] 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (Ih)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

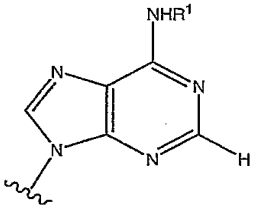
[0117] [화학식 Ih]

[0118] 

[0119] 상기 식에서

[0120] A 는 $-CH_2ONO_2$ 이며;

[0121] B 및 C 는 -OH 이고;

[0122] D 는  이며;

[0123] A 와 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

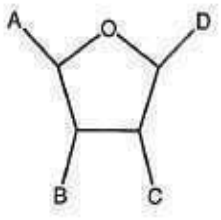
[0124] B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0125] C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0126] R^1 은 시클로펜트-1-올-2-일, 또는 시클로펜트-1-올-3-일이다.

[0127] 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

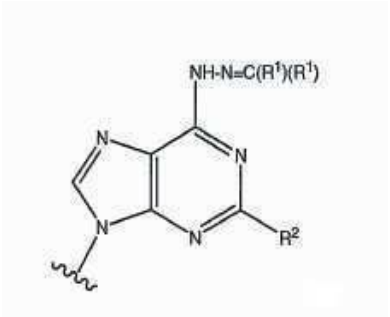
[0128] [화학식 II]

[0129] 

[0130] 상기 식에서

[0131] A 는 $-CH_2OH$ 이며;

[0132] B 및 C 는 -OH 이고;

[0133] D 는  이며;

[0134] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0135] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0136] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0137] 각각의 R^1 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_m-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12})$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12})$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-$아릴, 또는 두 개의 R^1 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬이거나, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

[0138] R^2 는 $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHNHC(O)OR^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^7$, 또는 $-NH-N=C(R^5)R^6$ 이고;

[0139] R^3 는 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-O-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-O-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

[0140] R^4 는 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$아릴, 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

[0141] R^5 와 R^6 각각은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌-$(CH_2)_nCOOH$, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 R^5 및 R^6는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬 또는 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬을 형성하며;

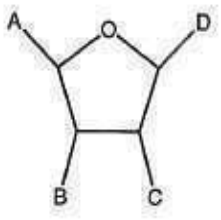
[0142] R^7 은 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이시클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

[0143] m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

[0144] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[0145] 또 다른 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

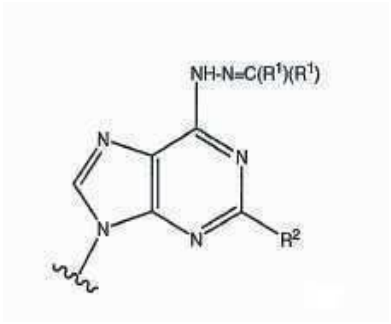
[0146] [화학식 III]

[0147] 

[0148] 상기 식에서

[0149] A 는 $-CH_2R^3$ 이며;

[0150] B 및 C 는 -OH 이고;

[0151] D 는  이며;

[0152] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0153] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0154] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0155] 각각의 R^1 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_m-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-$아릴이거나, 또는 두 개의 R^1 기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

[0156] R^2 는 -H, -CN, -할로, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, 또는 $-NH-N=C(R^6)R^7$ 이고;

[0157] R^3 는 $-ONO_2$, -ONO, $-OSO_3H$, $-OSO_2NH_2$, $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-OSO_2NH-$아릴 또는 $-N(R^5)_2$ 이며;

[0158] 각각의 R^4 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 알킬), $-C(O)NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-C(O)NH-$아릴, $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-CH(NH_2)NH_2$ 또는 $-CH(NH_2)NH(C_1-C_{10}$ 알킬) 이고;

[0159] 각각의 R^5 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_n-$아릴 이며;

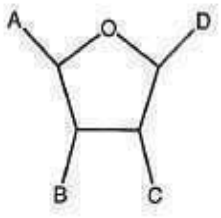
[0160] R^6 와 R^7 는 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬)이거나, 또는 R^6 와 R^7는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, 또는 $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하고;

[0161] m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

[0162] 각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이다.

[0163] 다른 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)를 지닌 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

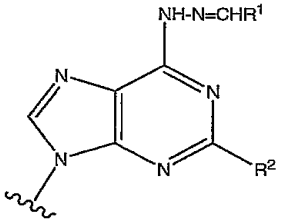
[0164] [화학식 IV]

[0165] 

[0166] 상기 식에서

[0167] A 는 $-CH_2OH$ 이며;

[0168] B 및 C 는 -OH 이고;

[0169] D 는 

이며;

[0170] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0171] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0172] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0173] R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐 이며;

[0174] R^2 는 -H, -할로, -CN, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N(R^3)_2$, $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^3$, 또는 $-NH-N=C(R^4)R^5$ 이고;

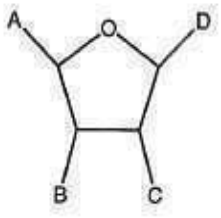
[0175] 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -C≡C-, $-(C_1-C_{10})$알킬 또는 -C≡C-아릴 이며;

[0176] R^4 와 R^5 는 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬)이거나, 또는 R^4 와 R^5는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_8-C_{12}$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬을 형성하고; 그리고

[0177] 각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이다.

[0178] 다른 한 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 (V)를 지닌 화합물 및 이의 약학적 허용 염을 제공한다:

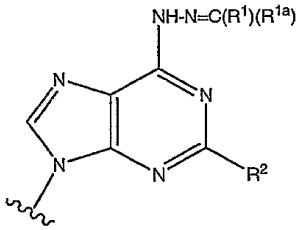
[0179] [화학식 V]

[0180] 

[0181] 상기 식에서

[0182] A 는 $-CH_2OH$ 이며;

[0183] B 및 C 는 -OH 이고;

[0184] D 는 

이며;

[0185] A 와 B 는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고;

[0186] B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며;

[0187] C 와 D 는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재하고;

[0188] R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_m-$(3 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), 또는 $-(CH_2)_m-$아릴이거나, 또는 R^1 및 R^{1a}기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하며;

[0189] R^{1a} 는 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐 이고;

[0190] R^2 는 $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^3$, 또는 $-NH-N=C(R^5)R^6$ 이며;

[0191] R^3 는 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이고;

[0192] R^4 는 $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-$아릴, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-C\equiv C-$아릴 이며;

[0193] R^5 와 R^6 는 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_{10}$ 알킬, $-(CH_2)_n-$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-$(8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐), $-(CH_2)_n-$아릴, -페닐렌-$(CH_2)_n$COOH, 또는 -페닐렌-$(CH_2)_n$COO-$(C_1-C_{10}$ 알킬)이거나, 또는 R^5 와 R^6는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_3-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성하고;

[0194] m은 0 내지 3의 정수이며; 그리고

[0195] 각각의 n은 독립적으로 0 내지 5의 정수이다.

[0196] 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (II), (III), (IV) 또는 (V)의 화합물 또는 이들의 약학적 허용 염 ("퓨린 유도체")은 (i) 심혈관 질환, 신경성 장애, 허혈성 질병 상태, 재관류 손상, 비만, 소모병, 또는 당뇨병 (각각은 "질병 상태(Condition)"임)을 치료 또는 예방하거나; (ii) 동물의 대사 속도를 감소하거나; 또는 (iii) 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 유용하게 사용된다.

[0197] 본 발명은 유효량의 퓨린 유도체 및 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 조성물은 (i) 질병 상태를 치료 또는 예방하거나; (ii) 동물의 대사 속도를 감소하거나; 또는 (iii) 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 유용하게 사용된다.

[0198] 본 발명은 (i) 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법; (ii) 동물의 대사 속도를 감소하는 방법; 또는 (iii) 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0199] 본 발명의 상세한 설명은 후술 되는 설명에 자세히 나타나 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 발명의 상세한 설명 및 청구범위에서 명백히 나타난다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 특허 공개 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0200] **4. 도면의 간단한 설명**

도 1은 수컷 Balb/c 마우스들의 경우 화합물 **17** 이 리포폴리사카라이드가 유발한 혈장 TNF 및 MIP 생성에 미치는 효과를 도시한 것이다. 음영이 없는 막대기는 1 mg/kg의 용량으로 복막내 투여된 LPS를 나타내고, 음영이 있는 막대기는 0.03 mg/kg의 용량으로 화합물 **17**을 경구내 투여하고 30분 후에 LPS를 1 mg/kg의 용량으로 복막내 투여한 경우를 나타낸다. TNF 및 MIP 레벨은 LPS를 투여한 지 90분 후에 측정되었다.

도 2는 수컷 Balb/c 마우스들의 경우 생존 연구에 있어서의 화합물 **17**의 효과를 10 시간 간격으로 동물의 생존율(%)로 표시한 것이다. 라인 -□-은 55 mg/kg 의 용량으로 복막내 투여한 LPS를 도시한 것이고, 라인 -◆-은 0.03 mg/kg의 용량으로 화합물 17을 경구내 투여하고 30분 후에 LPS를 55 mg/kg의 용량으로 복막내 투여한 경우

를 나타낸 것이다.

도 3은 분리된 관류 래트의 심장에서 허혈증이 유발한 부정맥의 지속에 대한 화합물 **17**의 효과를 나타낸 것이다. 막대 그래프에서 왼쪽에서 오른쪽의 순서로 각기 치료되지 않은 대조군, 10 pM의 농도로 투여된 화합물 **17**, 30 pM의 농도로 투여된 화합물 **17**, 그리고 100 pM의 농도로 투여된 화합물 **17** 을 표시하였다.

도 4는 30분간 흐름이 없는 허혈증 이후에 40 분간 재관류 한 다음 분리한 관류 래트 심장에서의 기능 회복에 대한 화합물 **17**의 효과를 도시한 것이다. 라인 -▲-는 치료되지 않은 대조군(n = 13)을 나타내고, 라인-■-은 허혈증이 유발되기 전 1nM의 농도로 화합물 **17** 을 10분간 투여한 경우(n = 9)를 나타낸 것이다.

도 5는 테일 플릭크 분석(tail flick assay)을 사용하여 마우스의 급성 통증 모델에 미치는 화합물 **17** 및/또는 부프레노르핀의 효과를 도시한 것이다. Y-축은 최대 가능 효과(Maximum Possible Effect, MPE)를 나타낸 것이고, X-축은 화합물 **17** 및/또는 부프레노르핀을 투여한 경우의 시간을 나타낸 것이다. 라인 -●-는 부프레노르핀(1.0 mg/kg)과 화합물 **17**(3.0 mg/kg)을 공동 투여한 경우를 나타낸 것이며, 라인-■-는 부프레노르핀(1.0 mg/kg)을 나타낸 것이고, 라인-▲-는 화합물 **17** (3.0 mg/kg)을 나타낸 것이고, 라인-X-는 부프레노르핀 (0.3 mg/kg) 과 화합물 17(3.0 mg/kg)을 공동으로 투여한 경우를 나타낸 것이며, 라인 -※-는 부프레노르핀(0.3 mg/kg)을 나타낸 것이다.

도 6은 마우스의 포르말린 통증 모델에서 화합물 **17** 의 효과를 도시한 것이다. 막대 그래프는 왼쪽에서 오른쪽까지 각 테스트의 1 기 (반응 없음) 및 테스트의 2 기(음영이 있는 막대 그래프)를 나타낸다.

도 7은 당뇨병신경병증을 앓고 있는 마우스 모델에서 무해 자극 통증(allodynia)에 대한 화합물 **17** 의 효과를 나타낸다. Y-축은 동물의 통증 한계치를 나타낸 것이고, X-축은 화합물 **17** 을 투여한 후의 시간을 나타낸 것이다. 라인-●-은 화합물 **17**(1.0 mg/kg)을 투여한 경우를 도시한 것이다.

도 8은 카라기난(carrageenan) 래트 모델에서 기계적으로 유발된 통증 한계치에 대한 화합물 **17** 의 효과를 도시한 것이다. X-축은 동물의 통증 한계치를 도시한 것이며, Y-축은 화합물 **17**을 투여한 후의 시간을 나타낸다. 라인 -O-는 비히클을 나타낸 것이며, 라인 -■-는 화합물 **17**(5.0 mg/kg)을 나타낸 것이다.

도 9는 좌골 신경 결합의 마우스 모델에서 통증 한계치에 대한 화합물 **17** 및/또는 부프레노르핀의 효과를 도시한 것이다. Y-축은 동물의 통증 한계치를 나타내며, X-축은 화합물 17 및/또는 부프레노르핀을 투여한 후의 시간을 나타낸다. 상단좌측 그래프는 비히클의 효과를 나타낸 것이고, 상단 우측 그래프는 화합물 **17**(0.1 mg/kg)의 효과를 도시한 것이며, 하단 좌측 그래프는 부프레노르핀(0.3 mg/kg) 효과를 도시한 것이고, 그리고 하단 우측 그래프는 화합물 **17**(0.1mg/kg)과 부프레노르핀 (0.3 mg/kg)을 공동 투여한 경우의 효과를 도시한 것이다. 라인-◆-은 대조 처치된 다리 반응을 도시한 것이며, 라인-■-은 치료된의 다리 반응을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0201] **5. 본 발명의 상세한 설명**

[0202] **5.1 정의**

[0203] 본원에 사용된 용어 "C_1-C_{15} 알킬"은 직쇄 또는 분지쇄의 포화된 1 내지 15개의 탄소 원자의 탄화수소를 의미한다. 대표적인 C_1-C_{15} 알킬기는, 국한하는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 헵틸, 이소헵틸, 네오헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 네오옥틸, 노닐, 이소노닐, 네오노닐, 데실, 이소데실, 네오데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실 및 펜타데실을 포함한다. 한 가지 구체예에 있어서, C_1-C_{15} 알킬기는 하기의 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환된 것이다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별히 언급하지 않는 한, C_1-C_{15} 알킬은 비치환된 것이다.

[0204] 본원에 사용된 용어 "C_1-C_{10} 알킬"은 1 내지 10 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄의 포화된 탄화수소를 의미한다. 대표적인 C_1-C_{10} 알킬기는, 국한하는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 헵틸, 이소헵틸, 네오헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 네오옥틸, 노닐, 이소노닐, 네오노닐, 데실, 이소데실, 및 네오데실을 포함한다. 한 구체예에 있어서, C_1-C_{10} 알킬기는 하

기의 기들 중 하나 또는 그 이상의 기로 치환된 것이다:-할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, C_1-C_{10} 알킬은 비치환된 것이다.

[0205] 본원에 사용된 용어 "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄의 포화된 탄화수소를 의미한다. 대표적인 C_1-C_6 알킬기는, 국한하는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실을 포함한다. 특별한 언급이 없는 한, C_1-C_6 알킬은 비치환된 것이다.

[0206] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 페닐기 또는 나프틸기를 의미한다. 한 구체예에 있어서, 아릴기는 하기 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, 아릴은 비치환된 것이다.

[0207] 본원에 사용된 용어 "C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬" 은 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원의 포화된 비-방향족 모노사이클릭 시클로알킬 고리이다. 대표적인 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬기로는, 국한하는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 한 구체예에 있어서, C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬기는 하기의 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬은 비치환된 것이다.

[0208] 본원에 사용된 용어 "C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐"은 적어도 하나의 고리내 이중 결합을 지닌 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원의 비-방향족 모노사이클릭 카르복실산 고리이지만, 이는 방향족은 아니다. 임의의 두 개의 기가 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐기를 형성하는 경우, 두 개의 기에 부착된 탄소 원자는 4가로 존재한다. 대표적인 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐기는, 국한하는 것은 아니지만, 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 1,3-시클로부타디에닐, 시클로펜테닐, 1,3-시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 1,3-시클로헵타디에닐, 1,4-시클로헵타디에닐, 1,3,5-시클로헵타트리에닐, 시클로옥테닐, 1,3-시클로옥타디에닐, 1,4-시클로옥타디에닐, 1,3,5-시클로옥타트리디에닐이다. 한 가지 구체예에 있어서, C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐기는 하기의 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐은 비치환된 것이다.

[0209] 본원에 사용된 용어 "C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬"은 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원의 포화된, 비-방향족의 바이사이클릭 시클로알킬 고리계를 포함한다. 대표적인 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬기는, 국한하는 것은 아니지만, 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로인덴, 데카히드로벤조시클로헵탄, 및 도데카히드로헵탈렌을 포함한다. 한 구체예에 있어서, C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬기는 하기 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다.

[0210] 특별히 지적하지 않는 한, C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬은 비치환된 것이다.

[0211] 본원에 사용된 용어 "C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐"은 적어도 하나의 고리내 이중 결합을 지닌 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원의 비-방향족 바이사이클릭 시클로알킬 고리계이다. 임의의 두 개의 기들이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐기를 형성하는 경우, 두 개의 기가 부착된 탄소 원자는 4가로 존재한다. 대표적인 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐기는, 국한하는 것은 아니지만, 옥타히드로나프탈렌,

헥사히드로나프탈렌, 헥사히드로인덴, 테트라히드로인덴, 옥타히드로벤조시클로헵텐, 헥사히드로벤조시클로헵텐, 테트라히드로벤조시클로헵텐, 데카히드로헵탈렌, 옥타히드로헵탈렌, 헥사히드로헵탈렌, 및 테트라히드로헵탈렌을 포함한다. 한 구체예에 있어서, C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬기는 하기 기들중 하나 또는 그 이상의 기로 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R' 기는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별히 언급하지 않는 한, C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐은 비치환된 것이다.

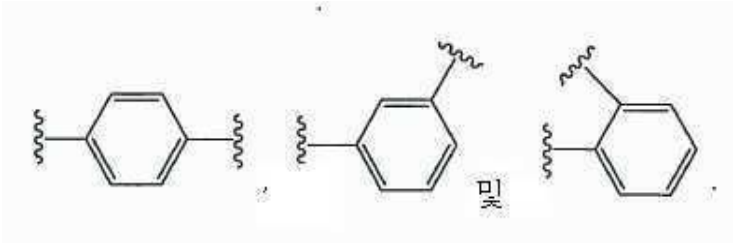
[0212] 본원에 사용된 "유효량"이란 용어는 (i) 질병 상태를 치료하거나 또는 예방하는 데 효과가 있거나; (ii) 동물의 대사 속도를 감소시키는데 효과가 있거나; 또는 (iii) 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 효과가 있는 퓨린 유도체의 양을 말한다.

[0213] 본원에 사용된 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 말한다.

[0214] "3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클"이란 용어는 다음을 의미한다: (i) 3- 또는 4-원의 비-방향족 모노사이클릭 시클로알킬로서, 여기서 고리 탄소 원자 중 하나는 N, O 또는 S 원자로 치환되거나; 또는 (ii) 5-, 6-, 또는 7-원의 방향족 또는 비-방향족 모노사이클릭 시클로알킬로서, 여기서 탄소 원자 고리 중 1-4개는 N, O 또는 S 원자로 독립적으로 치환된 것이다. 비-방향족의 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클은 고리 질소, 황 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 방향족 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클은 고리 탄소 원자를 통하여 부착되어 있다. 대표적인 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클기의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 푸라닐, 푸라지닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난쓰리디닐, 페난쓰로리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오모르폴리닐, 티오페닐, 트리아지닐, 트리아졸릴을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클기는 하기의 기들 중 하나 또는 그 이상의 기로 치환된다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR' 기로서, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클은 비치환된 것이다.

[0215] "8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클"이란 용어는 바이사이클릭 8- 내지 또는 12-원의 방향족 또는 비-방향족 바이사이클릭 시클로알킬로서, 여기서 바이시클릭 고리계의 고리 중 하나 또는 두 개의 고리는 N, O 또는 S 원자로 독립적으로 치환된 고리 탄소 원자 중 1-4개를 지닌다. 이 부류에 포함되는 것은 벤젠 고리에 융합된 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클이다. 8 내지 12-원의 모노사이클릭 헤테로사이클 비-방향족 고리는 질소, 황, 또는 탄소 원자를 통해서 부착된다. 8- 내지 12-원의 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클은 고리 탄소 원자를 통해서 결합된다. 8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 시놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 1H-인다졸릴, 인도레닐, 인도리닐, 인도리지닐, 인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소인다졸릴, 이소인돌릴, 이소인돌리닐 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴노옥사리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 및 크산테닐을 포함한다. 한 구체예에 있어서, -8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클기의 각 고리는 하기 기들 중 하나 또는 그 이상의 기에 의해 치환될 수 있다: -할로, -O-(C_1-C_6 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')$_2$, -NHC(O)R', 또는 -C(O)NHR'기로서, 여기서 각각의 R'기는 독립적으로 -H 또는 비치환된 -C_1-C_6 알킬이다. 특별한 언급이 없는 한, 8- 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클은 비치환된 것이다.

[0216] "페닐렌 기"의 대표적인 예로는 다음과 같다:

[0217] 

[0218] 본원에 사용된 "약학적 허용 염"이란 말은 퓨린 유도체의 산 염 및 염기성 질소 원자 염이다. 염의 예를 들자면, 국한하는 것은 아니지만, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스테이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산-시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트))염을 포함한다. 또한, 약학적 허용 염은 캄포설포네이트 염일 수 있다. 용어 "약학적 허용 염"은 또한 산성 작용기, 예를 들면 카르복실산 작용기 및 염기를 지닌 퓨린 유도체의 염을 의미한다. 적합한 염기는, 국한하는 것은 아니지만, 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알카리 금속의 히드록사이드; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알카리 토금속 금속의 히드록사이드; 알루미늄 및 아연과 같은 기타 다른 금속의 히드록사이드; 암모니아, 및 유기 아민으로서, 예를 들면 비치환된, 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예를 들면 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-*t*-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N,N-디-저급 알킬-N-(히드록시-저급 알킬)-아민, 예를 들면, N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예를 들면 아르기닌, 리신 및 기타 등을 포함한다. 또한, 용어 "약학적 허용염"은 또한 퓨린 유도체의 하이드레이트를 포함한다.

[0219] "동물"은 포유 동물로서, 예를 들면 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 또는 비-인간 영장류, 예를 들면 원숭이, 침판지, 개코 원숭이 또는 붉은 털 원숭이를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 동물은 인간이다.

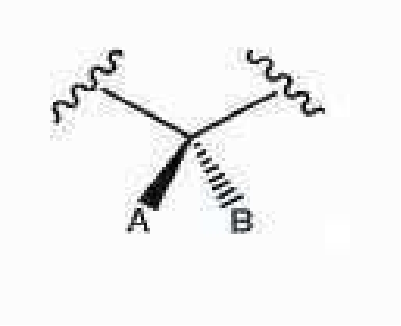
[0220] 본원에 사용된 용어 "단리 되고 및 정제된" 이란 용어는 반응 혼합물 또는 천연 공급원의 기타 다른 성분들로부터 분리되는 것을 말한다. 일부 구체예에 있어서, 단리물은 단리물 중 퓨린 유도체가 적어도 30 중량%, 적어도 35 중량%, 적어도 40중량%, 적어도 45 중량%, 적어도 50 중량%, 적어도 55 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 65 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 75 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 85 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량% 또는 적어도 98 중량%를 함유한다. 한 구체예에 있어서, 단리물은 단리물 중 퓨린 유도체를 적어도 95 중량%를 함유한다.

[0221] 본원에 사용된 "이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다"는 말은 퓨린 유도체가 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머를 약 10 중량% 이하로 함유하는 것을 말한다. 한 구체예에 있어서, 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 약 5 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 약 1 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 또 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 약 0.5 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 유리된 퓨린 유도체란 이의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 약 0.1 중량% 이하로 함유된 것을 말한다.

[0222] 본원에 사용된 용어 "이의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다" 는 퓨린 유도체가 이의 상응하는 다른 아노머를 약 10 중량% 이하로 함유하는 것을 말한다. 한 구체예에 있어서, 이의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 다른 아노머가 약 5 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 다른 아노머가 약 1 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 또 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 다른 아노

머가 실질적으로 존재하지 않는 퓨린 유도체란 이의 상응하는 다른 아노머가 약 0.5 중량% 이하로 함유된 것을 말한다. 다른 구체예에 있어서, 이의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 유리된 퓨린 유도체란 이의 상응하는 다른 아노머가 약 0.1 중량% 이하로 함유된 것을 말한다.

[0223] 본원에 사용된 일부 화학 구조식은 굵은 선과 대쉬 선을 사용하여 화학 결합을 나타내도록 표시되어 있다. 이러한 굵은 선과 대쉬 선은 완전 입체 화학을 의미한다. 굵은 선은 치환체가 이것이 부착되는 탄소 원자의 평면 위에 있음을 나타내고, 대쉬 선은 치환체가 이것이 부착되는 탄소 원자의 평면 아래에 있음을 나타낸다. 예를 들면, 하기식에서 A 기는 이것이 부착되는 탄소 원자의 평면 위에 있는 반면, B 기는 이것이 부착되는 탄소 원자의 평면 아래에 있다는 것을 의미한다.



[0224]

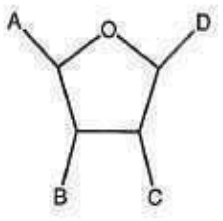
[0225] 후술 되는 약어들이 본원에 사용되며, 다음과 같은 정의로 사용된다: Ac_20 는 아세트 안하이드라이드; ATP는 아데노신 트리포스페이트; CCPA는 2-클로로 N^6-시클로펜틸아데노신; CPA는 N^6-시클로펜틸아데노신; CSA는 캄포설폰산; CHO 는 중국계 햄스터 난소; DMF는 N,N-디메틸포름아미드; EGTA는 에틸렌 글리콜 비스(3-아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산; $EtNH_2$는 에틸아민; EtOAc는 에틸 아세테이트; EtOH는 에탄올; LiHMDS는 리튬 헥사메틸디실라지드; MeOH는 메탄올; MS는 질량 분광기이며; NECA는 아데노신-5'-(N-에틸)카르복스아미도이고; NMR은 핵자기 공명; R-PIA 는 N^6-(2-페닐-이소프로필)아데노신, R-이성체; TFA 는 트리플로오로아세트산; THF는 테트라히드로푸란; TMSOTf는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트이다.

[0226] 5.2 **퓨린 유도체**

[0227] 5.2.1 **화학식 (Ia)의 퓨린 유도체**

[0228] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0229] 화학식 Ia



[0230]

[0231] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0232] 한 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0233] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0234] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0235] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐이다.

[0236] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0237] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0238] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0239] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0240] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHR^8$, $-OR^8$ 또는 $-SR^8$이다.

[0241] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^8$ 또는 $-NHC(O)NHR^8$이다.

[0242] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^8$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^8$ 이다. 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0243] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0244] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0245] 본 발명은 또한 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체 유효량과 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0246] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

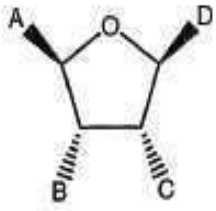
[0247] 본 발명은 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0248] 본 발명은 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

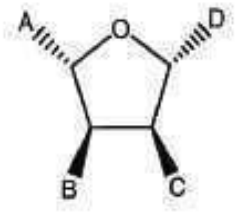
[0249] 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0250] 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ia') 또는 하기 화학식 (Ia")으로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0251] [화학식 Ia]

[0252] 

[0253] [화학식 Ia"]

[0254] 

[0255] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 바와 같다).

[0256] 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0257] 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0258] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ia')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실제 존재하지 않는다.

[0259] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ia")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실제 존재하지 않는다.

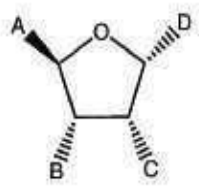
[0260] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0261] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ia")와의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

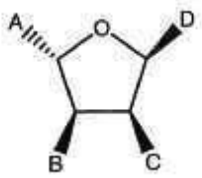
[0262] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0263] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Iaa') 또는 하기 화학식 (Iaa")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0264] [화학식 Iaa']

[0265] 

[0266] [화학식 Iaa"]

[0267] 

[0268] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0269] 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0270] 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0271] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iaa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0272] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iaa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0273] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0274] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0275] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0276] 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0277] 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0278] 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0279] 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0280] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iaa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0281] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iaa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0282] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ia')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0283] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ia")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0284] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0285] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0286] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0287] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

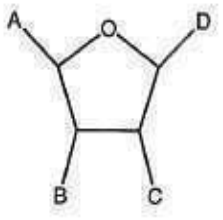
[0288] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0289] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ia")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iaa")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0290] 5.2.2 **화학식 (Ib)의 퓨린 유도체**

[0291] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0292] 화학식 Ib

[0293] 

[0294] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0295] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -H이다.

[0296] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0297] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0298] 다른 구체예에 있어서, R^1은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0299] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐이다.

[0300] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0301] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0302] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHR^4$ 이다.

[0303] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ 또는 $-NHC(O)NHR^4$이다.

[0304] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0305] 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0306] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0307] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0308] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0309] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

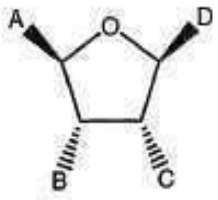
[0310] 본 발명은 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0311] 본 발명은 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

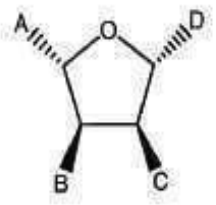
[0312] 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0313] 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ib') 또는 하기 화학식 (Ib")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다.

[0314] [화학식 Ib']

[0315] 

[0316] [화학식 Ib"]

[0317] 

[0318] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0319] 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0320] 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0321] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ib')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0322] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ib")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0323] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

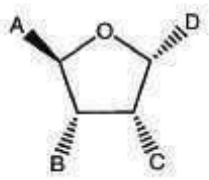
[0324] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ib")의 퓨린 유도

체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

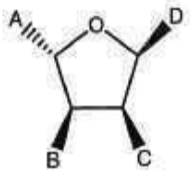
[0325] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0326] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ibb') 또는 하기 화학식 (Ibb")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다.

[0327] [화학식 Ibb']

[0328] 

[0329] [화학식 Ibb"]

[0330] 

[0331] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0332] 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0333] 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0334] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ibb')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0335] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ibb")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0336] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0337] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0338] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0339] 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0340] 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0341] 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0342] 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0343] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ibb')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0344] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ibb")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0345] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ib')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0346] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ib")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0347] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0348] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

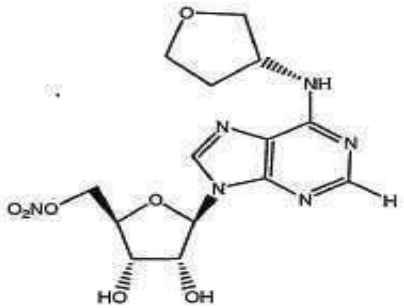
[0349] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0350] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0351] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0352] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ib")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ibb")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0353] 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체로서 예시될 수 있는 화합물은 다음에 제시한 화합물을 포함한다:



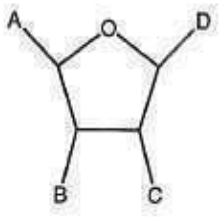
25

[0354]

[0355] 5.2.3 **화학식 (Ic)의 퓨린 유도체**

[0356] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0357] 화학식 Ic



[0358]

[0359] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0360] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -H이다.

[0361] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다.

[0362] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -아릴 또는 $-(CH_2)_n$-아릴이다.

[0363] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0364] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0365] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0366] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐이다.

[0367] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0368] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 -8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다.

[0369] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHR^4$, $-OR^4$, 또는 $-SR^4$ 이다.

[0370] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ 또는 $-NHC(O)NHR^4$이다.

[0371] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0372] 한 구체예에 있어서, R^5 는 $-C(O)O(C_1-C_{10}$ 알킬)이다.

[0373] 다른 구체예에 있어서, R^5 는 $-C(O))NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, 또는 $-C(O))NH-$아릴이다.

[0374] 다른 구체예에 있어서, R^5 는 $-CH(NH_2)NH_2$ 또는 $-CH(NH_2)NH(C_1-C_{10}$ 알킬)이다.

[0375] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0376] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0377] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0378] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

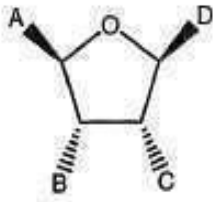
[0379] 본 발명은 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0380] 본 발명은 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

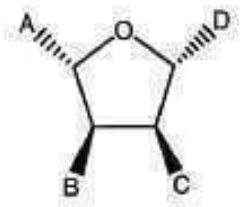
[0381] 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0382] 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ic') 또는 하기 화학식 (Ic")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0383] [화학식 Ic']

[0384] 

[0385] [화학식 Ic"]

[0386] 

[0387] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0388] 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0389] 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0390] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ic')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0391] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ic")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

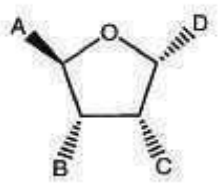
[0392] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0393] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

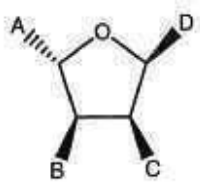
[0394] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0395] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Icc') 또는 하기 화학식 (Icc")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0396] [화학식 Icc']

[0397] 

[0398] [화학식 Icc"]

[0399] 

[0400] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0401] 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Icc)의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0402] 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0403] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Icc')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0404] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Icc")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0405] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 양

보다 크다.

[0406] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0407] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0408] 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0409] 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 D 기가화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0410] 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0411] 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0412] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Icc')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0413] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Icc")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0414] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ic')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0415] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ic")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0416] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0417] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0418] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic')의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0419] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

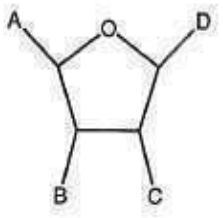
[0420] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0421] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ic")의 퓨린 유도체와 화학식 (Icc")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0422] 5.2.4 **화학식 (Id)의 퓨린 유도체**

[0423] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Id)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0424] 화학식 Id

[0425] 

[0426] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0427] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -H이다.

[0428] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다.

[0429] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -아릴 또는 $-(CH_2)_n$-아릴이다.

[0430] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0431] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0432] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0433] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐이다.

[0434] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0435] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 -8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다.

[0436] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -H이다.

[0437] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0438] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0439] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0440] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHR^4$, $-OR^4$ 또는 $-SR^4$ 이다.

[0441] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ 또는 $-NHC(O)NHR^4$이다.

[0442] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0443] 또 다른 구체예에 있어서, R^2는 -NH-N=C(R^6)R^7이다.

[0444] 한 구체예에 있어서, R^3 는 $-CH_2ONO$ 이다.

[0445] 다른 구체예에 있어서, R^3 는 $-CH_2OSO_3H$이다.

[0446] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0447] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0448] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Id)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0449] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Id)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

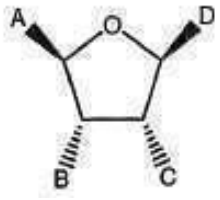
[0450] 본 발명은 화학식 (Id)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0451] 본 발명은 화학식 (Id)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

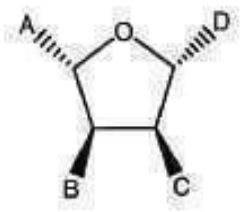
[0452] 화학식 (Id)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0453] 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Id') 또는 하기 화학식 (Id")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0454] [화학식 Id']

[0455] 

[0456] [화학식 Id"]

[0457] 

[0458] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0459] 화학식 (Id')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0460] 화학식 (Id")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0461] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Id')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Id')의 퓨린 유도체는 화학식 (Id")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0462] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Id")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Id")의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

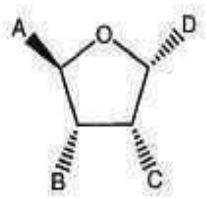
[0463] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0464] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

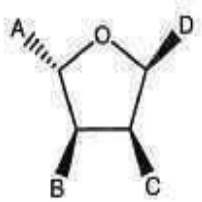
[0465] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0466] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Idd') 또는 하기 화학식 (Idd")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0467] [화학식 Idd']

[0468] 

[0469] [화학식 Idd"]

[0470] 

[0471] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0472] 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0473] 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0474] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Idd')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0475] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Idd")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0476] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0477] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0478] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0479] 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0480] 화학식 (Id')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 D 기가는 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0481] 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0482] 화학식 (Id")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 D 기는 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0483] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Idd')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0484] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Idd")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0485] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Id')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Id')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0486] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Id")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 화학식 (Id")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0487] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0488] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Id')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0489] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id')의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

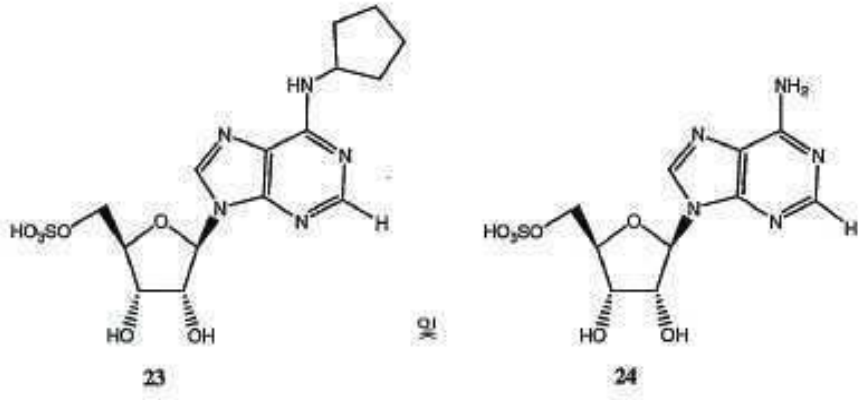
[0490] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0491] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체와 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Idd")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Id")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0492] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Id)의 퓨린 유도체는 화학식 (Id")의 퓨린 유도체와 화학식 (Idd")의 퓨린 유도

체의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0493] 화학식 (Id)의 퓨린 유도체의 구체적인 예로는 다음에 제시된 화합물들 및 이들의 약학적 허용 염을 포함한다:



23 및 24

[0494]

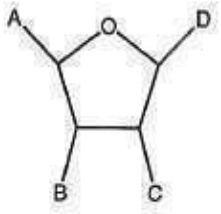
[0495] 한 구체예에 있어서, 화합물 **23**은 이의 나트륨 염의 형태로 존재한다.

[0496] 다른 구체예에 있어서, 화합물 **24**는 이의 나트륨 염의 형태로 존재한다.

[0497] 5.2.5 **화학식 (Ie)의 퓨린 유도체**

[0498] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0499] 화학식 Ie



[0500]

[0501] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0502] 한 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n$-아릴이다.

[0503] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3$-C_8 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0504] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0505] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3$-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0506] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_8$-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬 또는 $-C_8$-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐이다.

[0507] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n$-(C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0508] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클 또는 -8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다.

[0509] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0510] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0511] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0512] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHR^4$, $-OR^4$ 또는 $-SR^4$ 이다.

[0513] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ 또는 $-NHC(O)NHR^4$이다.

[0514] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0515] 다른 구체예에 있어서, R^2는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0516] 한 구체예에 있어서, C 와 D는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0517] 다른 구체예에 있어서, C 와 D는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0518] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0519] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

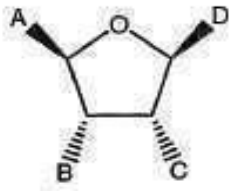
[0520] 본 발명은 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0521] 본 발명은 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

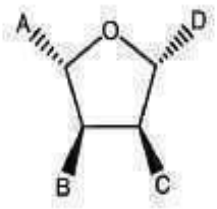
[0522] 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공한다.

[0523] 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ie') 또는 하기 화학식 (Ie")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다.

[0524] [화학식 Ie']

[0525] 

[0526] [화학식 Ie"]

[0527] 

[0528] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에 대해서 정의한 것과 같다.

[0529] 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0530] 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0531] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ie')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0532] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ie")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

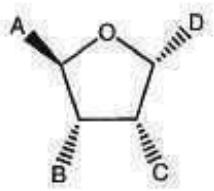
[0533] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0534] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

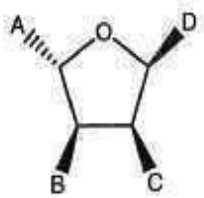
[0535] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0536] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Iee') 또는 하기 화학식 (Iee")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0537] [화학식 Iee']

[0538] 

[0539] [화학식 Iee"]

[0540] 

[0541] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0542] 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0543] 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0544] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iee')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0545] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iee")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D

는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0546] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0547] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0548] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0549] 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0550] 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0551] 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0552] 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0553] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iee')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0554] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iee")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0555] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ie')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0556] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ie")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0557] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0558] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0559] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0560] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 양보다

크다.

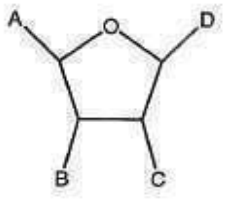
[0561] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0562] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ie")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iee")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0563] 5.2.6 **화학식 (If)의 퓨린 유도체**

[0564] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (If)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0565] 화학식 If

[0566] 

[0567] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0568] 한 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_5-C_6$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0569] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0570] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -H이다.

[0571] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0572] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0573] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0574] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0575] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (If)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0576] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (If)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

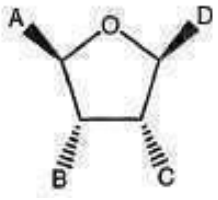
[0577] 본 발명은 화학식 (If)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0578] 본 발명은 화학식 (If)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

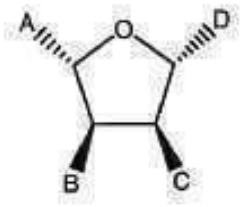
[0579] 화학식 (If)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

[0580] 화학식 (If)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (If') 또는 하기 화학식 (If")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다.

[0581] [화학식 If']

[0582] 

[0583] [화학식 If"]

[0584] 

[0585] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (If)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0586] 화학식 (If')의 퓨린 유도체는, 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0587] 화학식 (If")의 퓨린 유도체는, 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0588] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (If')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (If')의 퓨린 유도체는 화학식 (If")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0589] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (If")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (If")의 퓨린 유도체는 화학식 (If')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

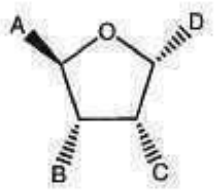
[0590] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (If")의 퓨린 유도와체의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0591] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (If")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

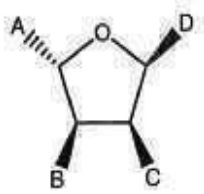
[0592] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0593] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Iff') 또는 하기 화학식 (Iff")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0594] [화학식 Iff']

[0595] 

[0596] [화학식 Iff"]

[0597] 

[0598] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0599] 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0600] 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0601] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iff')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0602] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iff")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0603] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0604] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0605] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0606] 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0607] 화학식 (If')의 퓨린 유도체는, 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0608] 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0609] 화학식 (If")의 퓨린 유도체는, 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 A기와 동

일하고 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0610] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iff')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0611] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Iff")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0612] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (If')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (If')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0613] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (If")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (If)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (If")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0614] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0615] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (If')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

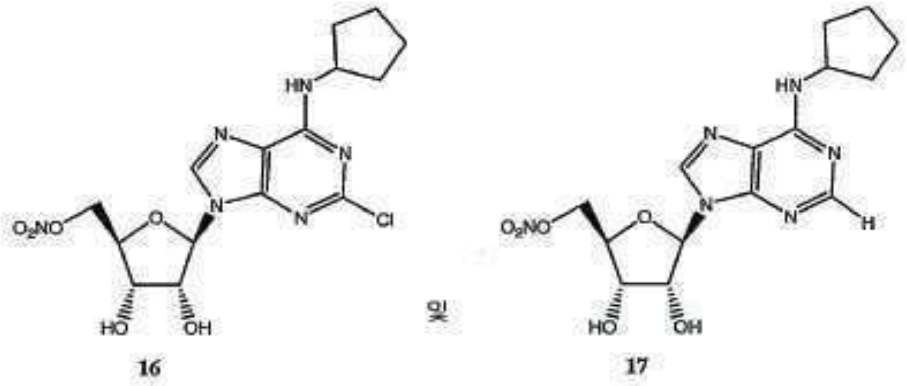
[0616] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If')의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0617] 한 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0618] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와 화학식 (If")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (If")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0619] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (If)의 퓨린 유도체는 화학식 (If")의 퓨린 유도체와 화학식 (Iff")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0620] 화학식 (If)의 구체적인 퓨린 유도체의 예는 하기의 화합물들과 이들의 약학적 허용 염을 포함한다:

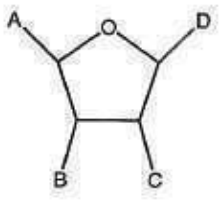


[0621]

[0622] 5.2.7 **화학식 (Ig)의 퓨린 유도체**

[0623] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0624] 화학식 Ig

[0625] 

[0626] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0627] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -H이다.

[0628] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0629] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0630] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0631] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0632] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0633] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

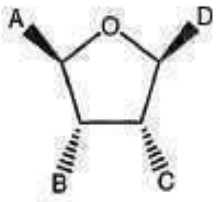
[0634] 본 발명은 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0635] 본 발명은 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

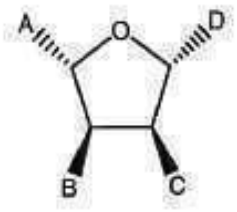
[0636] 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

[0637] 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ig') 또는 하기 화학식 (Ig")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0638] [화학식 Ig']

[0639] 

[0640] [화학식 Ig"]

[0641] 

[0642] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0643] 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0644] 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0645] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ig')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0646] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ig")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

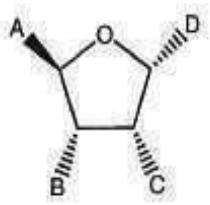
[0647] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0648] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

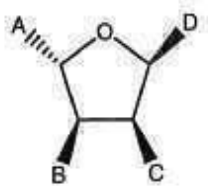
[0649] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0650] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Igg') 또는 하기 화학식 (Igg")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0651] [화학식 Igg']

[0652] 

[0653] [화학식 Igg"]

[0654] 

[0655] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0656] 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0657] 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0658] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Igg')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0659] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Igg")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0660] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0661] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0662] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0663] 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0664] 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0665] 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0666] 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0667] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Igg')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0668] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Igg")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체는 이들의 상

응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0669] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ig')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0670] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ig")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0671] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

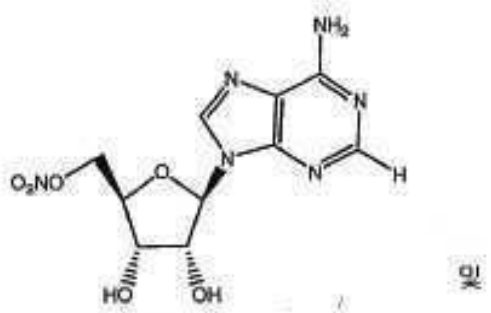
[0672] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0673] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig')의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0674] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

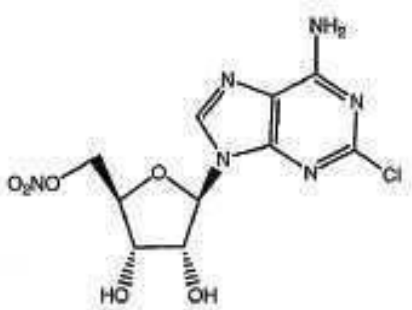
[0675] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0676] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ig)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ig")의 퓨린 유도체와 화학식 (Igg")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.



18

및



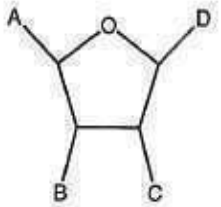
19

[0677]

[0678] 5.2.8 **화학식 (Ih)의 퓨린 유도체**

[0679] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0680] 화학식 Ih



[0681]

[0682] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는

서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0683] 한 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜트-1-올-2-일이다.

[0684] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜트-1-올-3-일이다.

[0685] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0686] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0687] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0688] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

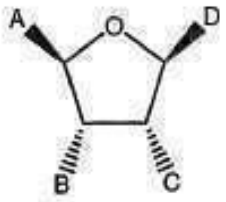
[0689] 본 발명은 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0690] 본 발명은 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

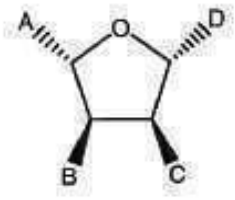
[0691] 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

[0692] 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ih') 또는 하기 화학식 (Ih")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0693] [화학식 Ih']

[0694] 

[0695] [화학식 Ih"]

[0696] 

[0697] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0698] 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0699] 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0700] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ih')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0701] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ih")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

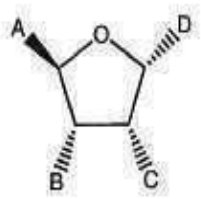
[0702] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0703] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

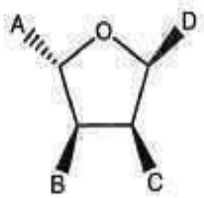
[0704] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0705] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Ihh') 또는 하기 화학식 (Ihh")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0706] [화학식 Ihh']

[0707] 

[0708] [화학식 Ihh"]

[0709] 

[0710] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0711] 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0712] 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0713] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ihh')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0714] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ihh")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0715] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0716] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0717] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0718] 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0719] 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0720] 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0721] 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0722] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ihh')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0723] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ihh")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0724] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ih')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0725] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Ih")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0726] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0727] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0728] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih')의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

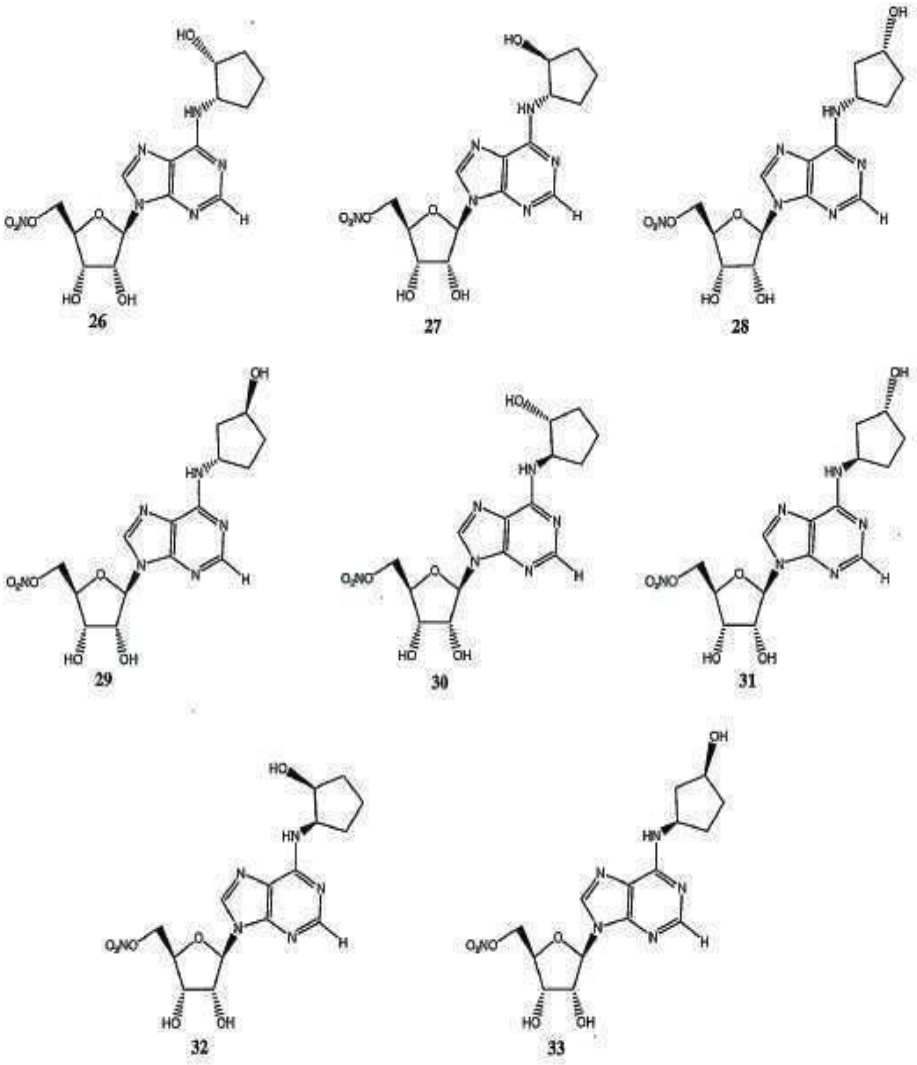
[0729] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0730] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0731] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체는 화학식 (Ih")의 퓨린 유도체와 화학식 (Ihh")의 퓨린 유도

체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0732] 화학식 (Ib)의 화합물 유도체의 구체적인 예는 다음의 화합물들과 이들의 약학적 허용 염을 포함한다:

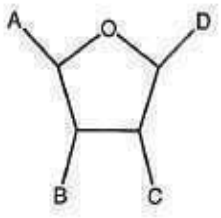


[0733]

[0734] 5.2.9 **화학식 (II)의 퓨린 유도체**

[0735] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0736] 화학식 II



[0737]

[0738] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0739] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -H이다.

[0740] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다.

[0741] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0742] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-OR^4$ 또는 $-SR^4$ 이다.

[0743] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)OR^7$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^3$ 이다.

[0744] 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^5)R^6$이다.

[0745] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -NH-N=CH-시클로프로필이다.

[0746] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0747] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0748] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (II)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0749] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (II)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

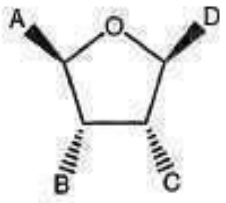
[0750] 본 발명은 화학식 (II)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0751] 본 발명은 화학식 (II)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

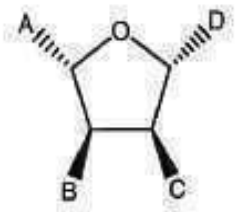
[0752] 화학식 (II)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

[0753] 화학식 (II)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (II') 또는 하기 화학식 (II")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0754] [화학식 II']

[0755] 

[0756] [화학식 II"]

[0757] 

[0758] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (II)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0759] 화학식 (II')의 퓨린 유도체는, 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0760] 화학식 (II")의 퓨린 유도체는, 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0761] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (II')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (II')의 퓨린 유도체는 화학식 (II")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0762] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (II")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (II")의 퓨린 유도체는 화학식 (II')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

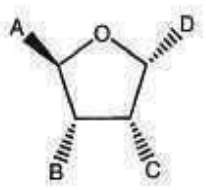
[0763] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (II")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0764] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (II")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

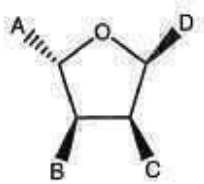
[0765] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (II")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0766] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (IIa') 또는 하기 화학식 (IIa")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0767] [화학식 IIa']

[0768] 

[0769] [화학식 IIa"]

[0770] 

[0771] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0772] 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0773] 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0774] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0775] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는

반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0776] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0777] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0778] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0779] 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0780] 화학식 (II')의 퓨린 유도체는, 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0781] 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0782] 화학식 (II")의 퓨린 유도체는, 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0783] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0784] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0785] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (II')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (II')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0786] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (II")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (II")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0787] 한 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0788] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (II)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (II')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0789] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (II')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa')의 퓨린 유도체의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0790] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (II")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0791] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (II")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (II")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0792] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (II")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIa")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0793] 화학식 (II)의 퓨린 유도체의 제1 아부류는 R^1 이 -H인 경우이다.

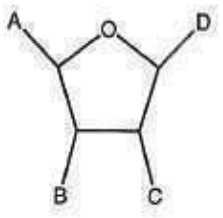
[0794] 화학식 (II)의 퓨린 유도체의 제2 아부류는 두 개의 R^1 기가 부착되어 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬을 형성한다.

[0795] 화학식 (II)의 퓨린 유도체의 제3 아부류는 R^2가 $-NH-N=C(R^5)R^6$ 인 경우이다.

[0796] 5.2.10 **화학식 (III)의 퓨린 유도체**

[0797] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0798] 화학식 III

[0799] 

[0800] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0801] 한 구체예에 있어서, R^1 은 -H이다.

[0802] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다.

[0803] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클) 또는 $-(CH_2)_m$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클)이다.

[0804] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0805] 추가의 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0806] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-$아릴이다.

[0807] 또 다른 구체예에 있어서, 두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐, C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성한다.

[0808] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0809] 한 구체예에 있어서, m은 0이다.

[0810] 다른 구체예에 있어서, m은 1이다.

[0811] 다른 구체예에 있어서, m은 2이다.

[0812] 또 다른 구체예에 있어서, m은 3이다.

[0813] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0814] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0815] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -H이다.

[0816] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0817] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ 또는 $-SR^4$ 이다.

[0818] 추가의 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ 또는 $-NHC(O)NHR^4$이다.

[0819] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0820] 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0821] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -NH-N=CH-시클로프로필이다.

[0822] 한 구체예에 있어서, R^3 는 $-ONO_2$ 또는 -ONO이다.

[0823] 다른 구체예에 있어서, R^3 는 $-OSO_3H$, $-OSO_2NH_2$, $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$ 또는 $-OSO_2NH$-아릴이다.

[0824] 다른 구체예에 있어서, R^3 는 $-N(R^5)_2$이다.

[0825] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0826] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0827] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (III)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0828] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (III)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

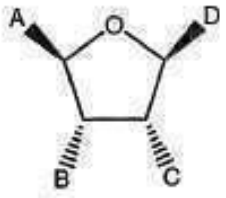
[0829] 본 발명은 화학식 (III)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0830] 본 발명은 화학식 (III)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0831] 화학식 (III)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

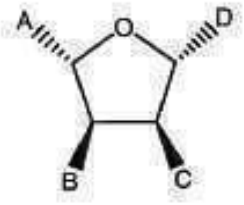
[0832] 화학식 (III)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (III') 또는 하기 화학식 (III")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0833] [화학식 III']



[0834]

[0835] [화학식 III"]



[0836]

[0837] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (III)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0838] 화학식 (III')의 퓨린 유도체는, 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0839] 화학식 (III")의 퓨린 유도체는, 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0840] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (III')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (III')의 퓨린 유도체는 화학식 (III")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0841] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (III")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (III")의 퓨린 유도체는 화학식 (III')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

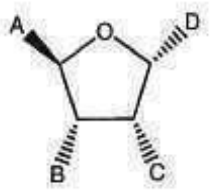
[0842] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (III")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0843] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (III")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

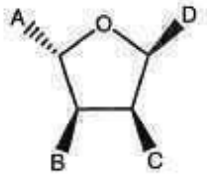
[0844] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (III")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0845] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (IIIa') 또는 하기 화학식 (IIIa")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0846] [화학식 IIIa']

[0847] 

[0848] [화학식 IIIa"]

[0849] 

[0850] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0851] 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0852] 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0853] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIIa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0854] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIIa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0855] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0856] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0857] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0858] 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0859] 화학식 (III')의 퓨린 유도체는, 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0860] 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0861] 화학식 (III")의 퓨린 유도체는, 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식

(IIIa")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0862] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIIa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0863] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IIIa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0864] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (III')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (III')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0865] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (III")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (III")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0866] 한 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0867] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (III)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (III')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0868] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (III')의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0869] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IIIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (III")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0870] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (III")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (III")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0871] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IIIa)의 퓨린 유도체는 화학식 (III")의 퓨린 유도체와 화학식 (IIIa")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0872] 화학식 (III)의 퓨린 유도체의 제1 아부류는 R^1 이 -H인 경우이다.

[0873] 화학식 (III)의 퓨린 유도체의 제2 아부류는 두 개의 R^1 기가 부착되어 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬을 형성한다.

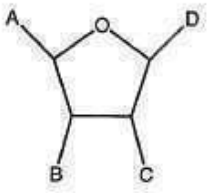
[0874] 화학식 (III)의 퓨린 유도체의 제3 아부류는 R^2 가 $-NH-N=C(R^5)R^6$ 인 경우이다.

[0875] 화학식 (IV)의 퓨린 유도체의 제4 아부류는 R^3 가 $-ONO_2$ 인 경우이다.

[0876] 5.2.11 **화학식 (IV)의 퓨린 유도체**

[0877] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0878] 화학식 IV

[0879] 

[0880] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0881] 한 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0882] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0883] 특정 구체예에 있어서, R^1 은 시클로펜틸이다.

[0884] 한 구체예에 있어서, R^2 은 -H 이다.

[0885] 한 구체예에 있어서, R^2 는 -할로이다.

[0886] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -Cl이다.

[0887] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 -CN이다.

[0888] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-N(R^3)_2$, $-OR^3$ 또는 $-SR^3$ 이다.

[0889] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)OR^3$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^3$ 이다.

[0890] 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0891] 특정 구체예에 있어서, R^2 는 -NH-N=CH-시클로프로필이다

[0892] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0893] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0894] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 (IV)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0895] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (IV)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

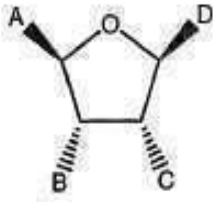
[0896] 본 발명은 화학식 (IV)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0897] 본 발명은 화학식 (IV)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

[0898] 화학식 (IV)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비시 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

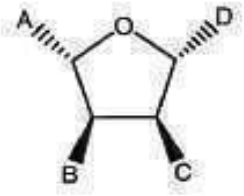
[0899] 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (IV') 또는 하기 화학식 (IV")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0900] [화학식 IV']



[0901]

[0902] [화학식 IV"]



[0903]

[0904] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0905] 화학식 (IV')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0906] 화학식 (IV")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0907] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IV')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IV')의 퓨린 유도체는 화학식 (IV")로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0908] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IV")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IV")의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

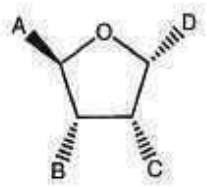
[0909] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0910] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

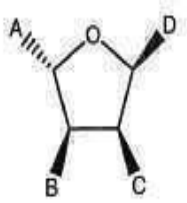
[0911] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0912] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (IVa') 또는 화학식 (IVa")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0913] [화학식 IVa']

[0914] 

[0915] [화학식 IVa"]

[0916] 

[0917] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0918] 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0919] 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0920] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IVa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0921] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IVa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0922] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0923] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0924] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0925] 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 D 기와 동일한 경우의 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0926] 화학식 (IV')의 퓨린 유도체는, 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0927] 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0928] 화학식 (IV")의 퓨린 유도체는, 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 A기와 동

일하고 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0929] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IVa')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0930] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IVa")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0931] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IV')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 화학식 (IV')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0932] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (IV")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 화학식 (IV")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0933] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0934] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IV)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IV')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0935] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IVa)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV')의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0936] 한 구체예에 있어서, 화학식 (IVa)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0937] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IVa)의 퓨린 유도체는 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (IV")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

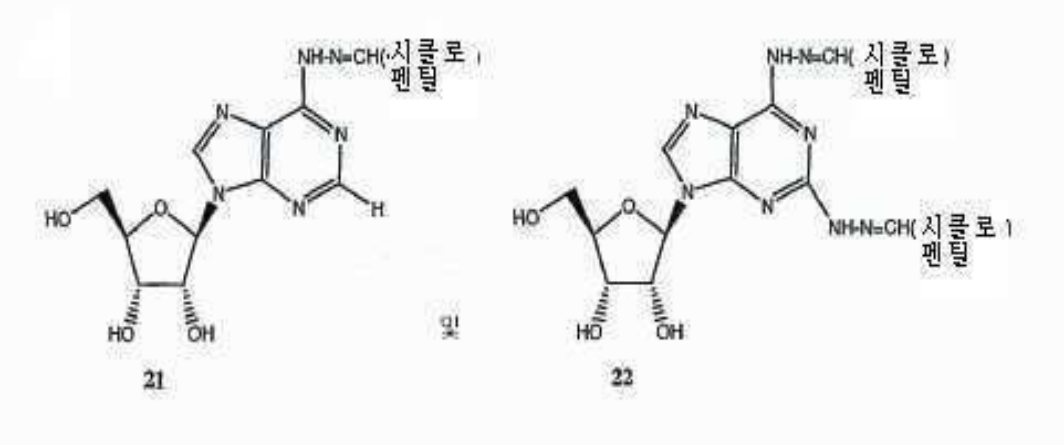
[0938] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (IVa)의 퓨린 유도체는 화학식 (IV")의 퓨린 유도체와 화학식 (IVa")의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[0939] 화학식 (IV)의 제1 아부류는 R^1 이 -시클로펜틸인 경우이다.

[0940] 화학식 (IV)의 제2 아부류는 R^2 가 -H인 경우이다.

[0941] 화학식 (IV)의 제3 아부류는 R^2 가 -Cl인 경우이다.

[0942] 화학식 (IV)의 퓨린 유도체의 구체적인 예는 하기에 나타난 화합물들과 이들의 약학적 허용 염을 포함한다:

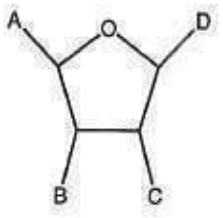


[0943]

[0944] 5.2.12 **화학식 (V)의 퓨린 유도체**

[0945] 전술한 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 퓨린 유도체를 포함한다:

[0946] 화학식 V



[0947]

[0948] 상기 식에서, A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같으며, 그리고 A 및 B는 서로에 대해서 트랜스 위치로 존재하고; B 와 C 는 서로에 대해서 시스 위치로 존재하며; 그리고 C 와 D는 서로에 대해서 시스 또는 트랜스 위치로 존재한다.

[0949] 한 구체예에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_{10}$ 알킬이다.

[0950] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m$(3- 내지 7-원의 모노사이클릭 헤테로사이클) 또는 $-(CH_2)_m$(8 내지 12-원의 바이사이클릭 헤테로사이클)이다.

[0951] 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 모노사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_m-(C_8-C_{12}$ 모노사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0952] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 바이사이클릭 시클로알킬) 또는 $-(CH_2)_m-(C_3-C_8$ 바이사이클릭 시클로알케닐)이다.

[0953] 추가의 구체예에 있어서, R^1 은 $-(CH_2)_m-$아릴이다.

[0954] 한 구체예에 있어서, R^{1a} 는 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알킬이다.

[0955] 다른 구체예에 있어서, R^{1a} 는 C_3-C_8 모노사이클릭 시클로알케닐이다.

[0956] 특정 구체예에 있어서, R^{1a} 는 시클로펜틸이다.

[0957] 또 다른 구체예에 있어서, R^1 와 R^{1a} 는 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 $-C_3-C_8$ 모노사이클릭 시클로알킬, C_3-C_8 바이사이클릭 시클로알케닐, $-C_8-C_{12}$ 바이사이클릭 시클로알킬, 또는 C_8-C_{12} 바이사이클릭 시클로알케닐을 형성한

다.

[0958] 한 구체예에 있어서, R^2 는 $-OR^4$ 또는 $-SR^4$ 이다.

[0959] 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ 또는 $-NHNHC(O)NHR^4$ 이다.

[0960] 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 $-NH-N=C(R^6)R^7$이다.

[0961] 특정한 구체예에 있어서, R^2 는 -NH-N=CH-시클로프로필이다.

[0962] 한 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 시스로 위치한다.

[0963] 다른 구체예에 있어서, C 와 D 는 서로에 대해서 트랜스로 위치한다.

[0964] 본 발명은 유효량의 화학식 (V)의 퓨린 유도체와 생리적 허용 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0965] 본 발명은 단리 되고 정제된 타입의 화학식 (V)의 퓨린 유도체를 추가로 제공한다.

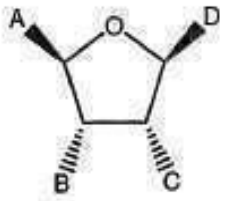
[0966] 본 발명은 화학식 (V)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

[0967] 본 발명은 화학식 (V)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 더 제공한다.

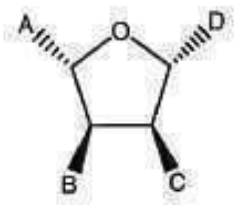
[0968] 화학식 (V)의 퓨린 유도체 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 더 제공한다.

[0969] 화학식 (V)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (V') 또는 하기 화학식 (V")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0970] [화학식 V']

[0971] 

[0972] [화학식 V"]

[0973] 

[0974] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 상기 화학식 (V)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[0975] 화학식 (V')의 퓨린 유도체는, 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0976] 화학식 (V")의 퓨린 유도체는, 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0977] 한 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (V')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (V')의 퓨린 유도체는 화학식 (V")로 나타

나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0978] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (V")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (V")의 퓨린 유도체는 화학식 (V')로 나타나는 이들의 상응하는 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

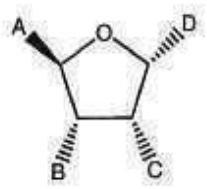
[0979] 한 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (V")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0980] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (V")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

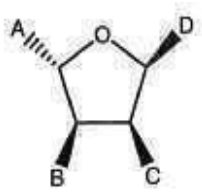
[0981] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (V")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0982] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는, 예를 들면, 하기 화학식 (Va') 또는 화학식 (Va")로 나타나는 단일 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다:

[0983] [화학식 Va']

[0984] 

[0985] [화학식 Va"]

[0986] 

[0987] 상기 식에서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 동일하다.

[0988] 화학식 (Va')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0989] 화학식 (Va")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 상응하는 반대쪽 에난티오머이다.

[0990] 한 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Va')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Va')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0991] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Va")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Va")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 반대쪽 에난티오머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0992] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[0993] 추가의 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 양보

다 크다.

[0994] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va")의 퓨린 유도체와의 라세미 혼합물로서 존재한다.

[0995] 화학식 (Va')의 퓨린 유도체는, 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0996] 화학식 (V')의 퓨린 유도체는, 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0997] 화학식 (Va")의 퓨린 유도체는, 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0998] 화학식 (V")의 퓨린 유도체는, 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 A 기가 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 A기와 동일하고 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 D 기가 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 D기와 동일한 경우의 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 상응하는 다른 아노머이다.

[0999] 한 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Va')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Va')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[1000] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (Va")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (Va")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[1001] 한 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (V')를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (V')의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[1002] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 상술한 화학식 (V")를 포함하는데, 여기서 A, B, C 및 D는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같고, 그리고 화학식 (V")의 퓨린 유도체는 이들의 상응하는 다른 아노머가 실질적으로 존재하지 않는다.

[1003] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[1004] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (V)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Va')의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (V')의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[1005] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Va)의 퓨린 유도체는 화학식 (V')의 퓨린 유도체와 화학식 (Va')의 퓨린 유도체와의 동량 혼합물로서 존재한다.

[1006] 한 구체예에 있어서, 화학식 (Va)의 퓨린 유도체는 화학식 (V")의 퓨린 유도체와 화학식 (Va")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

[1007] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Va)의 퓨린 유도체는 화학식 (Va")의 퓨린 유도체와 화학식 (V")의 퓨린 유도체와의 혼합물로서 존재하며, 여기서 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 양은 화학식 (V")의 퓨린 유도체의 양보다 크다.

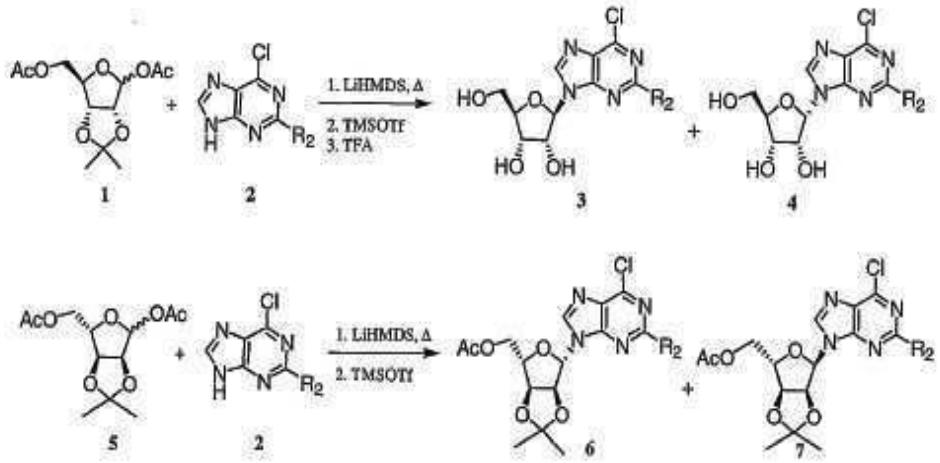
[1008] 다른 구체예에 있어서, 화학식 (Va)의 퓨린 유도체는 화학식 (V")의 퓨린 유도체와 화학식 (Va")의 퓨린 유도체의 동량 혼합물로서 존재한다.

[1009] **5.3 퓨린 유도체를 제조하는 방법**

[1010] 퓨린 유도체는 공개된 방법에 따라 제조될 수 있거나(참조: Cristalli 등에 의한 *J. Med. Chem.* 35:2363-2369, 1992; Cristalli 등에 의한 *J. Med.Chem.* 37:1720-1726, 1994; Cristalli 등에 의한 *J. Med. Chem.* 38: 1462-1472, 1995; 및 Camaioni 등에 의한 *Bioorg. Med. Chem.* 5:2267-2275, 1997), 또는 하기 반응 도식 **1-12**에 개시된 합성 절차에 따라 제조될 수 있다.

[1011] 반응 도식 1은 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (II),(III), (IV) 및 (V)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 뉴클레오시드 중간체를 제조하는 방법을 도시한다.

[1012] **반응 도식 1**



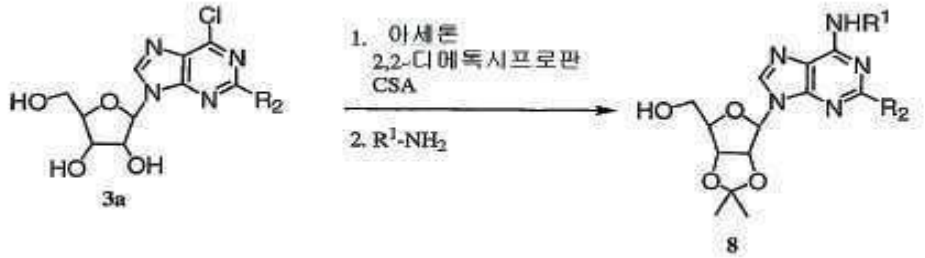
[1013]

[1014] 상기 식에서 R_2는 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (II),(III), (IV) 및 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 바와 같다.

[1015] 화학식 **1**의 보호된 리보즈 화합물은 리튬 헥사메틸디실아지드 및 트리메틸실릴 트리플레이트를 사용하여 화학식 **2**의 퓨린 화합물과 커플링을 수행하고, 이어서 트리플루오로아세트산을 사용하여 아세토나이드를 제거함으로써 화학식 **3**의 뉴클레오시드 중간체와 화학식 **4**의 이들의 상응하는 다른 아노머를 제공한다. 이와 유사하게, 화학식 **5**의 리보즈 디아세테이트는 리튬 헥사메틸디실아지드 및 트리메틸실릴 트리플레이트를 사용하여 화학식 **2**의 퓨린 화합물과 커플링을 수행하여 화학식 **6**의 뉴클레오시드 중간체와 화학식 **7**의 이들의 상응하는 다른 아노머를 제공한다.

[1016] 반응 도식 2는 화학식 (Ia), (Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 화학식 **8**의 아데노신 중간체를 제조하는 유용한 방법을 나타낸다.

[1017] **반응 도식 2**



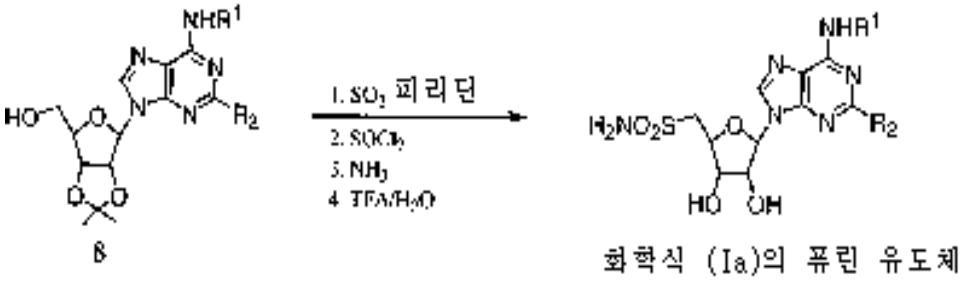
[1018]

[1019] 상기 식에서 R^1 및 R^2 는 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1020] 캄포설폰산 존재하에 아세톤과 2,2-디메톡시프로판을 사용하여 화학식 **3a**의 6-클로로아데노신 유도체를 이의 2',3'-아세토나이드로 전환시킨다. 염기 존재하에 R^1-NH_2이 아민을 사용하여 상기 아세토나이드에 대해서 유도체화 반응을 추가로 수행하면 화학식 **8**의 화합물이 제공된다.

[1021] 반응 도식 **3**은 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론을 나타낸다.

[1022] **반응 도식 3**



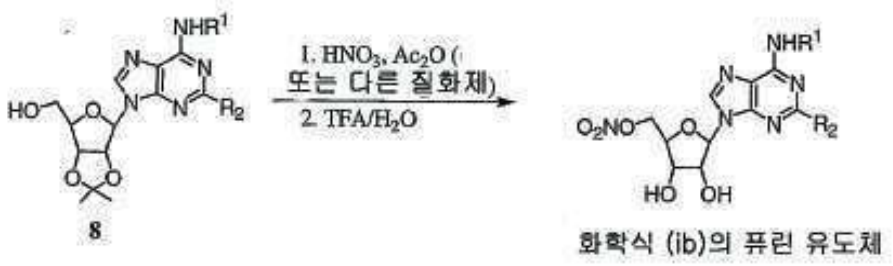
[1023]

[1024] 상기 식에서 R^1 및 R^2는 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같다.

[1025] 화학식 **8**의 아데노신 중간체는 이들의 5' 설폰산으로 전환될 수 있으며, 이것을 티오닐 클로라이드를 사용하여 염소화 반응을 시키면 상응하는 5'-클로로설포네이트 중간체가 제공된다. 다음에, 이 클로로설포네이트 중간체를 암모니아와 반응시키면 상응하는 5'-설포아미드 중간체가 제공된다. TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하면 화학식 (Ia)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1026] 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체를 제조하는데 유용하게 사용되는 방법론이 반응 도식 4에 제시되어 있다.

[1027] **반응 도식 4**



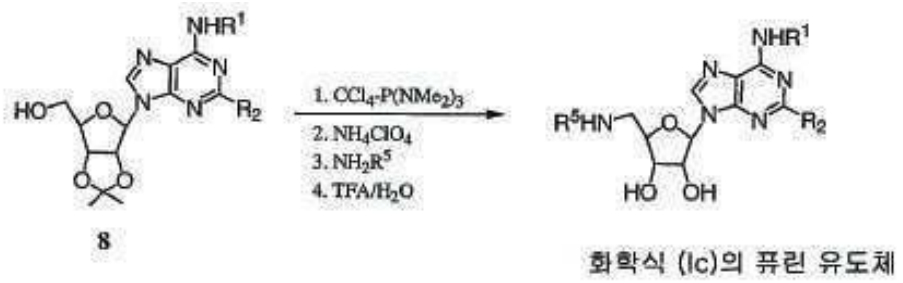
[1028]

[1029] 상기 식에서 R^1 및 R^2는 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 바와 같다.

[1030] 아세트 안하이드라이드, 또는 기타 니트레이트화제, 예를 들면 M_5Cl/ONO_3 또는 니트로소늄 테트라플루오로보레이트 존재하에 질산을 사용하여 화학식 **8**의 아데노신 중간체를 이들의 5'-니트레이트 아날로그로 전환시킬 수 있다. TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하면 화학식 (Ib)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1031] 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용한 방법론이 하기의 반응 도식 5에 제시되어 있다.

[1032] **반응 도식 5**



[1033]

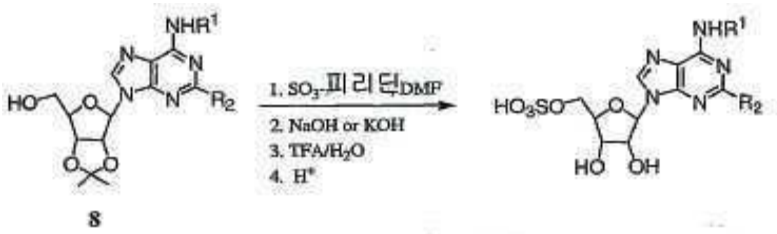
[1034] 상기 식에서 R^1, R^2 및 R^5 는 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체에 대해서 상기 정의한 것과 같다.

[1035] CCl_4-$P(NMe_2)_3$을 사용하여 화학식 **8**의 아데노신 중간체를 이들의 5'-알콕시포스포늄 퍼클로레이트 아날로그로 전환시킨 후에, 이 생성물을 암모늄 퍼클로레이트로 처리한다. 다음에, 중간체 5'-알콕시포스포늄 퍼클로레이트를

NH_2R^5의 아민과 반응시키면 5'-아미노 아날로그가 제공될 수 있다. TFA/물을 사용하여 아세톤을 제거하면 화학식 (Ic)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1036] R^3가 $-CH_2OSO_3H$ 인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용한 방법론은 반응 도식 6에 제시되어 있다.

[1037] **반응 도식 6**



R^3 가 CH_2OSO_3H 인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체

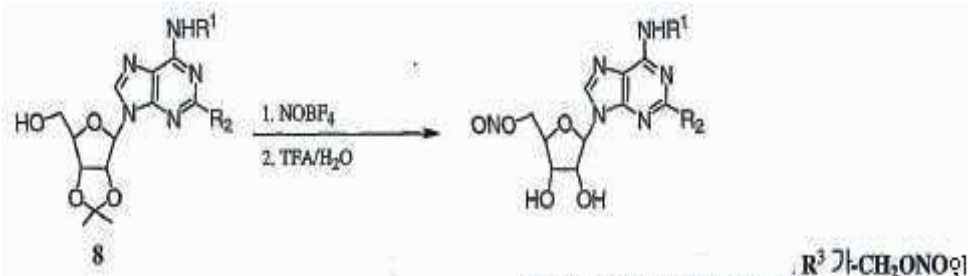
[1038]

[1039] 상기 식에서 R^1 및 R^2는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1040] 화학식 8의 아데노신 중간체를 트리옥사이드-피리딘 복합체로 처리하여 상응하는 5'-설폰산 피리딘 염 중간체를 제공할 수 있다. 다음에,이 피리딘 염 중간체를 NaOH 또는 KOH를 사용하여 중화시키고, 이어서, TFA/물을 사용하여 아세토나이트를 제거하면 R^3가 - CH_2OSO_3H인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체의 상응하는 나트륨 염 또는 칼륨 염이 각기 제공된다. 나트륨 염 또는 칼륨 염을 강한 수성산, 예를 들면 황산 또는 염산으로 처리하면 R^3가 - CH_2OSO_3H인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1041] R^3가 -ONO인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론은 하기 반응 도식 7에 도시되어 있다.

[1042] **반응 도식 7**



R^3 가-CH_2ONO인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체

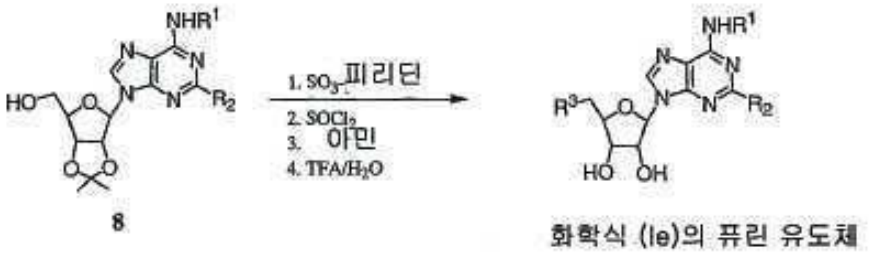
[1043]

[1044] 상기 도식에서 R^1과 R^2는 화학식 (Id)의 퓨린 유도체에서 상기 정의된 것과 같다.

[1045] 화학식 8의 아데노신 중간체를 니트로소늄 플로오로보레이트 복합체로 처리하면 상응하는 니트로소옥시 중간체가 제공된다. TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하면 R^3 가 CH_2ONO 인 화학식 (Id)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1046] R^3 이 $-OSO_2NH(C_1-C_{10}$ 알킬), $-OSO_2N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, 또는 $-OSO_2NH$-아릴인 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론은 하기의 반응 도식 8에 기술되어 있다.

[1047] **반응 도식 8**



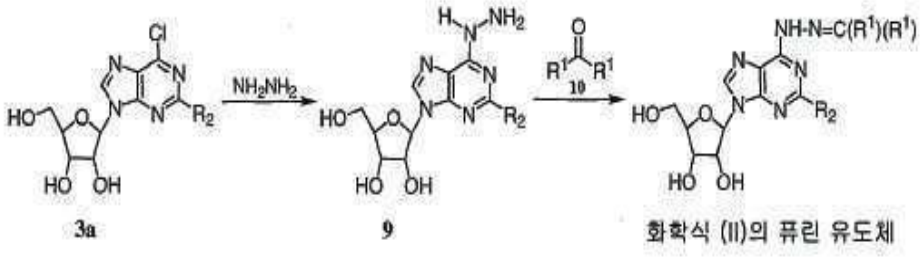
[1048]

[1049] 상기 도식에서 R^1 및 R^2는 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체에서 상기 정의된 것과 같다.

[1050] 화학식 **8**의 아데노신 중간체를 황 트리옥사이드-피리딘 복합체와 반응시켜 상응하는 5'-설폰산 중간체를 제공하고, 이를 티오닐 클로라이드로 처리하여 중간체인 5'-클로로설포네이트 중간체를 제공한다. 다음에, 이 클로로설포네이트 중간체를 화학식 H_2N-(C_1-C_{10} 알킬), HN(C_1-C_{10} 알킬)$_2$ 또는 H_2N-아릴과 반응시켜 상응하는 5'-설폰아미드 중간체를 제공한다. TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하면 R^3가 -OSO_2NH(C_1-C_{10} 알킬), -OSO_2N(C_1-C_{10} 알킬)$_2$, 또는 -OSO_2NH-아릴인 화학식 (Ie)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1051] 화학식 (II)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론이 반응 도식 9에 제시되어 있다.

[1052] **반응 도식 9**



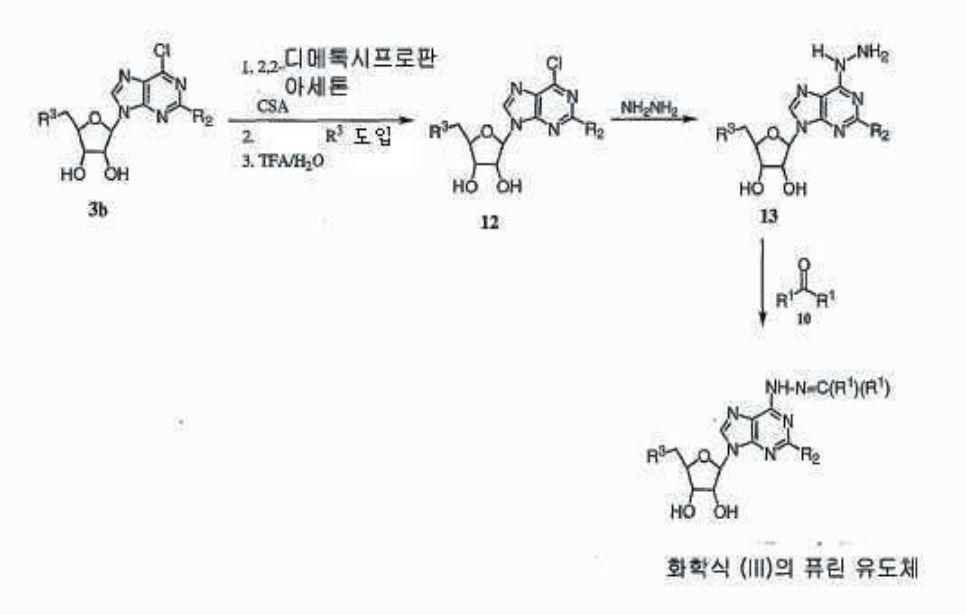
[1053]

[1054] 상기 식에서 R^1 과 R^2는 화학식 (II)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1055] 화학식 **3a** 의 6-클로로아데노신 유도체는 히드라진과의 반응시에 화학식 **9**의 이들의 6-히드라지드 유도체로 전환될 수 있다. 다음에 화학식 **9**의 화합물을 화학식 **10**의 카르보닐 화합물로 처리하면 화학식 (II)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1056] 화학식 (III)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론은 하기의 반응 도식 **10**에 제시되어 있다.

[1057] **반응 도식 10**



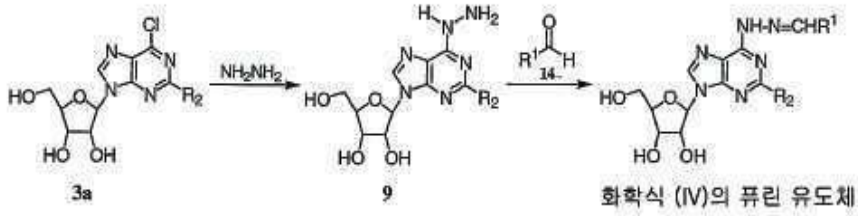
[1058]

[1059] 상기 식에서 R^1, R^2, 및 R^3 는 화학식 (III)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1060] 화학식 **3b**의 화합물은 이들의 2', 3' 아세토나이드 유도체로서 보호될 수 있으며, 유기 합성 기술 분야의 당업자에게 널리 알려진 방법론을 사용하여 이들의 5'-OH 기는 R^3 기로 전환시킬 수 있다. TFA를 사용하여 아세토나이드 유닛을 제거하면 화학식 **12**의 6-클로로아데노신 화합물이 생산되는데, 이것을 히드라진을 사용하여 화학식 **13**의 6-히드라지노 유도체로 전환시킬 수 있다. 화학식 **13**의 히드라지노 화합물을 화학식 **10**의 카르보닐 화합물로 처리하면 화학식 (III)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1061] 화학식 (IV)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론이 하기 반응 도식 11에 제시되어 있다.

[1062] **반응 도식 11**



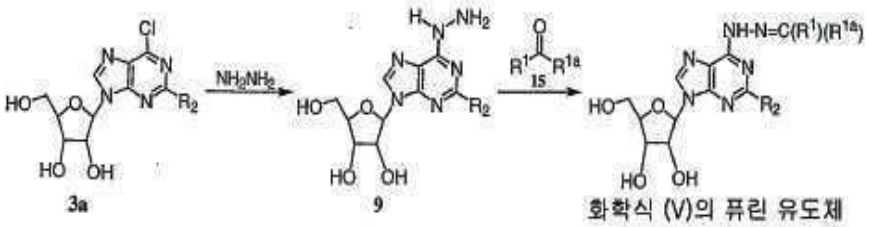
[1063]

[1064] 상기 식에서 R^1 및 R^2 는 화학식 (IV)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1065] 히드라진을 사용하여 화학식 **3a**의 6-클로로아데노신 유도체를 화학식 **9**의 이들의 6-히드라진 유도체로 전환할 수 있다. 화학식 **9**의 화합물을 화학식 **14**의 알데하이드로 처리하면 화학식 (IV)의 퓨린 유도체가 제공된다.

[1066] 화학식 (V)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론이 하기 반응 도식 12에 제시되어 있다.

[1067] **반응 도식 12**



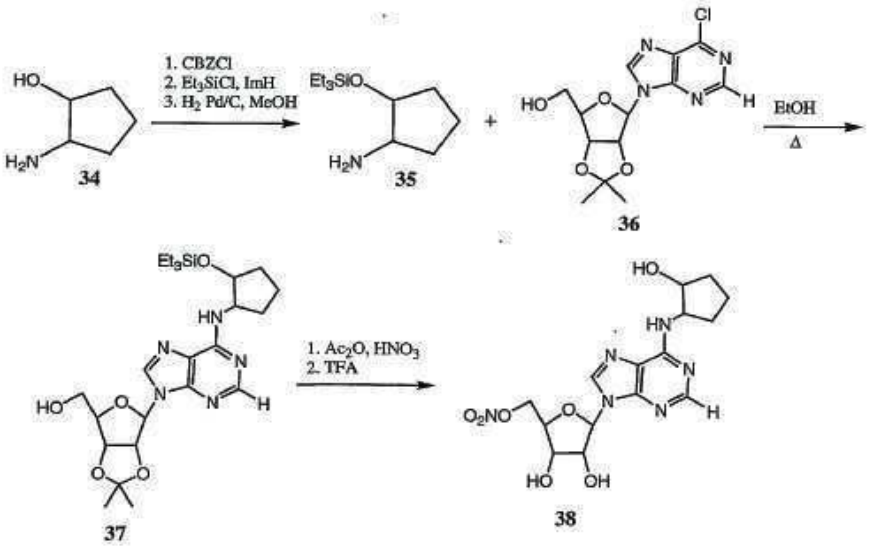
[1068]

[1069] 상기 식에서 R^1, R^{1a}, 및 R^2 는 화학식 (V)의 퓨린 유도체에서 상기 정의한 것과 같다.

[1070] 화학식 **3a**의 6-클로로아데노신은 히드라진과의 반응시에 화학식 **9**의 이들의 6-히드라진 유도체로 전환될 수 있다. 다음에, 화학식 **9**의 화합물은 화합물 **15**의 카르보닐 화합물로 처리하면 화학식 (V)의 퓨린 유도체가 제공될 수 있다.

[1071] R^1이 시클로펜트-1-올-2-일인 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론이 하기 반응 도식 13에 개시되어 있다.

[1072] **반응 도식 13**

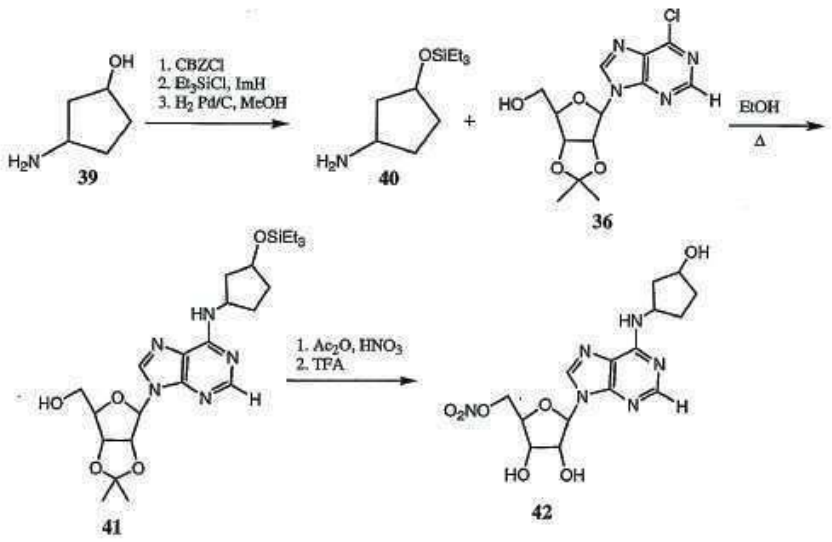


[1073]

[1074] 2-아미노시클로펜타놀(**34**)을 카르보벤조일옥시 클로라이드 (CBZCl)와 반응시키면 이의 카르보벤조일옥시 유도체로서 아미노 기능기가 보호된다. 이미다졸의 존재하에 트리에틸실릴 클로라이드를 사용하여 카르보벤조일옥시 유도체의 OH 기를 이의 상응하는 트리에틸실릴 에테르로 전환시킨다. 다음에 카르보벤조일옥시 보호기를 촉매 수소화반응을 통해 제거하면 아민 화합물 **35**를 제공한다. 화합물 **35**는 환류 에탄올 중에서 화합물 **36**과 커플링되어 화합물 **37**을 제공하며, 이후에 이것에 대해 아세트 안하이드라이드/질산을 사용하여 니트레이트화 반응을 수행하고, 그 다음에 트리플루오로아세트 산과 반응시켜 아세토나이드기를 제거하면 화합물 **38**이 제공된다.

[1075] R^1이 시클로펜트-1-올-3-일인 화학식 (Ih)의 퓨린 유도체를 제조하는 데 유용하게 사용되는 방법론이 하기 반응 도식 14에 제시되어 있다.

[1076] **반응 도식 14**



[1077]

[1078] 3-아미노시클로펜탄올 (**39**)을 CBZCI와 반응시켜 이의 카르보벤조일옥시 유도체로서 아미노 작용기를 보호한다. 다음에, 이미다졸 존재하에 트리에틸실릴 클로라이드를 사용하여 카르보벤조일옥시 유도체의 OH 기를 이의 상응하는 트리에틸실릴 에테르로 전환한다. 다음에, 촉매적 수소화 반응을 통하여 카르보벤조일옥시 보호기를 제거하여 아민 화합물 **40**을 제공한다. 환류 에탄올 중에서 화합물 **40**을 화합물 **36**과 커플링시키면 화합물 **41**이 제공된다. 다음에, 이것에 대해 아세트 안하이드라이드/질산을 사용하여 니트레이트화 반응을 수행하고, 이어서 트리플루오로아세트산과 반응시켜 아세토나이트기를 제거하면 화합물 **42**이 제공된다.

[1079] **5.4 본 발명의 치료 /예방 투여 방법 및 조성물**

[1080] 퓨린 유도체가 지닌 활성 때문에, 퓨린 유도체는 수의학적 의약 및 인간 의약에 유용하게 사용된다. 상술한 바와 같이, 퓨린 유도체는 (i) 이것이 필요한 동물에서 질병 상태를 치료 또는 예방하거나; (ii) 동물의 대사 속도를 감소하거나; 또는 (iii) 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 유용하게 사용된다.

[1081] 동물에게 투여시, 퓨린 유도체는 생리학적 허용 담체 또는 비히클을 함유하는 조성물의 한 성분으로서 투여될 수 있다. 퓨린 유도체를 함유하는 본 발명의 조성물은 경구적으로 투여될 수 있다. 퓨린 유도체는 또한 임의의 기타 편리한 경로, 예를 들면, 주입 또는 볼로스 주사, 상피성 라이닝 또는 점막 피부 라이닝(예를 들면, 경구, 직장, 또는 장점막)을 통한 흡수 방식에 의해 투여될 수 있으며, 또한 이 유도체는 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적으로 수행될 수 있다. 리포좀, 미소 입자, 미소 캡슐 및 캡슐을 캡슐화하는 과정을 포함하는 공지된 다양한 전달계를 사용할 수 있다.

[1082] 국한하는 것은 아니지만, 투여 방법으로는 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비내, 경구, 경질막, 설하, 뇌내, 질내, 경피내, 직장, 흡입, 또는 국소, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부로 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에 있어서, 투여를 통해 퓨린 유도체가 혈류 내로 방출될 것이다. 투여 모드는 개업의의 재량에 따를 수 있다.

[1083] 한 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 경구적으로 투여된다.

[1084] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 정맥 내로 투여된다.

[1085] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체를 사용하여 동물의 대사 속도를 감소시키는 경우, 퓨린 유도체는 연속 정맥내 주입 경로를 통해 투여할 수 있다.

[1086] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체를 국소 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은, 예를 들면, 제한하는 것은 아니지만, 수술시 국소 주입, 예컨대 수술 후 상처 드레싱과 관련한 국소 투여, 주사, 카테터, 좌약 또는 관장 수단, 또는 멤브레인, 예를 들면 실라스틱 멤브레인 또는 섬유를 비롯한 다공성, 비다공성, 또는 젤라틴 재료로 만들어진 임플란트에 의해 수행될 수 있다.

[1087] 일부 구체예에 있어서, 뇌실내(intraventicular), 수막공간 주사, 척추 측방 주사(paraspinal injection), 경

질막 주사(epidural injection), 관장, 및 말초 신경 인접부 에 주사를 비롯한 임의의 적절한 경로를 통해서 퓨린 유도체를 중추 신경계, 순환계, 위장관 내로 유입하는 것이 바람직할 수 있다. 뇌실내 주사는 뇌실내 카테터, 예를 들면, 저장고, 예컨대, 오마야 저장고(Ommaya reservoir)에 부착된 카테터를 사용하여 용이하게 수행할 수 있다.

[1088] 폐로 투여하는 것은 또한 예를 들면, 분무기의 흡입기, 에어로졸화제가 담긴 제제, 또는 플루오로카본 또는 합성 폐 계면활성제에서의 관류를 통해서 수행될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 통상의 결합제 및 부형제, 예를 들면 트리글리세라이드를 함유한 좌약으로서 제형화될 수 있다.

[1089] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 비히클, 특히, 리포좀 중에서 전달될 수 있다(참조 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) 및 Treat 또는 prevent 등에 의한 *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 및 353-365 (1989)).

[1090] 또 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 방출 제어형(controlled-release) 시스템 또는 서방형(sustained-release) 시스템으로 전달될 수 있다(참조, 예를 들면, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상기 참조; vol. 2, pp. 115-138 (1984)). 문헌[Langer에 의한 *Science* 249:1527-1533 (1990)]에의 논평에서 고찰한 다른 방출 제어형 시스템 또는 서방형 시스템이 사용될 수 있다. 한 구체예에 있어서, 펌프가 사용될 수 있다(Langer, *Science* 249:1527- 1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald 등에 의한 *Surgery* 88: 507 (1980); 및 Saudek 등에 의한 *N. Engl. J Med.* 321:574 (1989)). 다른 구체예에 있어서, 중합 재료가 사용될 수 있다(참조 *Medical Applications of Controlled Release* (Langer 및 Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen 및 Ball eds., 1984); Ranger 및 Peppas, J. Macroinol. *Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2: 61 (1983); Levy 등에 의한 *Science* 228:190 (1935); During 등에 의한 *Ann. Neural.* 25:351 (1989); 및 Howard 등에 의한 *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)).

[1091] 또 다른 바람직한 구체예에 있어서, 방출 제어형 시스템 또는 서방형 시스템은 퓨린 유도체의 표적에 근접하도록, 예를 들면, 척주(spinal column), 뇌, 결장(colon), 피부, 심장, 폐, 또는 위장관에 배치되므로, 전신성 용량중 일부 용량만을 필요로 한다.

[1092] 본 발명의 조성물은 임의적으로 적정량의 생리적 허용 부형제를 함유할 수 있다.

[1093] 이러한 생리적 허용 부형제는 액체, 예를 들면, 물과, 석유 기원이나, 동물 기원이나 또는 합성 기원의 오일, 예를 들면 피넛 오일, 대두유, 미네랄 오일, 참깨 오일 및 기타와 같은 오일을 비롯한 액체일 수 있다. 생리적 허용 부형제는 염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 및 기타일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 점증제, 윤활제, 및 착색제도 사용할 수 있다. 한 구체예에 있어서, 생리적 허용 부형제는 동물에게 투여시 멸균성이어야 한다. 퓨린 유도체가 정맥 내로 투여되는 경우 물이 특히 유용할 수 있다. 염수 용액 및 수성 덱스트로즈 및 글리세롤 용액은 또한 액체 부형제, 특히 주사 가능한 용액을 사용할 수 있다. 적당한 생리적 허용 부형제로는 또한 전분, 글루코스, 락토즈, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 석회, 실리카겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 나트륨 클로라이드, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리세롤, 물, 에탄올 및 기타 등을 포함한다. 필요하다면, 본 발명은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 버퍼제를 함유할 수 있다.

[1094] 본 발명은 용제, 서스펜션, 에멀젼, 정제, 환제, 펠릿제, 캡슐제, 액제와 분제를 함유하는 캡슐제, 지연된-방출 제제, 좌약, 에멀젼, 에어로졸, 스프레이, 서스펜션 또는 임의의 다른 적합한 기타 형태를 취할 수 있다. 한 구체예에 있어서, 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 다른 적합한 생리적 허용 부형제의 형태로는 본원에 참고로 인용된 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)]에 개시되어 있다.

[1095] 한 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 인간에게 경구 투여용으로 적합한 조성물로서 통상적인 절차를 통해서 제형화될 수 있다. 경구 전달에 적합한 조성물은 예를 들면, 정제, 로렌지, 수성 서스펜션 또는 오일 서스펜션, 과립, 파우더, 에멀젼, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 존재할 수 있다. 경구 투여용 조성물은, 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 제제, 예를 들면 감미제, 예컨대 푸락토즈, 아스파탐, 또는 사카린; 방향제, 예를 들면 페파민트, 노루발 풀 오일 또는 체리 오일;착색제; 및 방부제를 함유하여 약학적으로 섭취가능한 제제를 제공할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제의 형태인 경우, 본 조성물은 위장관에서의 분해와 흡수를 지연시켜 연장된 시간 동안 지연 작용을 제공하도록 이들 형태를 코팅할 수 있다. 삼투압 작용이 나타나는 활성 퓨린 유도체를 둘러쌓

고 있는 선택적으로 투과 가능한 멤브레인이 경구 투여용 조성물에 적합하다. 이러한 후자의 플랫폼의 경우에, 캡슐을 둘러쌓는 환경으로부터 유출되는 유체는 활성 화합물에 의해 분해 팽창함으로써 천공을 통하여 제제 또는 제제 조성물을 배출한다. 상술한 약물 전달 플랫폼은 속방성 제제의 스파이크 프로필과는 반대로 실질적으로 순서와 무관하게 전달되는 프로필을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간-지연 재료가 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 만니톨, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 및 마그네슘 카보네이트를 함유할 수 있다. 한 구체예에 있어서, 부형제는 약학적 등급의 부형제이다.

[1096] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 정맥 내 투여에 적합하도록 제형화될 수 있다. 일반적으로, 정맥 내 투여 조성물은 멸균성의 등장성 수성 버퍼를 함유한다. 필요하다면, 조성물은 또한 용해화제를 포함할 수 있다. 정맥 내 투여 조성물은 주사시 통증을 감소시키기 위해서 리그노카인과 같은 국소적 마취제를 임의적으로 포함할 수 있다. 조성물의 조성 성분은 단일 용량 형태, 예를 들면 퓨린 유도체의 양을 나타내는 앰플 또는 샤세트(sachette)와 같은 동결 건조 파우더 또는 수분이 없는 농축제로 혼합 형태로 또는 각기 분리하여 제공될 수 있다. 퓨린 유도체가 주입 방식으로 투여되는 경우, 이는, 예를 들면, 멸균성 약학적 등급의 물 또는 염수를 함유한 주입 병으로 제공될 수 있다. 퓨린 유도체가 주사에 의해 투여되는 경우에, 주사 또는 염수용 멸균수 앰플로 제공되어 투여 전에 성분들이 혼합되도록 할 수 있다.

[1097] 퓨린 유도체는 기술에서 당업자에게 널리 공지된 방출 제어형 또는 서방형 수단에 의해 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 이러한 복용 형태는 예를 들면, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 멤브레인, 삼투압 계, 다층 피복물, 미소입자, 리포좀, 미소구, 또는 이들의 조합물을 사용하는 하나 또는 그 이상의 성분들의 용량을 다양하게 변형시켜 바람직한 방출 프로필을 제공하도록 방출 제어형 또는 서방형 제제로 제공할 수 있다. 당업자에게 공지된 적합한 방출 제어형 또는 서방형 제제는 본원에 기술된 것을 비롯하여 본 발명의 활성 성분들과 함께 사용가능하도록 쉽게 선택될 수 있다. 그러므로, 본 발명은, 국한하는 것은 아니지만, 방출 제어형 또는 서방형에 적합한 정제, 캡슐, 겔캡, 및 캐플릿과 같은 경구 투여에 적합한 단일 유닛 제형을 포함한다.

[1098] 한 구체예에 있어서, 방출 제어형 또는 서방형 조성물은 최소의 시간으로 질병 상태를 치료 또는 예방하기 위해 최소량의 퓨린 유도체를 함유한다. 방출 제어형 조성물 또는 서방형 조성물의 이점으로는 약물의 연장된 활성, 감소된 복용 횟수, 및 증가된 순응성을 포함한다. 또한, 방출 제어형 조성물 또는 서방형 조성물은 작용 개시 시간 또는 다른 특성, 예를 들면 퓨린 유도체의 혈액 레벨과 같은 것에 유리한 영향을 미치므로 부작용의 발생 빈도를 감소시킨다.

[1099] 방출 제어형 조성물 또는 서방형 조성물은 퓨린 유도체를 초기에 방출시켜 바람직한 치료 또는 예방 효과를 신속하게 제공케 한 다음에는 점진적으로 그리고 연속적으로 퓨린 유도체의 다른 양들을 방출케 하도록 하여 연장된 시간 동안 치료 효과 또는 예방 효과를 유지한다. 체내에서의 퓨린 유도체의 일정한 레벨을 유지하기 위해서, 퓨린 유도체는 이 퓨린 유도체가 대사되어 체내에서 배출되는 양을 대체하는 속도로 복용 형태로부터 방출된다. 활성 성분들의 방출 제어형 또는 서방형 형태는 다양한 조건, 국한하는 것은 아니지만, pH의 변화, 온도 변화, 효소의 농도 또는 유용성, 물 농도 또는 유용성, 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물과 같은 다양한 조건에 의해 영향받을 수 있다.

[1100] 질병 상태를 치료하거나 예방하는 데 효과적이거나, 동물의 대사 속도를 감소하는 데 효과적이거나, 또는 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 효과적인 퓨린 유도체의 양은 표준 임상 기법에 의해 측정될 수 있다. 또한, 실험관 내 또는 생체 내 분석을 임의적으로 수행하여 최적 복용량 범위를 결정할 수 있다. 사용가능한 정확한 용량은 투여 경로, 및 치료되는 질병 상태의 심각성에 따르며 이는 건강 담당 개업의의 판단에 따라 결정할 수 있다. 그러나, 적합한 효과적 복용량은 매 4시간 마다 일반적으로 약 500 mg 또는 그 이하의 범위에 있지만 약 10 ㎍ 내지 약 5 g의 범위에 있다. 한 구체예에 있어서, 유효 치료량은 매 4시간 마다 약 0.01 mg, 0.5 mg, 약 1 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1 g, 약 1.2 g, 약 1.4 g, 약 1.6 g, 약 1.8 g, 약 2.0 g, 약 2.2 g, 약 2.4 g, 약 2.6 g, 약 2.8 g, 약 3.0 g, 약 3.2 g, 약 3.4 g, 약 3.6 g, 약 3.8 g, 약 4.0g, 약 4.2 g, 약 4.4 g, 약 4.6 g, 약 4.8 g, 및 약 5.0 g 이다. 이와 등가의 용량이 다양한 시간의 기간 동안 투여될 수 있는데, 국한하는 것은 아니지만, 약 2 시간 마다, 약 6 시간 마다, 약 8 시간 마다, 약 12 시간 마다, 약 24 시간 마다, 약 36 시간 마다, 약 48 시간 마다, 약 72 시간 마다, 약 1주 마다, 약 2주 마다, 약 3주 마다, 약 1달 마다, 그리고 약 2달 마다의 시간 기간을 포함한다. 완전한 치료 코스에 상응하는 복용량의 횟수와 빈도는 건강 전문 개업의의 재량에 따른다. 본원에 설명된 유효 복용량은 투여된 전체 양을 말하는 것이다.; 다시 말하

면, 1종 이상의 퓨린 유도체가 투여되는 경우, 효과적인 유효량은 투여되는 전체양에 상응한다.

[1101] 질병 상태를 치료 또는 예방하는 데 효과적이거나, 심장 마비 중에 동물의 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는데 효과적인 퓨린 유도체의 유효량으로 일반적으로 것은 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg(체중)/일의 범위이며, 한 구체예에 있어서는, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg(체중)/일이며, 다른 구체예에 있어서는, 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg (체중)/일의 범위이다.

[1102] 동물의 대사 속도를 감소하는 데 효과적인 퓨린 유도체의 양은 일반적으로 것은 약 1 ㎍/kg 내지 약 10 mg/kg (체중)/일(day)의 범위이며, 한 구체예에 있어서는, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg(체중)/일이며, 다른 구체예에 있어서는, 1 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg(체중)/일의 범위이다.

[1103] 퓨린 유도체는 생체 외 조직의 생존 능력을 유지하는 데 유용하게 사용되는 성분이며, 조직의 생존 능력을 유지하는데 효과적인 용액 중의 퓨린 유도체 농도는 약 1 nM 내지 약 1 mM 이다.

[1104] 인간에게 사용하기 전의 소정의 퓨린 유도체의 치료 활성 또는 예방 활성을 실험관내 또는 생체내에서 분석하였다. 동물 모델 시스템을 사용하여 안전성 및 효능을 입증할 수 있다.

[1105] 질병 상태를 치료 또는 예방하는 본 발명의 방법, 동물의 대사 속도를 감소시키는 본 발명의 방법, 또는 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 본 발명의 방법은 퓨린 유도체를 투여받은 동물에게 다른 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 한 구체예에 있어서, 다른 치료제는 유효량으로 투여된다.

[1106] 다른 치료제의 유효량은 기술에 숙련된 당업자에게 잘 알려져 있다. 그러나, 다른 치료제의 최적 유효량 범위를 결정하는 것은 당업자의 범위에 있다. 한 구체예에 있어서, 본 발명은, 다른 치료제가 동물에게 투여되는 경우, 퓨린 유도체의 유효량은 다른 치료제가 투여되지 않는 경우의 유효량보다는 적다. 이 경우에 있어서, 이론에 국한됨이 없이 퓨린 유도체와 다른 치료제는 서로 상승 효과를 나타내는 것으로 추정된다.

[1107] 한 구체예에 있어서, 다른 치료제는 소염제이다. 유용한 소염제의 예로는 국한하는 것은 아니지만, 아드레노코르티코이드류(adrenocorticosteroids), 예를 들면 코르티솔(cortisol), 코르티손(cortisone), 플루오로코르티손(fluorocortisone), 프레드니손(prednisone), 프레드니소론(prednisolone), 6α-메틸프레드니소론, 트리암시노론(triamcinolone), 베타메타손(betamethasone), 및 덱사메타손(dexamethasone); 및 비스테로이드성 소염제(NSAID), 예를 들면 아스피린, 아세타미노펜, 인도메타신, 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 디클로페낙(diclofenac), 케토로락(ketorolac), 이부로펜(ibuprofen), 나프로센(naproxen), 플로비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 메페남산(mefenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 피록시캄(piroxicam), 메록시캄(meloxicam), 나부메톤(nabumetone), 로페콕시브(rofecoxib), 세레콕시브(celecoxib), 에토도락(etodolac), 및 니메술리드nimesulide)를 포함한다.

[1108] 다른 구체예에 있어서, 다른 치료제는 항-당뇨제이다. 유용하게 사용될 수 있는 항-당뇨제는 국한하는 것은 아니지만, 글루카곤; 소마토스타틴; 디아조옥사이드; 설포닐우레아, 예를 들면 톨부타미드(tolbutamide), 아세토헥사미드(acetohexamide), 토라자미드(tolazamide), 클로로프로파미드, 글리벤클라미드(glybenclamide), 글리피지드(glipizide), 글리클라지드(gliclazide), 및 글리메피리드(glimepiride); 인슐린, 분비촉진제(secretagogues), 예를 들면 레팔글리나이드(repaglinide), 및 나테글리나이드(nateglinide); 비구아니드류(biguanides), 예를 들면 메트포르민(metformin) 및 펜포르민(phenformin); 티아졸리딘디온(thiazolidinediones), 예를 들면 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone), 및 트로글리타존(troglitazone); 및 알파-글루코시다제 억제제, 예를 들면 아가르보즈(agarbose) 및 미글리톨(miglitol)을 포함한다.

[1109] 추가의 구체예에 있어서, 다른 치료제는 항-심혈관 질환 제제이다. 항-심혈관 질환 제제의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 카르니틴(carnitine); 티아민(thiamine); 리도카인(lidocaine); 아미오다론(amiodarone); 프로카인아미드(procainamide); 메실레틴(mexiletine); 브레틸륨 토실레이트(bretylium tosylate); 프로판올올(propanolol); 소탈올(sotalol); 및 무스카린 수용체 안티아고니스트, 예를 들면 아트로핀(atropine), 스코폴아민(scopolamine), 호마트로핀(homatropine), 트로피카미드(tropicamide), 피렌지핀(pirenzipine), 이프라트로퓸(ipratropium), 티오트로퓸(tiotropium), 및 톨테로딘(tolterodine)을 포함한다.

[1110] 다른 구체예에 있어서, 다른 치료제는 진경제이다. 유용한 진경제의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 부프레노르핀, 메페리딘, 모르핀, 코딘, 프로폭시펜, 펜타닐, 설펜타닐, 에토르핀 히드로클로라이드, 히드로코돈, 히드로모르폰, 날부핀, 부토르파놀, 옥시코돈, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 아세타미노펜, 크실라진,

메타도미딘, 카프로펜, 나프로신, 및 펜타조신을 포함한다.

[1111] 특정 구체예에 있어서, 다른 치료제는 부프레노르핀이다.

[1112] 다른 구체예에 있어서, 다른 치료제는 항구토제이다. 유용한 항구토제의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 메토클로프로마이드(metoclopromide), 돔페리돈(domperidone), 프로클로로페라진(prochlorperazine), 프로메타진(promethazine), 클로로프로마진(chlorpromazine), 트리메토벤즈아미드(trimethobenzamide), 온단세트론(ondansetron), 그란니세트론(granisetron), 히드록시진(hydroxyzine), 아세틸루이신 모노에탄올아민(acetylleucine monoethanol amine), 알리자프라이드(alizapride), 아자세트론(azasetron), 벤즈퀸아미드(benzquinamide), 비에타나우틴(bietanautine), 브로모프라이드(bromopride), 부클리진(buclizine), 클레보프라이드(clebopride), 시클리진(cyclizine), 디멘히드리네이트(dimenhydrinate), 디페니올(diphenidol), 돌라세트론(dolasetron), 메클리진(meclizine), 메탈라탈(methallatal), 메토피마진(metopimazine), 나빌론(nabilone), 옥시페른딜(oxyperndyl), 피파마진(pipamazine), 스코폴아민(scopolamine), 설피라이드(sulpiride), 테트라히드로칸나비놀(tetrahydrocannabinol), 트리에틸페라진(thiethylperazine), 티오프로페파라진(thioproperazine), 트로피세트론(tropisetron), 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[1113] 퓨린 유도체 및 기타 다른 치료제는 부가적으로 또는, 한 구체예에 있어서, 상승효과를 나타내도록 작용할 수 있다. 한 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 다른 치료제와 동시에 투여된다. 한 구체예에 있어서, 유효량의 퓨린 유도체 및 유효량의 다른 치료제를 함유하는 조성물을 투여할 수 있다. 대안으로서, 유효량의 퓨린 유도체를 함유하는 조성물 및 유효량의 다른 치료제를 함유하는 다양한 조성물을 동시에 투여할 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 유효량의 퓨린 유도체는 유효량의 다른 치료제를 투여하기 전 또는 후에 투여된다. 이 구체예에 있어서, 다른 치료제가 그의 효과를 나타내는 동안에 퓨린 유도체를 투여되나, 또는 퓨린 유도체가 질병 상태를 치료 또는 예방하는 효과를 나타내거나, 동물의 대사 속도를 감소하는 효과를 나타내거나 또는 심장 마비 중에 심장 근육의 손상으로부터 보호하는 효과를 나타내는 동안에 다른 치료제를 투여한다.

[1114] 본 발명의 조성물은 퓨린 유도체를 생리적 허용 염 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이 혼합은 화합물 (또는 염) 및 생리적 허용 담체 또는 부형제를 혼합하는 데 잘 알려진 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[1115] 5.6 **퓨린 유도체의 치료 용도 또는 예방 용도**

[1116] 5.6.1 **심혈관 질환의 치료 방법 또는 예방 방법**

[1117] 심혈관 질환은 유효량의 퓨린 유도체를 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있다.

[1118] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 질환으로는, 국한하는 것은 아니지만, 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 울혈성 심부전, 순환성 쇼크, 심근병증(cardiomyopathy), 심장 이식, 심장 마비, 및 심장 부정맥을 포함한다.

[1119] 한 구체예에 있어서, 심장 혈관 질환은 심장 부정맥, 울혈성 심부전, 순환성 쇼크 또는 심근병증이다.

[1120] 한 구체예에 있어서, 심장 부정맥은 빈맥증 또는 자체영양 부정맥(idiotopic arrhythmia)이다.

[1121] 다른 구체예에 있어서, 심장 혈관 질환을 치료하기 위한 방법은 심장 부정맥을 정상의 동리듬(sinus rhythm)으로 전환시키는 데 유용하게 사용된다.

[1122] 또 다른 구체예에 있어서, 빈맥증은 심방 세동, 심실위빈맥, 심방 조동, 발작성 심실위빈맥, 발작성 심방 빈맥증, 동성 빈맥, 방실결절 재유입 빈맥증, 또는 왈프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-White Syndrome)이 유발하는 빈맥증을 포함한다.

[1123] 추가의 구체예에 있어서, 빈맥을 치료하는 방법은 동물의 심실 속도를 1 분당 40회 이상의 속도로 낮추는 데 유용하게 사용된다. 특정 구체예에 있어서, 이 방법은 1 분당 약 60 회 내지 1 분당 약 100 회의 속도로 낮추는 데 유용하게 사용된다.

[1124] **5.6.2 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법**

[1125] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 유효량의 심장 마비-유도제 및 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 심장 마비를 유도하는 방법을 제공한다. 본 발명은, 국한하는 것은 아니지만, 염화칼륨, 프로카인, 리도카인, 노바카인, 부피보카인, 니코란딜, 피나시딜, 할로탄, 세인트 토마스 용액, 프레미스 용액(Fremes

solution), 2,3-부탄디온 모녹심, 및 에스몰올을 포함한다.

[1126] 한 구체예에 있어서, 심장 마비-유도제는 리도카인이다.

[1127] 한 구체예에 있어서, 심장 마비-유도제 및 퓨린 유도체는 동일한 조성물 중에 존재한다. 심장 마비를 유발하는 본 발명의 방법은 심장 마비 중에 일어나는 심장 근육 손상을 예방하거나 또는 최소화하는 데 유용하게 사용된다.

[1128] 또 다른 구체예에 있어서, 본 발명은 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 (a) 심장 마비-유도제; 및 (b) 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1129] 한 구체예에 있어서, 심장 마비-유도제는 퓨린 유도체를 투여하기 전에 투여한다.

[1130] 다른 구체예에 있어서, 퓨린 유도체는 심장 마비-유도제를 투여하기 전에 투여된다.

[1131] 추가의 구체예에 있어서, 심장 마비-유도제 및 퓨린 유도체는 동시에 투여된다.

[1132] 다른 구체예에 있어서, 심장 마비-유도제 및 퓨린 유도체는, 심장 마비-유도제가 이의 심장 마비 효과를 나타내면서 퓨린 유도체는 심장 근육 손상으로부터 보호에 따른 예방 효과를 나타내는 정도로 투여된다.

[1133] 5.6.3 **신경 장애의 치료 또는 예방 효과**

[1134] 신경 장애는 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[1135] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료되거나 또는 예방될 수 있는 신경 장애로는, 국한하는 것은 아니지만, 발작 장애, 예를 들면 간질; 급성 수술 후 통증, 암 통증, 신경병 관절염증, 수술로 인한 통증, 출산시 일어나는 출산 통증, 심인성 통증 신드롬을 비롯한 통증, 및 편두통 및 군발 두통을 비롯한 두통; 섬망(delirium) 및 치매, 예를 들면 레비소체 치매(Lewy body dementia), 알츠하이머 질환, 피크 병(Pick's disease), 또는 크로이츠펠트-야곱병(Creutzfeldt-Jakob disease); 수면 장애, 예를 들면, 불면증, 수면 과다증, 수면 무호흡증후군, 하지불편증후군(restless-leg syndrome), 또는 사건수면증(parasomnia); 뇌신경 장애(cranial nerve disorder), 예를 들면, 얼굴 마비; 움직임 장애, 예를 들면 떨림, 근육긴장이상(dystonia), 뚜렛 증후군(Tourette's Syndrome), 간대성근경련증(myoclonus), 헌팅톤병, 코르티코 기저 퇴행(cortico basal degeneration), 무도병(chorea), 약물-유발 이동 장애, 진행성 핵상마비, 파킨슨 병, 또는 파킨슨 증후군, 예를 들면 다단계 위축증, 윌슨 병 또는 다중경색 상태; 말이집탈락병(demyelinating disease), 예를 들면, 다발성 경화증 또는 근육위축가쪽 경화병(amyotrophic lateral sclerosis); 신경-근육병, 예를 들면 근육퇴행위축; 뇌혈관 병, 예를 들면 스트로크; 눈신경 장애; 및 심리적 장애, 국한하는 것은 아니지만, 신체형 장애, 예를 들면 심울증 또는 신체추형장애(body dysmorphic disorder); 분리 장애, 예를 들면 공황 장애, 공포 장애, 또는 강박반응성 장애; 기분 장애, 예를 들면 우울증 또는 양극성 장애; 인격 장애; 정신 성적 장애; 자살 행동; 정신분열증; 단기정신병적 장애(brief psychotic disorder); 및 편집 장애(delusional disorder)를 포함한다.

[1136] 한 구체예에 있어서, 치료된 또는 예방된 신경 장애는 간질, 통증 또는 스트로크이다.

[1137] 한 구체예에 있어서, 통증을 치료하는 본 발명의 방법은 부가의 진경제를 투여하는 것을 더 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 부가의 진경제는 부프레노르핀이다.

[1138] 5.6.4 **허혈성 질병 상태를 치료 또는 예방하는 방법**

[1139] 허혈성 질병 상태는 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방할 수 있다.

[1140] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있는 허혈성 질병 상태는, 국한하는 것은 아니지만, 안정한 협심증, 불안정한 협심증, 심장 근육 허혈증, 간 허혈증, 창자간막 동맥(mesenteric artery) 허혈증, 창자 허혈증, 심장 근육경색증, 심각한 사지 허혈증, 만성의 심각한 사지 허혈증, 뇌경색, 급성 심장 허혈증, 및 중추 신경계의 허혈증, 예를 들면 스트로크 또는 뇌경색을 포함한다.

[1141] 한 구체예에 있어서, 허혈성 질병 상태는 심장 근육 허혈증, 안정한 협심증, 불안정한 협심증, 스트로크, 허혈성 심장 질환 또는 뇌경색을 포함한다.

[1142] 5.6.5 **재관류 손상의 치료 또는 예방 방법**

[1143] 재관류 손상은 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료될 수 있다. 재관류 손상은 자연적으로 일어나는 발작, 예

를 들면 심장 근육 경색증 또는 스트로크, 또는 혈관 내의 혈류가 의도적으로 또는 비의도적으로 차단되는 수술 과정 시에 일어나는 것을 포함한다.

[1144] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료되거나 또는 예방될 수 있는 재관류 손상은, 국한하는 것은 아니지만, 창자 재관류 손상, 심장 근육 재관류 손상; 및 심폐 바이패스 수술, 흉복부 대동맥 회복 수술, 목동맥 동맥내절제술, 또는 유행성 출혈 쇼크로 인한 재관류 손상을 포함한다.

[1145] 한 구체예에 있어서, 재관류 손상은 심폐소생 바이패스 수술, 흉복부 대동맥 회복 수술, 목동맥 동맥내절제술 또는 유행성 출혈 쇼크로 인한 것이다.

[1146] 5.6.6 **당뇨병의 치료 또는 예방**

[1147] 당뇨병은 유효량의 퓨린 유도체를 투여함으로써 치료 또는 예방할 수 있다.

[1148] 유효량의 퓨린 유도체를 투여함으로써 치료 또는 예방할 수 있는 당뇨병 타입은, 국한하는 것은 아니지만, 타입 I 당뇨병 (인슐린 의존 진성 당뇨병), 타입 II 당뇨병 (비-인슐린 의존 진성 당뇨병), 임신 당뇨병, 인슐린병증, 췌장 질환으로 인한 당뇨병, 다른 엔도크린 질환과 연관된 당뇨병 (예를 들면, 쿠싱 증후군, 말단거대증(acromegaly), 크롬친화세포종(pheochromocytoma), 녹내장, 1차 알도스테론증 또는 성장억제호르몬증), 타입 A 인슐린 내성 증후군, 타입 B 인슐린 내성 증후군, 지질자극 당뇨병, 및 (베타-세포 독소)에 의해 유발된 당뇨병을 포함한다.

[1149] 한 구체예에 있어서, 당뇨병은 타입 I 진성 당뇨병이다.

[1150] 다른 구체예에 있어서, 당뇨병은 타입 II 진성 당뇨병이다.

[1151] 5.6.7 **동물의 대사 속도를 감소시키는 방법**

[1152] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 퓨린 유도체 동물의 대사 속도를 늦추는 데 효과가 있는 유효량의 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여 동물의 대사 속도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[1153] 동물의 대사 속도를 감소하는 것은 심장 수술시에 동물의 심장 속도를 늦추는 데; 수술, 특히 심장 수술 또는 뇌 수술시에 동물의 조직을 보호하는 데; 동물에서 뇌손상에 의해 유발된 두개(頭蓋) 고혈압을 감소하는데; 또는 동물에서 동면을 감소시키는데 유용하다.

[1154] 따라서, 본 발명은 심장 수술시에 동물의 심장 속도를 늦추는 방법; 수술, 특히 심장 수술 또는 뇌수술로 인한 손상으로부터 동물의 조직을 보호하는 방법; 동물에서 뇌 손상이 유발하는 두개 내의 고혈압을 감소하는 방법; 또는 동물에서 동면을 유발하는 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 퓨린 유도체를 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1155] 동물의 대사 속도를 감소하는 것은 또한 동물의 산소 소비 속도를 감소하는 데에 유용하다. 따라서, 본 발명은 동물의 산소 소비 속도를 감소시키는 방법을 제공하는 데, 이 방법은 동물의 산소 소비 속도를 감소시키는 데 효과가 있는 퓨린 유도체의 양을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함한다. 동물의 산소 공급은 다음의 원인에 의해 일어난다: (i)심장 수술, 뇌 수술, 조직 이식, 혈관 공급의 기계적 차단, 또는 혈관 협착증과 같은 의료적 절차; (ii) 장애 또는 의료적 질병 상태, 예를 들면 허혈증, 호흡 장애, 호흡 부전, 폐 장애, 빈혈, 초과민반응 쇼크(초과민 반응 쇼크), 유행성 출혈 쇼크, 탈수, 구획 증후군, 혈관내 혈전, 패혈증 쇼크, 낭성섬유증, 폐암, 스트로크, 화상, 또는 내부 출혈; (iii) 익사, 하나 또는 그 이상의 사지에 대한 분쇄 손상, 목맴, 또는 질식과 같은 손상; (iv) 천식, 종양, 폐 손상 또는 기관(氣管) 손상으로 인해 손상된 기도; (v) 하나 또는 그 이상의 혈관의 외부적 압착; 또는 (vi) 하나 또는 그 이상의 혈관의 내재적인 차단. 동물의 산소 소비 속도를 감소하는 것은 세포, 조직, 또는 유기계에 대해 부적합한 산소를 공급함으로 인해 일어나는 조직 손상 또는 스트로크를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[1156] 한 구체예에 있어서, 동물의 산소 소비 속도의 감소는 손상된 동물에서 비상 소생력을 증가시킨다.

[1157] 다른 구체예에 있어서, 동물의 산소 소비 속도는 심장 수술을 받기 전 또는 심장 수술을 받는 중에 감소된다. 특정 구체예에 있어서, 동물은 소아성 심장 수술을 경험한 사람 어린이이다.

[1158] 다른 구체예에 있어서, 동물의 산소 소비 속도의 감소는 동물에서 호흡 부전이 치료된다.

[1159] 한 구체예에 있어서, 동물의 산소 소비 속도의 감소는 호흡 및 환기가 인공 호흡기에 의해 수행되는 동물에서의 조직 대사를 돕는다. 특정 구체예에 있어서, 호흡 및 환기가 인공 호흡기에 의해 수행되는 동물은 노인의학적

면에서 인간이다. 다른 특정 구체예에 있어서, 인공 호흡기에 의해 호흡 및 환기를 수행하는 동물은 조숙한 인간 유아이다.

[1160] 한 구체예에 있어서, 조직은 유효량의 퓨린 유도체를 함유하는 조성물 중에서 생체 외 상태로 저장될 수 있다. 이 조성물은 조직을 환자에게 이식하기 전 조직 기증자로부터 제거한 후에 조직의 생존 능력을 보존하는 데 유용하다. 한 구체예에 있어서, 조직 기증자와 환자는 동일하다.

[1161] 다른 구체예에 있어서, 조직의 이식 수술 동안에 또는 이식 수술을 하기 전에 동물의 산소 소비 속도를 감소시키기 위해 조직 이식을 기다리는 동물에게 유효량의 퓨린 유도체를 투여할 수 있다.

[1162] 동물의 대사 속도를 감소시키는 것은 동물의 심부 체온을 감소시키는 데 또한 유용하다. 따라서, 본 발명은 동물의 심부 체온을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 동물의 심부 체온을 감소시키는 데 효과적인 퓨린 유도체의 양을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1163] 한 구체예에 있어서, 동물의 심부 체온은 감소 되어 약 4 ℃ 내지 약 34 ℃로 된다. 특정 구체예에 있어서, 동물의 심부 체온은 약 34 ℃로, 약 30 ℃로, 약 25 ℃로, 약 20 ℃로, 약 15 ℃로; 약 10 ℃로, 또는 약 4 ℃로 된다.

[1164] 특정 구체예에 있어서, 동물의 심부 체온은 치료성 저온 체온증을 유발한다.

[1165] 5.6.8 **비만의 치료 또는 예방**

[1166] 비만은 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있다.

[1167] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있는 비만의 타입으로는, 국한하는 것은 아니지만, 남성형 비만(android obesity), 여성형 비만(gynoid obesity), 비정상 비만, 나이-관련 비만(age-related obesity), 다이어트가 유도한 비만, 지방-유도 비만, 시상 하부 비만, 병적 비만, 유전성 비만(multigenic obesity), 및 내장 비만을 포함한다.

[1168] 한 구체예에 있어서, 비만은 남성형 비만이다.

[1169] 5.6.9 **소모병의 치료 또는 예방**

[1170] 한 구체예에 있어서, 본 발명은 소모병을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 퓨린 유도체의 유효량을 이것이 필요한 동물에게 투여하는 것을 포함하여, 소모병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[1171] 유효량의 퓨린 유도체를 투여하여 치료 또는 예방될 수 있는 소모병의 타입은, 국한하는 것은 아니지만, 만성 소모병, 암 소모 증후군, 및 AIDS 소모 증후군을 포함한다.

[1172] [실시예]

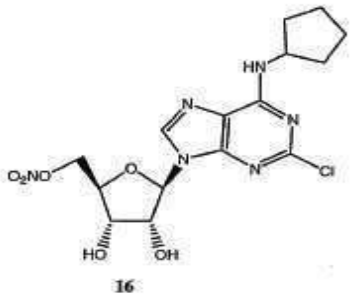
[1173] 6. **실시예**

[1174] **재료**:[^{3}H]NECA는 Du Pont NEN(Dreieich, Germany 소재)에서 구입하였다. 다른 표지 되지 않은 아데노신 수용체 아고니스트 및 안타고니스트는 RBI(Natick, Massachusetts 소재)에서 얻었다. 96-웰 마이크로플레이트 여과 시스템(MultiScreen MAFC)은 Millipore(Eschboren, Germany)에서 얻었다. 페니실린(100 U/mL), 스트렙토마이신(100 ㎍/mL), L-글루타민 및 G-418은 Gibco-Life Technologies(Eggenstein, Germany)에서 얻었다. 기타 재료들은 문헌[Klotz 등에 의한 *J.Biol. Chem.* 260:14659-14664, 1985; Lohse 등에 의한 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 336:204-210, 1987; 및 Klotz 등에 의한 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357:1-9, 1998]에서 얻었다.

[1175] **일반적인 방법**: 프로톤 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 Varian 300 MHz 분광계를 사용하여 얻었으며, 화학적 이동은 ppm 단위로 기록하였다. 화합물은 NMR 및 질량 스펙트럼 (MS) 데이터를 근거로 규명하였다. 6-클로로아데노신 및 2',3',5'-트리아세톡시-2,6-디클로로아데노신은 TRC(Ontario, Canada)에서 얻었다. 2',3'-이소프로필아데노신 및 2-클로로아데노신은 ACROS (Organic, USA)에서 구입하였다.

[1176] 6.1 **실시예 1**

[1177] **화합물 16의 합성**



16

[1178]

[1179] **2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신:** 2',3',5'-트리아세톡시-2,6-디클로로아데노신 (1.5 g) 및 시클로펜틸아민(8 eq.)을 에탄올(50 eq.)로 희석한 후 생성된 용액을 약 15시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각한 후 진공 중에서 농축 건조하여 조 잔사를 얻었다. 얻은 조 잔사를 에틸 아세테이트와 물의 혼합물로 세척한 후 분리된 깔대기로 옮겼다. 유기층을 분리하고, 황산 마그네슘 상에 건조한 후 진공 중에서 농축하여 조 잔사를 얻었다. 이를 실리카 상에 섬광 칼럼 크로마토그래프를 이용하여 정제하면(용출제로서 8% MeOH-디클로로메탄을 사용함) 2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신(0.948 g)이 생성되었다. MS m/z 370.32 $[M + H]^+$.

[1180] **2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신:** 2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신(900 mg, 전 단계에서 제조한 것) 및 2,2-디메톡시프로판(10 eq.)을 아세톤(15 mL)으로 희석하고 생성된 용액에 D-캄포설폰산(1 eq)을 첨가하고, 생성 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 포화된 수성 $NaHCO_3$ 및 에틸 아세테이트의 혼합물로 희석하고, 이를 분리된 깔대기로 옮겼다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨상에 건조하고, 진공 중에서 건조하여 조 잔사를 제공하였다. 이를 실리카겔 상의 섬광 칼럼 크로마토그래피(용출제로서 5% MeOH-디클로로메탄을 사용함)를 이용하여 정제하면 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신(0.905g)이 생성되었다. ^1H NMR ($CDCl_3$,300MHz): δ 1.36 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.66 - 2.16 (m, 9H), 3.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 2H), 5.81 (bs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

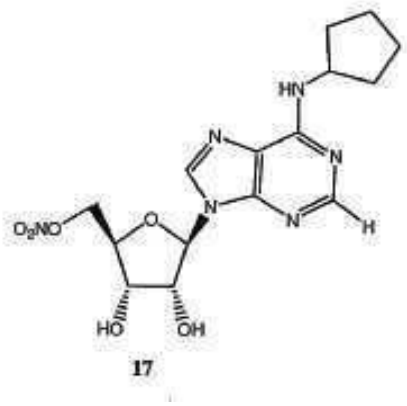
[1181] **2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로아데노신-5'-니트레이트:** 질산 용액(2.0 mL, 60%)을 아세트 안하이드라이드 (16.0 mL)에 -10℃ 내지 10℃의 온도로 30분간 서서히 첨가하고(아세토니트릴-CO_2 냉각조를 사용함), 반응 혼합물을 10분간 -10℃ 내지 10℃의 온도에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 -30℃로 냉각하고, 아세트 안하이드라이드(8.0 mL)중의 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신 용액 (655 mg, 0.0016 mol, 전 단계에서 제조된 것)에 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 생성된 반응물을 -5℃의 온도로 가온하고 TLC (용매 5% MeOH-CH_2Cl_2 또는 70% EtOAc-헥산)를 사용하여 모니터하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (75 mL 물 중의 300 당량) 및 에틸 아세테이트 (60 mL)의 냉각 혼합물 중에 서서히 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 유기층들을 물로 세척하고, 황상 나트륨상에 건조한 후 진공중에서 농축하여 조 잔사를 얻었다. 조 잔사는 섬광 크로마토그래피 칼럼(용출제로서 5% 메탄올-디클로로메탄을 사용함)을 이용하여 정제하면 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신-5'-니트레이트(0.435g)가 제공되었다. ^1H NMR ($CDCl_3$,300 MHz): δ 1.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 2.13 (m, 9H), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 4.71- 4.83 (m, 2H), 5.14 - 5.17 (m, 1H), 5.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H). MS m/z 455.44 $[M + H]^+$.

[1182] **화합물 16:** 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N^6-시클로펜틸아데노신-5'-니트레이트(0.435 g, 전 단계에서 제조한 것)를 TFA (20 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하고, 생성된 용액을 30분간 교반하였다. 생성된 반응 혼합물은 진공 농축하고 생성된 잔사를 물 (10 mL)로 희석한 후, 생성 용액을 진공 중에 농축하였다. 얻은 조 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 후, 분리된 깔대기로 옮긴 다음, 포화 중탄산 나트륨으로 세척하고, 다음에 황산 마그네슘 상

에 건조하고, 이어서 진공 농축하였다. 조 잔사를 실리카겔 상의 섬광 칼럼 크로마토그래피(용출제로서 10% 메탄올-디클로로메탄을 사용함)를 이용하여 정제하면 화합물 **16** (0.250 g)이 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ 1.52 - 1.95 (m, 9H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 4.55 - 4.58 (m, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 2H), 5.50 (bs, 1H), 5.61 (bs, 1H), 5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (bs, 2H), MS m/z 414.85 $[M + H]^+$.

[1183] 6.2 실시예 2

[1184] **화합물 17의 합성**



17

[1185]

[1186] **N^6-시클로펜틸아데노신:** 에탄올 (50 eq.)중의 6-클로로아데노신 (43 g) 및 시클로펜틸아민 (5 eq.) 용액을 환류하에 3 시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 생성 반응 혼합물을 진공 중에 농축하고 생성된 잔사를 물 (400 ml) 및 에틸 아세테이트(400 ml)로 희석하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 400 ml)중에서 추출하였다. 혼합된 유기층들을 물(2 x 200ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 진공 농축하면 고체가 형성되는데, 이 고체를 MeOH (400 mL)중에 현탁하고, 여과한 다음 건조하면 N^6-시클로펜틸아데노신(43.8 g)이 생성되었다.

[1187] **2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신:** N^6-시클로펜틸아데노신(43 g)을 아세톤(75 eq.)으로 희석하고, 생성된 용액에 2,2-디메톡시프로판(5 eq.)을 첨가하고, 이어서 D-캄포설폰산(1 eq)을 첨가하고, 생성 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성 반응 혼합물을 진공 중에서 농축하고, 생성된 잔사를 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 농축 수성 $NaHCO_3$를 사용하여 pH 7.0으로 중화하였다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨 상에 건조하고, 진공 중에서 농축하고 진공하에 건조하면 고체가 생성되는데, 이를 헥산(250 mL) 중에 현탁 하고, 진공 중에서 건조하면 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸 아데노신(43 g)이 생성되었다.

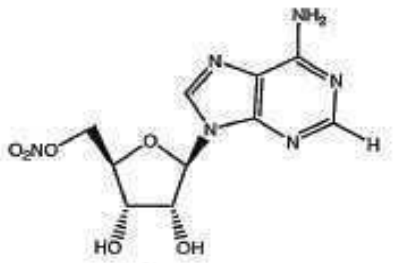
[1188] **2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신-5'-니트레이트:** 질산 용액(5 eq. 63%)을 아세트 안하이드라이드(22 eq.)에 -10℃에서 4시간 동안 서서히 첨가하고(냉각을 위해서 아세토니트릴-CO_2 사용), 반응 혼합물을 10분간 -5℃ 내지 5℃의 온도에서 방치하였다. 이어서 생성 용액을 -20℃로 냉각하고, 아세트 안하이드라이드(37 mL, 8 eq.)중의 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신 (18.250 gm, 0.048 mol, 전 단계에서 제조된 것) 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 반응물을 -15℃ 내지 5℃의 온도하에서 1 시간 동안 교반하고, 이 생성 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ (800 mL 물 중의 168 gm) 및 에틸 아세테이트 (350 mL)의 얼음 냉각 용액내로 서서히 붓고, 생성 용액을 5 분간 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(350mL)로 추출하였다. 혼합 유기층들을 물로 세척하고, 황산 나트륨상에 건조한 후 진공 중에서 농축하고, 실리카겔상에 섬광 크로마토그래피 칼럼(용출제로서 70% 에틸 아세테이트-헥산을 사용함)을 이용하여 정제하면 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신-5'-니트레이트(14.9g)가 생성되었다.

[1189] **화합물 17:** 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신-5'-니트레이트 (4.8 g)를 TFA (20 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물로 희석한 다음 생성된 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 농축하고, 이어서 생성된 잔사를 물 (10 mL)로 희석한 후 진공 농축하였다. 생성된 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산 나트륨으로 세척한 후, 유기층을 황산 나트륨 상에 건조하고, 진공 농축하면 백색 고체인 잔사

가 얻어지는데, 이를 진공 건조한 다음에 냉각 에탄올로부터 재결정하면 화합물 **17** (3.1 gm)이 생성되었다. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1.49 - 1.58 (m, 4H), 1.66 -1.72 (m, 2H), 1.89 -1.94 (m, 2H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.65 - 4.87 (m, 3H), 5.5 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H); MS (ES$^+$): m/z 381.35 (M+ 1); $C_{15}H_{20}N_6O_6$ 분석, 계산치: C, 47.37; H, 5.30; N, 22.10; 실측치: C, 47.49; H, 5.12, N, 21.96.

[1190] 6.3 실시예 3

[1191] **화합물 18의 합성**



18

[1192]

[1193] **2',3'-이소프로필리덴-아데노신:** 아세톤 (75 eq.)중의 아데노신 (43 g) 및 2,2-디메톡시프로판(5 eq.) 용액을 D-캄포설폰산(1 eq)으로 처리하고, 생성 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축한 다음에, 포화 수성 $NaHCO_3$ (250 mL) 및 에틸 아세테이트 (250 mL)의 혼합물로 희석하였다. 생성 용액을 분리 깔때기로 옮긴 다음에, 유기층을 분리하고 이를 황산 나트륨에 건조한 후 진공 농축하여 고체 잔사를 얻었다. 고체 잔사를 헥산 중에 현탁하고, 여과한 후, 헥산으로 세척한 다음에 건조하여 2',3'-이소프로필리덴-아데노신(43 g)을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,300 MHz): δ 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 2H), 5.49 - 5.52 (m, 1H), 5.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.33 (s, 1H). MS m/z 347.11 [M + H]$^+$.

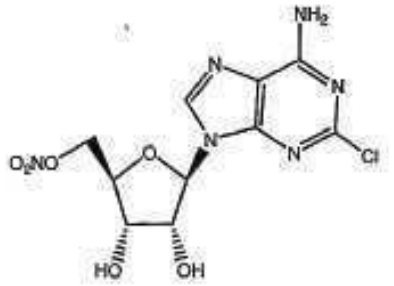
[1194] **2',3'-이소프로필리덴-아데노신-5'-니트레이트:** 질산 (19.8 mL, 60%) 용액을 30분간 아세트 안하이드라이드(100 mL)에 -10℃ 내지 10 ℃의 온도를 유지하면서 서서히 붓고 (아세토니트릴-CO_2 냉각조를 사용함), 반응 혼합물을 - 10 ℃ 내지 10 ℃에서 10분간 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -30 ℃ 로 냉각하고, 아세트 안하이드라이드(49.3 mL) 중의 2',3'-이소프로필리덴-아데노신 (5.945 g, 전단계에서 제조된 것) 용액을 서서히 첨가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 생성 반응물을 -5 ℃로 가온하고, TLC (용매 5% MeOH-CH_2C1_2 또는 70% EtOAc-헥산을 사용함)를 이용하여 모니터하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (500 mL 물 중에서 300 eg.) 및 에틸 아세테이트 (250 mL)의 얼음 냉각 혼합물내로 서서히 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 혼합된 유기층들을 물로 세척하고, 황산 나트륨상에 건조하여 진공 농축하면 조 잔사가 제공되었다. 조 잔사를 섬광 칼럼 크로마토그래피 (용출제로서 5% 메탄올-디클로로메탄을 사용함)를 이용하여 정제하면 2',3'-이소프로필리덴-아데노신-5'-니트레이트(4.850 g)가 생성되었다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,300MHz): δ 1.31 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.53 -1.96 (m, 9H), 4.41- 4.43 (m, 1H), 4.68 - 4.74 (m, 1H), 4.80 - 4.86 (m, 1H), 5.14 - 5.16 (m, 1H), 5.41 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).MS m/z 421.09 [M + H]$^+$.

[1195] **화합물 18:** 2',3'-이소프로필리덴-아데노신-5'-니트레이트 (4.8 g, 전단계에서 제조된 것)을 4:1의 TFA (20 mL): 물 (5 mL)의 혼합물로 희석하고, 생성된 용액을 실온에서 30 분간 교반하였다. 생성 반응 혼합물을 진공 농축한 다음에, 생성 잔사를 물 (10 mL)로 희석하고 진공 농축하면 잔사가 제공되었는데, 이를 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 생성 용액을 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척한 후, 황산 나트륨상에서 건조하고, 이를 진공 농축하면 백색 고체인 잔사가 제공되었다. 이 잔사를 추가로 진공 건조한 후 에탄올로부터 재결정하

면 화합물 **18** (3.1 g)이 생성되었다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,300 MHz): δ 1.53 - 1.96 (m, 9H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 1H), 4.65 - 4.70 (m, 1H), 4.74 - 4.87 (m, 1H), 5.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). MS m/z 381.04 $[M + H]^+$.

[1196] 6.4 실시예 4

[1197] **화합물 19의 합성**



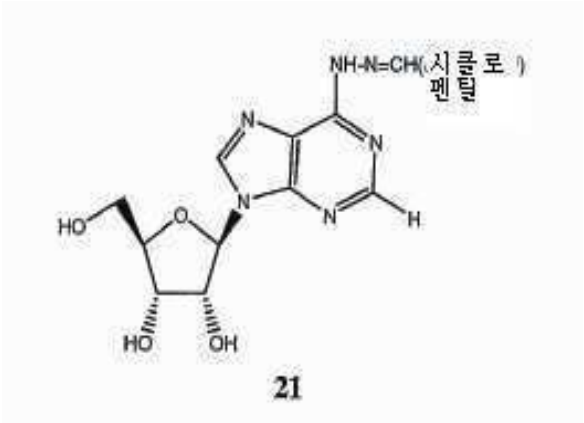
19

[1198]

[1199] 실시예 3 에 기술된 방법을 사용하고, 1 단계에서 아데노신 대신에 상업적으로 시판되는 2-클로로아데노신을 사용하면, 화합물 **19** 가 제조되었다.

[1200] 6.5 실시예 5

[1201] **화합물 20의 합성**



21

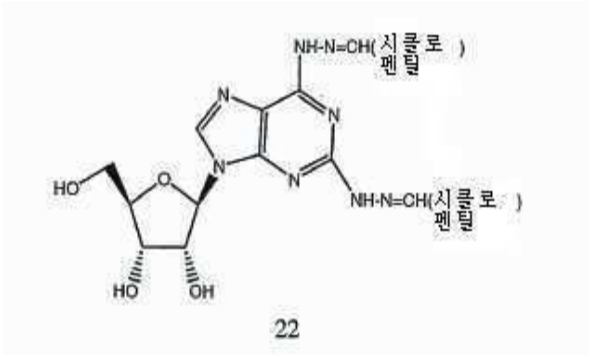
[1202]

[1203] **N^6-히드라지노아데노신:** MeOH(10 mL)중의 6-클로로아데노신 (1 g, 3.5 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (5 mL)의 혼합물을 50 ℃ 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 다음에 진공 농축하여 조 잔사를 얻었다. 얻은 조 잔사를 MeOH 및 (10 mL)에 현탁하고 실온에서 교반하였다. 서스펜션으로부터 분리해 낸 고체 생성물을 여과하고, MeOH로 세척한 다음에 진공 건조하면 N^6-히드라지노아데노신(970 mg)이 생성되었는데, 이를 더 이상 정제 없이 사용하였다.

[1204] **화합물 21:** 메탄올 (5 mL) 중의 N^6-히드라지노아데노신 (50 mg, 전단계에서 제조된 것) 및 시클로펜탄알데하이드(0.26 mmol) 서스펜션을 환류하에 15 분간 가열한 다음에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이어서 진공 농축하여 조 잔사를 얻었다. 이를 실리카겔 섬광 크로마토그래피(용출제로서 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용함)를 이용하여 정제하면 화합물 **21** (52 mg)이 생성되었다. MS m/z 363.11 $[M + H]^+$.

[1205] 6.6 실시예 6

[1206] **화합물 22의 합성**



22

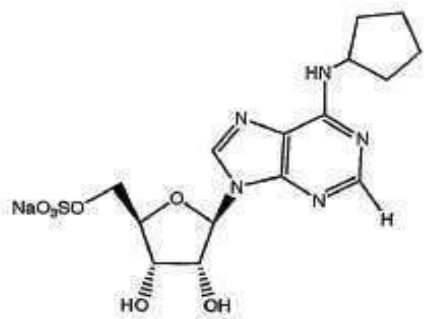
[1207]

[1208] **2,6-디히드라지노아데노신:** MeOH (5 mL) 중의 2,6-클로로-2',3'5'-트리아세틸아데노신(0.150 gm, 0.33 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (2 mL) 혼합물을 약 8 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음에, 진공 농축하고, 생성 잔사를 MeOH (5 mL)에 현탁하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 서스펜션으로부터 분리해 낸 고체 생성물을 여과하고, MeOH 로 세척한 다음에 진공 건조하여 2,6-디히드라지노아데노신(65mg)을 생성하였는데, 이것을 더 이상의 정제 없이 사용하였다.

[1209] **화합물 22:** 메탄올 (5 mL) 중의 2,6-디히드라지노아데노신 (60 mg, 전단계에서 제조된 것) 및 시클로펜탄알데하이드 (0.1 mL) 혼합물을 환류하에 15 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 농축하면 조 잔사가 생성되는데, 이를 실리카겔 섬광 크로마토그래피(용출제 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용함)를 이용하여 정제하면 화합물 **22** (48 mg)가 제공되었다. MS m/z 473.25 $[M + H]^+$.

[1210] 6.7 실시예 7

[1211] **화합물 23의 합성 (나트륨 염)**



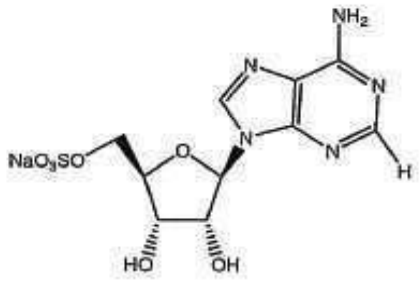
23 (나트륨염)

[1212]

[1213] DMF(17 mL)중의 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신(1 g, 0.0026 mol, 실시예 1에서 상술한 바와 같이 제조함) 및 황 트리옥사이드-피리딘 복합체(0.0039 mol) 혼합물을 실온에서 약 18 시간 동안 교반하였다. DMF를 진공 중에 제거하고, 생성된 잔사를 진공 건조하였다. 건조된 잔사를 물 (25 mL)로 희석하고, NaOH(1N)를 사용하여 pH 7.0로 중화한 후 진공 농축하면 조 잔사가 제공되는데, 이를 TFA (물 중의 80% 용액, 50 mL) 용액으로 희석하였다. 생성 용액을 25 ℃에서 30 분간 교반하고, 반응 혼합물을 진공 농축하면 조 잔사가 제공되는데, 이를 물 (10 mL)로 희석한 다음에 진공 농축하였다. 얻은 조 화합물을 아세톤-물로 부터 재결정하면 화합물 **23** (나트륨 염) (805 mg)이 제공되었다. ^{1}HMNR (DMSO-d_6,300 MHz): 1.53 -1.96 (m, 9H), 3.78 - 4.10 (m, 4H), 4.43 - 4.54 (m, 2H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). MS m/z 416.20 $[M + H]^+$.

[1214] 6.8 실시예 8

[1215] **화합물 24의 합성 (나트륨 염)**



24 (나트륨염)

[1216]

[1217] 실시예 8 에 제시된 방법을 사용하고, 2',3'-이소프로필리덴-N^6-시클로펜틸아데노신 대신에 2',3'-이소프로필리덴-아데노신(실시예 3에서 상술한 바와 같이 제조함)을 사용하면 화합물 **24** (나트륨 염)가 제조되었다. ^{1}HMNR (DMSO-d_6, 300 MHz): 3.83 - 3.99 (m, 2H), 4.10 - 4.14 (m, 2H), 4.50 - 4.54 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.50 (bs, 2H). MS m/z 348.05 $[M + H]^+$.

[1218] 6.9 **실시예 9**

[1219] **세포 배양물 및 멤브레인 제조**

[1220] 인간 아데노신 A_1 수용체로 안정하게 형질감염된 CHO 세포를 둘베코의 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagles Medium)에서 37℃하에 5% CO_2/95% 공기 중에서 배양하였는데, 여기서 배지는 뉴클레오시드는 함유하지 않았지만 10% 송아지 태 혈청, 페니실린 (100 U/mL), 스트렙토마이신 (100 g/mL), L-글루타민 (2 mM) 및 제네티신(G-418, 0.2, mg/mL; A2B, 0.5 mg/mL)을 함유하는 영양 혼합물 F12(DMEM/F12)로 이루어졌다. 이 다음에, 세포들을 주(週) 단위로 1: 5 내지 1:20의 비로 2회 또는 3회로 나누었다.

[1221] 방사 리간드 결합 실험에 대한 멤브레인은 새로운 세포 또는 동결된 세포로부터 제조되었는데, 이에 대해서는 Klotz 등에 의한 *Naunyn-Schmiedeberg'sArch. Pharmacol.*, 357: 1-9 (1998)에 개시되어 있다. 다음에, 세포 서스팬션을 얼음 냉각의 저장성 버퍼 (5 mM 트리스/HCI, 2 mM EDTA, pH 7.4)에 넣어서 균질화하고, 얻은 균질물에 대해서 10 분간 (4 ℃) 1,000 g 하에 스피닝을 수행하였다. 이어서, 멤브레인을 상청액으로 부터 30분간 100,000 g 하에서 침강시킨 후에 50 mM 트리스/HCl 버퍼 pH 7.4(A_3 아데노신 수용체: 50 mM 트리스/HC1, 10 mM gCl_2, 1 mM EDTA, pH 8.25)중에 재현탁하고, 이를 1-3 mg/mL의 단백질 농도로 액체 질소 중에 동결한 후 -80℃에서 저장하였다.

[1222] 6.10 **실시예 10**

[1223] **아데노신 수용체 결합 연구**

[1224] 아데노신 A_1 수용체에 대해서 선택된 퓨린 유도체의 친화도는 Ki(nM)으로 표시하였으며, 이는 인간 재조합 A_1 아데노신 수용체로 안정하게 형질감염시킨 CHO 세포 중에 특이적인 [^{3}H] 2-클로로-N^6-시클로펜틸 아데노신의 결합이 이루어지는 것을 측정함으로써 결정되었다.

[1225] A_1 수용체 결합을 규명하기 위해서 A_1 선택성 아고니스트 2-클로로-N^6-[^{3}H]시클로펜틸아데노신([^{3}H]CCPA, 1nM)을 사용하는 96-웰 마이크로플레이트중의 경쟁 실험을 통해서 표지 되지 않은 화합물의 분해 상수(Ki-값)를 결정하였다. 100 ㎛M R-PIA 및 1 mM 테오필린, 각각의 존재하에 비특이적인 결합을 측정하였다. 이에 대해서는 Klotz 등에 의한 *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357:1-9, 1998를 참조하라. 모든 결합 데이터는 프로그램 SCTFIT (De Lean 등에 의한 *Mol. Pharm.* 1982, 21: 5-16)을 사용하는 비선형 커브 피팅으로 계산하였다.

[1226] 결과가 하기 표 1에 제시되어 있는데, 여기서 구체적인 퓨린 유도체들인 화합물 **16, 17, 18, 19, 23** (나트륨 염), 및 **25** 들은 아데노신 A_1 수용체에 대해서 선택성을 갖는 결과 이것이 질병 상태를 치료하는데, 동물의 대사 속도를 늦추는데 또는 심장 마비 중에 심장 근육 손상으로부터 동물의 심장을 보호하는 데 유용하게 사용됨

을 나타낸다.

[1227] [표 1]

[1228] 인간 A_1, A_{2A} 및 A_3 아데노신 수용체에 대한 예시적 퓨린 유도체들의 친화도

화합물	$Ki(A_1)^a$ (nM)	$Ki(A_{2A})^b$ (nM)	$Ki(A_3)^c$ (nM)
CCPA	0.83 (0.55-1.25)	2,270 (1,950-2,660)	42.3 (32.1-55.8)
16	2.63 (2.04-3.38)	4,190 (2,440-7,200)	513 (367-715)
17	0.97 (0.80-1.17)	4,692 (2,300-9,560)	704 (400-1,240)
18	5.79 (4.73-7.10)	951 (530-1,708)	216 (132-350)
19	7 (5.14-9.23)	10,000 (5,790-15,760)	900 (445-1,890)
23	4.05 (3.54-4.63)	9,113 (5,510-15,100)	1,020 (470-2,220)
나트륨염			
25	10.6 (6.77-16.70)	> 100,000	2020 (837-4870)

[1229]

[1230] [a]인간 재조합 A_1 아데노신 수용체로 안정하게 형질 감염된 CHO 세포에 대한특이적 [^{3}H] CCPA 결합의 형성은 *Ki* (nM)로 나타내었다. [b] 인간 재조합 A_{2A} 아데노신 수용체로 안정하게 형질 감염된 CHO 세포에 대한 특이적 [^{3}H]NECA 결합의 형성은 *Ki* (nM)로 나타내었다. [c] 인간 재조합 A_3 아데노신 수용체로 안정하게 형질 감염된 HEK 세포에 대한 특이적 [^{3}H]NECA 결합의 형성은 *Ki* (nM)로 나타내었다. 모든 데이터는 기하학적인 값으로서 (괄호)를 사용하여 95% 콘피던스 간격으로 제시되었다.

[1231] 6.11 실시예 11

[1232] **패혈증 쇼크에 대한 화합물 17의 효과**

[1233] 수컷 Balb/c 마우스들(6-8 주령)을 리포폴리사카라이드-유발 시토킨 생성 및 생존율에 대한 연구에 사용하였다. 시토킨을 생산하기 위해서, 화합물 **17** (0.03 mg/kg)을 30분간 경구로 투여하여 치료한 다음에 마우스들을 90분간 리포폴리사카라이드(1 mg/kg i.p.)를 투여하고, 이후에 혈액을 채취하고 혈청을 얻어 분석하였다. 혈청을 1:5로 희석하고, 종 특이적 ELISA 키트(R & D 시스템)를 사용하여 시토킨을 분석함으로써 시토킨 MIP-1α 및 시토킨 TNF-α 레벨(이들은 pg/mL로 표시된다)을 측정하였다. 생존율을 연구하기 위해서, 마우스들을 화합물 **17** (경구 투여 0.03 mg/kg)로 30분간 치료하고, 리포폴리사카라이드 (55 mg/kg i. p.)를 투여하였다. 마우스들의 생존도는 72 시간에 걸쳐 측정하되, 각 시점에서 마우스들의 생존율로 표시하였다. 화합물 **17**의 0.03 mg/kg의 경구 투여는 의식을 잃지 않은 마우스의 리포폴리사카라이드 (60 mg/kg)가 유발한 치사율을 늦추었다. N=그룹당 12-14.

[1234] 도 1은 Balb/c 마우스 모델에서 0.03 mg/kg의 용량으로 경구 투여된 화합물 **17** 이 리포폴리사카라이드-유도 혈장 TNF-α 및 MIP-1[알파]의 생산을 감소시켰음을 나타낸다.

[1235] 도 2는 Balb/c 마우스 모델에서 0.03 mg/kg의 용량으로 경구 투여된 화합물 **17** 이 리포폴리사카라이드-유도의 치사율을 낮추었음을 나타낸다.

[1236] 상기 실시예는 구체적인 퓨린 유도체, 즉 화합물 **17** 이 마우스에서 TNF-α 및 MIP-1[알파]의 리포폴리사카라이드-유도 혈장 레벨을 감소시켰을 뿐 아니라 리포사카라이드-유도의 치사율 또한 감소시켰음을 나타낸다.

[1237] 따라서, 화합물 **17**은 패혈증 쇼크를 치료하는 데 유용하게 사용된다.

[1238] 6.12 실시예 12

[1239] **화합물 17의 항-부정맥 효과**

[1240] *심장 관류*

[1241] 나트륨 헤파린(1,000 U/kg i. p.)을 사용하여 수컷 스프라그-도레이(Sprague-Dawley) 래트(체중이 250 내지 300 g 임)에게 헤파린을 투여하고, 10 분 후에 나트륨 펜토바르비탈 (40 mg/kg)을 복막내 투여하여 마취시켰다. 동물이 일단 마취되면, 흉부를 개방하고, 심장을 재빨리 꺼낸 다음에 NaCl (118 mmol/리터), KCl (4.75 mmol/리터), KH_2PO_4 (1.18 mmol/리터), $MgSO_4$ (1.18mmol/리터), $CaCl_2$.(2.5 mmol/리터), $NaHCO_3$ (25 mmol/리터), 및 글루코스(11 mmol/리터)로 이루어진 크렙스-링거(Krebs-Ringer) 버퍼를 사용하여 오름 대동맥 내로 관류시켰다. 95% O_2 및 5% CO_2의 혼합물은 37℃에서 관류액 중에서 기포를 형성하였다. 초기에 심장을 70 mm Hg의 일정한 압력으로 관류하였다. 일정한 압력의 관류 과정을 수행한 지 약 10 분 후에, 마이크로튜브 펌프를 사용하여 일정한 흐름의 관류 과정으로 전환시켰다. 관류압은 흐름 속도를 조정함으로써 고정 관류 압력과 동일한 레벨로 유지하였다. 유속을 일단 측정한 후에, 이것을 실험 내내 유지하였다. 자극 분리 유닛(ADInstruments Ltd, 호주)에서 전달되는, 5 Hz 속도 및 2-밀리초 동안 지속되어 확장기 한계치가 2배 되는 속도하에 직각 맥박으로 자극시켰다.

[1242] *허혈증이 유발하는 부정맥에 대한 화합물 17의 효과*

[1243] 상술한 바와 같이 래트의 심장을 더 이상의 변형 없이 70 mmHg의 고정 압력으로 관류처리 하였다. 두 개의 전극을 오른쪽 부속 기관과 기관 끝의 표면에 놓아 양극성 심장 외막 전기 심전도(ECG)를 기록하였다. 스텐레스 스틸 삽입관을 중성 전극으로 사용하였다. ECG 및 심장 속도를 계속해서 모니터하고, 메킨토쉬 컴퓨터가 연결된 파워랩 데이터 애퀴지션 시스템(PowerLab data acquisition system, ADInstruments Ltd, 호주)을 사용하여 데이터를 기록하고, 챠트 3을 사용하여 분석하였다. 20-분간 평형화시키고, 좌측 전방 내림 (LAD) 심장 동맥을 연결시켜 허혈증 부위를 유발하고, 이 연결부를 봉합시킨 지 30분 후에 풀었다. 화합물 **17** 을 관류내 액체에 10분간 적용하고 LAD 결합을 수행하면 이 화합물은 LAD 결합시에 존재하였다. 이 모델에서 10, 30 및 100 pM의 농도로 화합물 **17** 을 테스트하였다. 심실성 빈맥(VT)의 발생은 치료되지 않은 심장 대조군(12/12)에서나 치료된 심장 (20/22)에서나 동일하게 나타났다. 심실 세동(VF)의 발생은 치료되지 않은 심장에서 58% (7/12)였고, 치료된 심장에서 9% (2/22)였다. TVT 및 VF의 총 지속 시간은 30 및 100 pM의 농도에서 화합물 **17** 에 의해 상당히 짧아졌다.

[1244] 도 3은 화합물 **17** 이 치료되지 않은 대조군에 비해서 분리되어 관류된 래트 심장의 경우가 허혈증이 유발하는 부정맥을 감소시킨다는 것을 보여준다.

[1245] 상술한 실시예는 구체적인 퓨린 유도체 화합물 **17** 이 심실 세동의 발생을 감소시키므로, 따라서 심장 부정맥을 치료하는 데 유용하게 사용될 수 있음을 나타낸다.

[1246] 6.13 실시예 13

[1247] **전체적인 허혈증/재관류 후의 기능 회복에 대한 화합물 17의 효과**

[1248] *허혈증/재관류 후의 기능 회복에 대한 화합물 17의 효과*

[1249] 6.12.1에서 상술한 절차를 사용하여 고정 압력 70 mm Hg하에서 래트 심장을 초기에 관류처리 하였다. 안정화 조치를 20분간 수행한 후에, 흐름이 없는 허혈증을 심장으로 하여금 30분 겪게 하고, 40 분간 재관류 처리를 하였다. 치료된 심장의 경우, 화합물 **17** 을 10 분간 주입한 후 허혈증이 유발되었다. 화합물 **17** 은 허혈증이 일어난 지 30 분 후 그리고 40 분의 재관류 후에 1nM의 농도로 $+dp/dt_{max}$를 크게 향상시켰다. 그러므로, A_1 아고니스트 화합물은 세동을 감소시키는 데 효과가 있었을 뿐 아니라 관류된 심장의 심장 근육허혈증-재관류 모델에서 심장 근육 수축율 (dp/dt)을 개선시켰다. 이 관찰은 허혈증 및 재관류의 다양한 모델에서 A_1 아고니즘의 심장 보호 효과를 나타낸 데이터와 일치하며(예를 들면, Roscoe 등에 의한 2000; Jacobson 등에 의한 2000; Lee 등에 의한 2003), 실험관내 A_1 아고니스트의 심장 보호 효과(Goldenberg 등에 의한 2003) 및 생체내 A_1 아고니스트의 심장 보호 효과(Baxter 등에 의한 2001; Donato 등에 의한 2003; Kopecky 등에 의한 2003; Kehl 등에 의한 2003; Arora 등에 의한 2003; Regan 등에 의한 2003; Yang 등에 의한 2003)를 나타낸 데이터와도 일치한다.

[1250] 30 분의 허혈증 및 40분간의 재관류 처리 후 좌측 심실압($+dP/dt_{max}$)의 전개에 대한 최대 속도에 미치는 화합물 **12** (1 nM)의 효과.

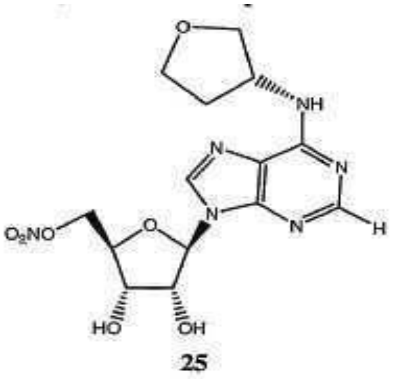
[1251] * 대조군 값과 비교했을 때 P < 0.05로 나타났다.

[1252] 도 4는 화합물 **17** 이 허혈증 및 재관류 후에 심장 보호 효과를 나타내는 데 유용하다는것을 보여준다.

[1253] 상기 실시예는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 세동을 감소시키고, 허혈증 및 재관류 후의 심장 근육을 수축시키므로, 따라서, 허혈성 질병 상태 또는 재관류 손상을 치료하는 데에 유용하게 사용된다는 것을 나타낸다.

[1254] **6.14 실시예 14**

[1255] **화합물 25의 합성**



25

[1256]

[1257] **2',3'-이소프로필리덴-N^6-(*R*)-(3-테트라히드로푸라닐)아데노신:** 2',3'-이소프로필리덴-6-클로로아데노신 (0.750 gm, 0.0023 mol)을 에탄올 (20 mL)로 희석하고, 이 생성 용액에 *R*-(3-아미노테트라히드로푸라닐아민-$MeSO_3H$) (0.630 gm, 0.0035 mol)을 첨가한 다음에, 트리에틸아민 (0.9 mL)을 사용하였다. 생성된 반응물은 2 일간 환류하에 가열한 후에, 실온으로 냉각하고, 생성된 반응 혼합물을 진공 농축한 다음에, 물 (25 mL) 및 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 다음에 분리 깔때기로 옮겼다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨 상에 건조한 후 진공 농축하면 조 잔사가 제공되는데, 이것을 EtOAc-헥산으로 부터 재결정하면 2',3'-이소프로필리덴-N^6-(*R*)-(3-테트라히드로푸라닐) 아데노신 (0.680 gm)이 제조되었다.

[1258] **N^6-(*R*)-(3-테트라히드로푸라닐)아데노신:** 아세트 안하이드라이드(4.6 mL, 30 eq.)를 약 20 분간 질산 교반 용액에 서서히 첨가하였다(0.8 mL, 63%. ACROS로 부터 구입함). 이 용액은 아세토니트릴-CO_2 욕조를 사용하여 -5 ℃로 미리 냉각시킨 것이었다. 초기의 반응을 격렬하게 수행하되, 상기 첨가는 온도 증가가 일어나지 않게끔 조심스럽게 수행하여야 한다. 아세트 안하이드라이드의 첨가가 완료된 후에, 생성된 용액을 -20℃ 로 냉각하고 2',3'-이소프로필리덴-N^6-*R*-(3-테트라히드로푸라닐)-아데노신(0.605, 0.0016 mol)을 첨가하였다. 생성된 반응을 박층 크로마트그래피 (용매 5% MeOH-CH_2Cl_2 또는 70% EtOAc-헥산)을 사용하여 모니터하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (100 mL) 냉각 용액 중에 서서히 붓고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 첨가하고, 5 분간 교반한 다음에, 이를 분리 깔때기에 옮겼다. 유기층을 수거하고 수성층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 다음에, 혼합된 유기층들을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에 건조한 후 진공 농축하면 조 잔사가 얻어졌다. 조 잔사를 TFA (16 mL) 및 물 (4 mL)로 희석하고, 생성 용액을 실온하에 30 분간 교반한 다음 진공 농축하였다. 생성 잔사를 물로 희석하고, 이를 생체 내에서 진공 농축하여 조 생성물을 생산하였다. 이것을 10% 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피로 정제하면 화합물 **25**(265 mg)가 얻어졌다. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6): δ 1.97 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.20 (m, 1H), 3.57 - 3.61 (dd, J = 4.8 및 4.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.74 (dd, J = 8.1 및 8.1 Hz, 1H), 3.81- 3.92 (m, 2H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.67 9s, 1H), 4.74 - 4.87 (m, 3H), 5.48 9s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H) ; MS (ES^+): m/z 383.06 (M+ 1).

[1259] **6.15 실시예 15**

[1260] **통증에 대한 화합물 17의 효과**

[1261] 수컷 마우스들 (체중 25-35 g)을 다음과 같은 그룹으로 유지하였다: 제 1 그룹은 복막내로 부프레노르핀 (0.3 mg/kg)이 투여된 그룹이고, 제 2 그룹은 복막내로 부프레노르핀 (1 mg/kg)이 투여된 그룹이고, 제 3 5그룹은 복막내로 화합물 **17** (3 mg/kg)이 투여된 그룹이고, 제 4 그룹은 복막내로 화합물 **17** (3 mg/kg) 및 부프레노르핀 (1.0 mg/kg)이 공동 투여된 그룹이고, 그리고 제 5그룹은 복막내로 화합물 **17** (3 mg/kg) 및 부프레노르핀 (0.3 mg/kg)이 공동 투여된 그룹이다. 마우스들에서의 진경 효과는 IITC 모델 33 테일 플릭크(tail-flick) 진경증 측정기(IITC Inc., Woodland Hills, CA)를 사용하여 화합물 또는 비히클로 치료한 지 0 분 (기본 대조군), 5 분, 15 분, 30 분 및 60 분(어떤 경우에는 90 분 및 120 분) 째에 측정하였다. 두 개의 판독 평균 기록 값을 각 시점마다 사용하였다. 기본 값으로 마우스 마다 2-4초의 잠복기와 10초의 컷-오프 시간을 최대 얻을 수 있는 진통 결과로 세팅하였다(MPE%). MPE(%) 율은 하기 화학식을 사용하여 계산되었다: MPE(%) = [(포스트-약물 값 - 기본 값) / (컷-오프 타임 - 기본 값)] x 100.

[1262] 도 5는 화합물 **17** 이 동물에서 진경 효과를 나타내는 데 유용하다는 것을 보여준다.

[1263] 본 결과는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17**이 동물에서 진경 효과를 배출하므로, 통증 치료에 유용하게 사용된다는 것을 나타낸다.

[1264] 6.16 **실시예 16**

[1265] **통증에 대한 화합물 17의 효과**

[1266] 수컷 마우스들(이들 마우스 각각은 체중이 20-30 g이다)에게 포름알데히드 중의 1% 포르말린 용액 20 ㎕(시판되는 4 % [w/v] 원 포르말린 용액을 희석시켜 제조된 것임)를 마우스의 왼쪽 뒷발의 등쪽 부위 내로 투여하였다. 대조군 그룹의 마우스들에게 비히클을 투여하고, 또는 치료 그룹에게는 **17** (1.0 mg/kg)을 복막내로 투여하였다. 이 두 가지 그룹의 동물에 대해서 처치 후 30 분간 반응을 모니터하여 각 동물이 몇 번이나 처치된 발을 핥았는지를 측정하였다. 대조군(비히클로 사전에 치료된 동물들)에서 핥는 시간을 치료된 그룹에서의 핥는 시간과 비교하여 진통 효과를 계산하였다. 30 분 반응 기간을 두 가지 상태로 분리하였다: 치료 후 0 내지 5 분을 초기 상태로, 그리고 치료 후 10 분 내지 30분을 후기 상태로 분리하였다.

[1267] 도 6은 동물에서 진통 효과를 배출시키는 데 유용하다는 것을 나타낸다.

[1268] 본 결과는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 반응의 후기 상태에서 진통 효과를 나타내었으므로 통증을 치료하는 데 유용하게 사용된다는 것을 보여준다.

[1269] 6.17 **실시예 17**

[1270] **통증에 대한 화합물 17의 효과**

[1271] Balb/c 마우스 (6-8 주령)에게 복막내로 스트렙토조토신 (40 mg/kg, 5일간 연속해서 1일에 1회)을 투여하여 당뇨병을 유발하였다(혈당치가 200 mg/mL이 넘음). 제1 스트렙토조토신 주사를 놓은 지 3주 후에, 동물들에게 복막내로 화합물 **17** (1 mg/kg)을 뒷발에 투여한 후, 일렉트로본프레이 무자극장치(Electrovonfrey anesthesiometer, IITC Inc. , Woodland Hills CA 91367)를 사용하여 무해 자극 통증(allodynia)을 측정하였다. 화합물 **17**의 진통 작용은 화합물 **17** 을 투여한 지 0 분 (대조군), 15 분, 30 분 및 60 분 후에 측정하였다.

[1272] 도 7은 화합물 **17** 이 동물에서 진통 효과를 나타내는 데 있어서 유용하다는 것을 도시한다.

[1273] 결과는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 놀랄만하면서 지속되는 진통 작용을 나타내었으므로 동물의 통증을 치료하는 데 유용하다는 것을 나타낸다.

[1274] 6.18 **실시예 18**

[1275] **통증에 대한 화합물 17의 효과**

[1276] 수컷 위스타(Wistar) 래트들(각 체중은 200 - 250 g 이었으며, 병원체가 없는 환경에서 24℃ 내지 25℃에서 유지하였고, 표준 래트 식사 및 물을 즉흥적으로 제공하였다)에게 복막내로 펜토바르비탈 (50 mg/kg)을 통하여 마취시키고, 이를 정위방법(stereotaxic) 프레임에 유지하였다. 환추후두관절(atlanto-occipital) 멤브레인을 노출시키고 PE-10 카테터(7.5 cm)를 아거미막 과립 공간(subarachnoidal space)내의 절개부를 통하여 삽입하였다. 카테터의 외부 단부를 이후에 두개골에 고정하고, 상처부를 닫은 후, 래트를 수술한 지 7일 만에 회복시켰다. 신경학적으로 결함이 없는 동물들을 플랙시글라스(plexiglass) 관찰실의 금속 메쉬 표면상에 놓아 두고, 발 표

면의 기계적 한계치를 다이나믹 플랜타르 마취계(Dynamic Plantar Aesthesiometer, Ugo Basile, Italy)로 다음과 같이 측정하였다: 새 환경에 순응한 이후에, 필라멘트가 발의 표적 부위에 놓이도록 터치 자극 기구 유닛을 동물의 발에 놓아두었다. 다음에, 필라멘트를 들어서 이 필라멘트가 동물의 발의 패드와 접촉되도록 하여 동물이 발을 집어넣을 때까지 발에 대한 앞 부분에 힘이 증가되도록 하였다. 발을 집어 넣는 한계치의 측정은 이러한 방식으로 차례로 5회 이루어졌으며, 5 회 값의 평균을 내었다. 대조성 한계치 값도 얻은 후에, 카라기난(3 %, 100 l)을 뒷발에 피하 투여하여, 치료된 발이 부종을 나타내고 또한 붉어지게 하였다. 이 카라기난을 투여한 지 3 시간이 지난 후 한계치를 다시 측정하였다. 다음에, 동물들을 대조군과 (비히클을 포막내로(intrathecally)로 투여함), 치료군(10 리터의 주사량으로 화합물 **17** 을 투여함)으로 나누었다. 비히클이나 또는 화합물 17을 투여한 지 15 분, 30 분, 60 분, 90 분 및 120 분째에 상술한 것과 같이 한계치 측정을 반복하였다.

[1277] 도 8은 화합물 **17** 이 동물에서 진통 효과를 나타내었음을 나타낸다.

[1278] 결과는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 래트의 모델에서 통증 한계치를 증가시키는 데 유효하므로 통증을 치료하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

[1279] 6.19 실시예 19

[1280] **통증에 대한 화합물 17 의 효과**

[1281] 수컷 CD 래트(각 래트는 체중이 220 g 내지 250 g 나감)를 Z. Seltzer 등에 의한 *Pain,* 43:205 - 218 (1990)에 상술된 절차에 따라 제조하였다. 다음에 이 래트들에게 나트륨 펜토바르비탈(50 mg/kg)을 복막내로 투여하여 마취시켰다. 피부 절개는 각 래트의 왼쪽 허벅지 부위 1/3 내지 2/3 되는 지점에 대해서 행하고, 왼쪽 좌골 신경을 노출시킨 후 주변을 둘러싸고 있는 결합 조직을 제거하였다. 8-0 나일론 봉합사를 사용하여 각 래트의 왼쪽 좌골 신경을 단단하게 결합시키고 그 결합부내로 신경 두께의 1/3 내지 1/2 되는 등쪽 부위를 삽입하였다. 절개부를 4-0 멸균 봉합사로 닫았다. 수술한 지 7 일 후에 동물들을 4 그룹으로 나누었다:제 1그룹은 비히클을 투여받은 그룹이며(대조군); 제 2 그룹은 화합물 **17** 을 0.1 mg/kg의 농도로 투여받은 그룹이고; 제 3그 룹은 부프레노르핀을 0.3 mg/kg 농도로 투여받은 그룹이며; 및 제 4 그룹은 화합물 **17** 0.1 mg/kg 과 부프레노르핀 0.3 mg/kg 을 투여받은 그룹이다. 본 프레이 헤어 테스트 (Von Frey Hair test, G. M. Pitcher 등에 의한 *J Neurosci Methods*,87:185-93 (1999))를 사용하여 치료하기 직전 및 치료한 지 10, 20, 30 및 60 분 후에 모든 4 그룹의 무해자극 통증을 평가하였다. .

[1282] 도 9는 화합물 **17** 이 단독으로 또는 부프레노르핀과 연합하여 사용시 동물에서 진통 효과가 나타났음을 보여준다.

[1283] 상술된 결과는 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 동물에서 진통 효과를 나타냈으므로 통증을 치료하는 데 유용하게 사용된다는 것을 보여준다.

[1284] 6.20 실시예 20

[1285] **심장 속도에 대한 화합물 17의 효과**

[1286] 성숙한 수컷 윈스타(Wistar) 래트들(각 래트는 체중이 약 350 g 내지 약 400 g 임)을 실시예 19 에서처럼 마취시키고, 혈압 및 심장 속도를 측정하도록 준비하였다. 투여 시간 총 20분 동안 화합물 **17** 을 1 ng/kg/분, 10 ng/kg/분, 또는 1000 ng/kg/분 (투여되는 크기 하나당 n = 2 동물)의 양으로 대퇴부 정맥 내로 투여하였다.

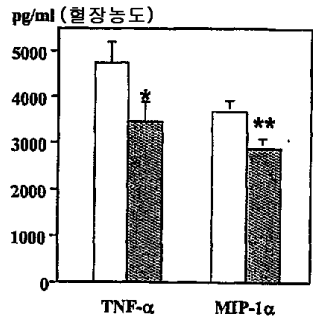
[1287] 결과는, 10ng/kg/분의 양의 용량을 투여하는 경우 심장 속도가 1분당 440회에서 370회로 감소되었고, 1000 ng/kg/분 용량의 경우는 1분당 440회에서 1분당 150 회로 감소되었음을 보여준다. 그러므로, 구체적인 퓨린 유도체인 화합물 **17** 이 심장 속도를 낮추는 효과를 나타내므로, 따라서, 퓨린 유도체는 동물의 심실 속도를 1분당 40 회 이상으로 낮추는 데에 유용하게 사용된다.

[1288] 본 발명은 발명의 범주인 구체예의 기술로서 제시된 실시예에 제시된 특정 예시에 따른 것으로 제한되지 않으며, 기능적으로 동등한 어떠한 구체예도 본발명의 범주내에 있다. 또한, 본원에서 제시되고 명세서에서 설명된 것 외에 본 발명의 다양한 변형은 당업자에게 가능한 것이고 이는 첨부된 청구범위의 범주 내에 있다.

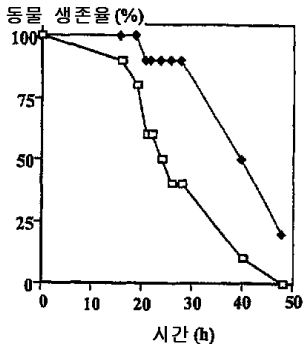
본원에 제시된 모든 참고 문헌은 그 전체가 참고로 인용되었다.

도면

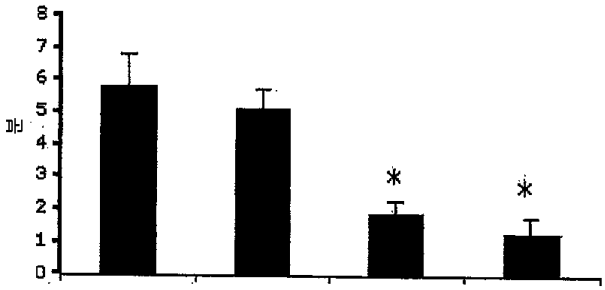
도면1



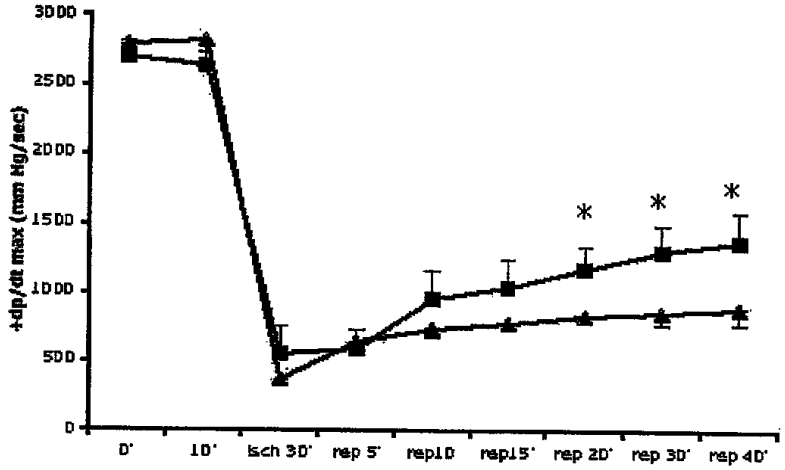
도면2



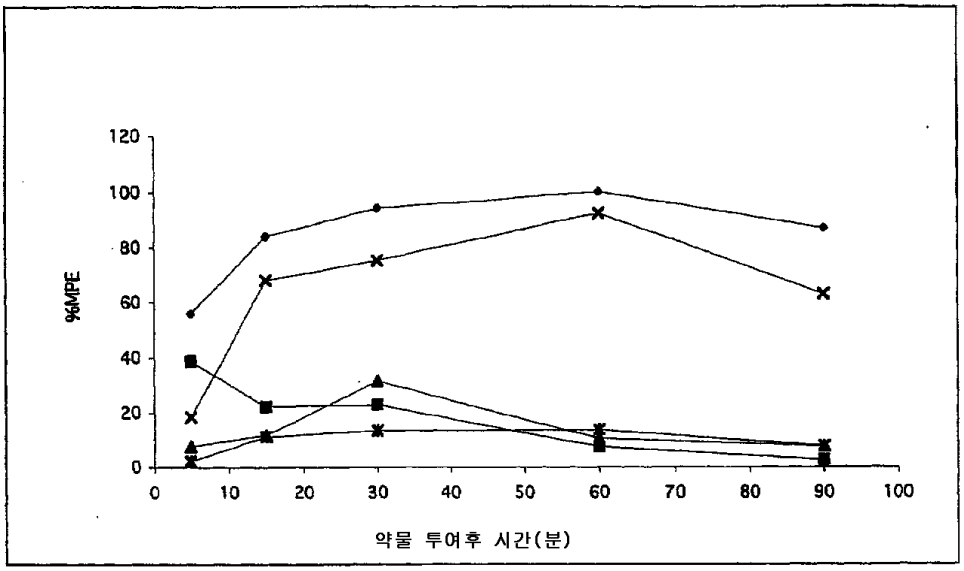
도면3



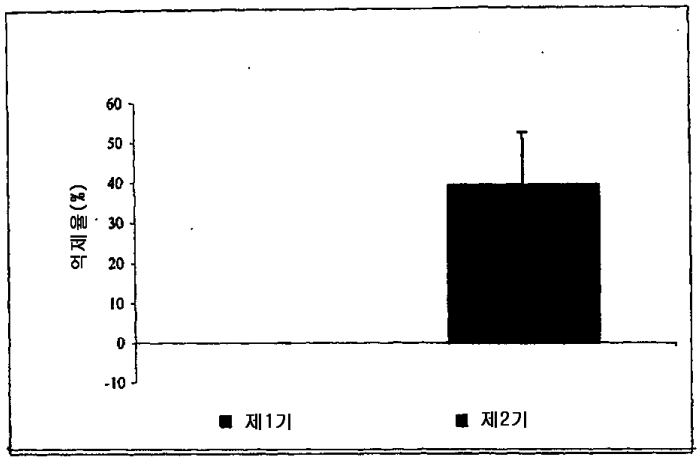
도면4


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
+dp/dt max (mm Hg/sec)
D'
10'
Isch 30'
rep 5'
rep10'
rep15'
rep 20'
rep 30'
rep 40'
*
*
*

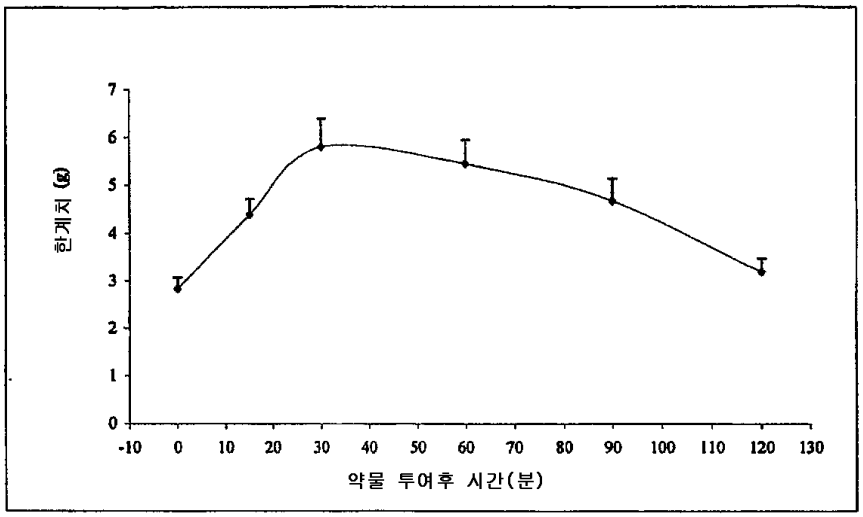
도면5


120
100
80
60
40
20
0
%MPE
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
약물 투여후 시간(분)

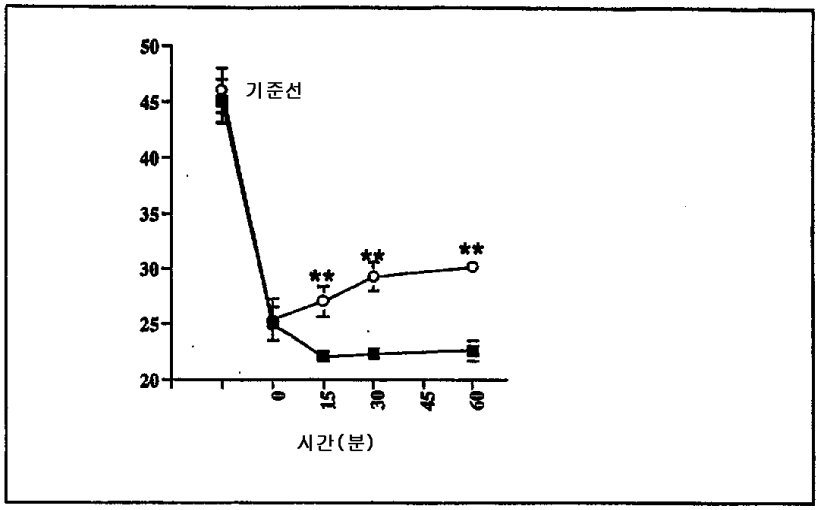
도면6


60
50
40
30
20
10
0
-10
억제율(%)
제1기
제2기

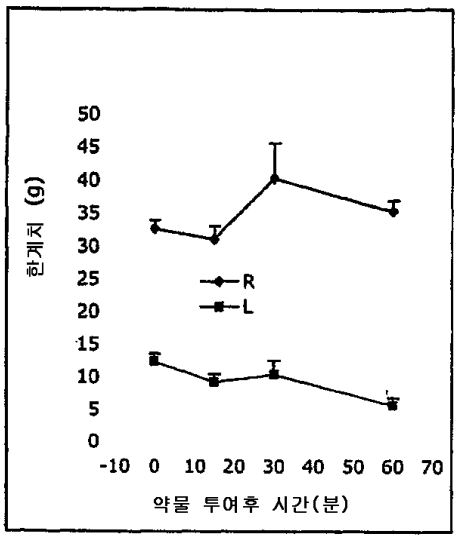
도면7

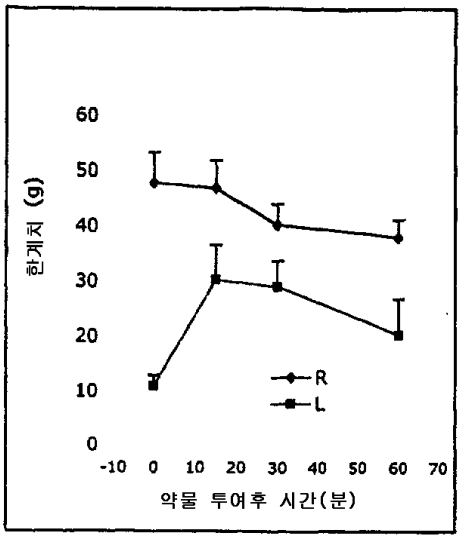

7
6
5
4
3
2
1
0
한계치 (g)
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
약물 투여후 시간(분)

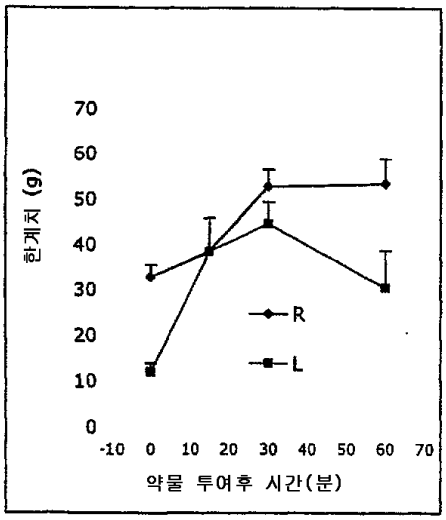
도면8

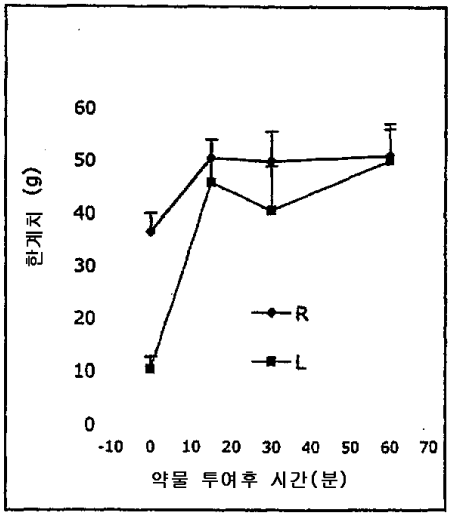

기준선
시간(분)

도면9


한계치 (g)
R
L
약물 투여후 시간(분)


한계치 (g)
R
L
약물 투여후 시간(분)


한계치 (g)
R
L
약물 투여후 시간(분)


한계치 (g)
R
L
약물 투여후 시간(분)