



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년01월20일
(11) 등록번호 10-0937620
(24) 등록일자 2010년01월12일

(51) Int. Cl.

C07D 473/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7006955

(22) 출원일자 2002년11월08일

심사청구일자 2007년11월01일

(85) 번역문제출일자 2004년05월07일

(65) 공개번호 10-2005-0044361

(43) 공개일자 2005년05월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/035880

(87) 국제공개번호 WO 2003/042214

국제공개일자 2003년05월22일

(30) 우선권주장

60/348,222 2001년11월09일 미국(US)

60/401,408 2002년08월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04879296 A1*

WO0073307 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

씨브이 셰리퓨틱스, 인코포레이티드

미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172

(72) 발명자

칼라라오

미국94040캘리포니아주마운틴뷰델메디오애브뉴54 1넘버224

페리타오

미국95118캘리포니아주샌어제이비아데카발레4851

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 조명선

(54) A 2 B 아데노신 수용체 길항제

(57) 요약

본 발명은, 천식 및 설사를 포함하는 각종 질환 상태의 치료에 유용한 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제인 신규 화합물에 관한 것이다.

(72) 발명자

엘제인엘파티

미국94555

캘리포니아주프레몬트크릭우드드라이브4644

바케드카르바이바브

미국92122캘리포니아주샌디에고팔밀라드라이브7655

리샤오편

미국94306캘리포니아주팔로알토파크블러바드3860넘버3비

이브라힘프라바

미국94040캘리포니아주마운틴뷰루비치드라이브3380

팔레벤카타

인도122001구르가온디엘에프-페이지2아카시님마지
오크우드에스테이트디011

샤오딩밍

미국80501콜로라도주롱몬트글레나보웨이1911

자블록키제프

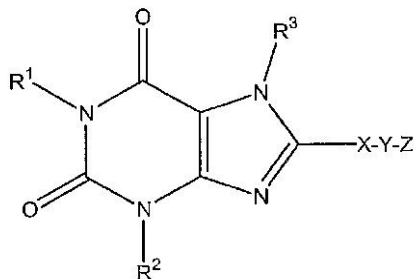
미국94040캘리포니아주마운틴뷰슬리퍼애브뉴580

특허청구의 범위

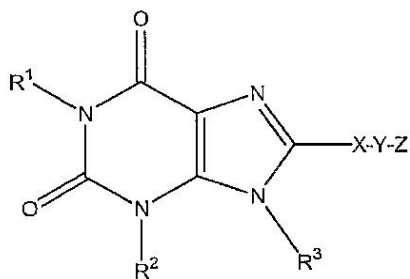
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물:

[화학식 I]



[화학식 II]



[식 중:

R^1 및 R^2 는 수소 또는, 히드록시 또는 C_{3-6} 시클로알킬에 의해 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택되고;

R^3 은 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며;

X 는 C_{1-6} 알킬에 의해 치환될 수 있는 헤테로아릴렌이고;

Y 는 공유결합, 또는 하나의 탄소 원자가 -O-, -S- 또는 -NH-에 의해 대체될 수 있는 C_{1-4} 알킬렌이고, 히드록시, C_{1-3} 알콕시, 아미노 또는 -COOH 로써 치환될 수 있는데;

단 상기 치환이 히드록시 또는 아미노인 경우, 치환이 헤테로원자에 인접하게 존재할 수 없으며;

Z 는 수소 또는, 히드록시, 할로, 카르복시, 또는 C_{1-3} 알콕시, 또는 1, 2 또는 3 할로 원자에 의해 치환될 수 있는 C_{6-20} 아릴 또는 C_{1-4} 알킬에 의해 치환될 수 있는 모노시클릭 아릴 또는 모노시클릭 헤테로아릴이고;

단, Z 는, Y 가 공유결합이고 X 가 C_{1-6} 알킬에 의해 치환될 수 있는 1,4-피라졸렌인 경우에만, 수소이다].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^3 은 수소이고,

X 는 피라졸렌이며;

Y 는 공유결합 또는 C_{1-4} 알킬렌인 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, Y 는 C₁₋₄ 알킬렌이고, Z 는 히드록시, 할로, 카르복시, 또는 C₁₋₃ 알콕시, 또는 1, 2 또는 3 할로 원자에 의해 치환될 수 있는 C₆₋₂₀ 아릴 또는 C₁₋₄ 알킬에 의해 치환될 수 있는 페닐 또는 히드록시, 할로, 카르복시, 또는 C₁₋₃ 알콕시, 또는 1, 2 또는 3 할로 원자에 의해 치환될 수 있는 C₆₋₂₀ 아릴 또는 C₁₋₄ 알킬에 의해 치환될 수 있는 옥사디아졸인 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R¹ 은 C₃₋₆ 시클로알킬로 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬이고, R² 는 수소인 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, X 가 C₁₋₆ 알킬에 의해 치환될 수 있는 1,4-피라졸렌인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, Y 는 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)- 이고, Z 는 히드록시, 할로, C₁₋₃ 알콕시, 또는 1, 2 또는 3 할로 원자에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₄ 알킬에 의해 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R¹ 은 n-프로필이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 -CH₂-이고, Z 는 3-트리플루오로메틸페닐인, 1-프로필-8-(1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]-메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, R¹ 은 n-프로필이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 -CH₂- 이고, Z 는 페닐인, 1-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 9

제 6 항에 있어서, R¹ 은 n-부틸이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 -CH₂-이고, Z 는 3-플루오로페닐인, 1-부틸-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 10

제 6 항에 있어서, R¹ 은 n-프로필이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 -CH(CH₃)-이고, Z 는 페닐인, 1-프로필-8-[1-(페닐에틸)피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 11

제 5 항에 있어서, Y 는 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이고, Z 는 클로로페닐에 의해 치환될 수 있는 옥사디아졸인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, R¹ 은 n-프로필이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 -CH₂- 이고, Z 는 5-(4-클로로페닐)-(1,2,4)-옥사디아졸-3-일인, 8-(1-([5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸)피라졸-4-일)-1-프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, R^1 은 n-부틸이고, X 는 1,4-피라졸렌이고, Y 는 $-CH_2-$ 이고, Z 는 5-(4-클로로페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일인, 8-(1-([5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸)피라졸-4-일)-1-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 14

제 2 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{3-6} 시클로알킬로 치환될 수 있는 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, X 가 1,4-피라졸렌인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, Y 가 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는 공유결합이고, Z 는 수소, 또는 히드록시, 할로, 카르복시 또는 C_{1-3} 알콕시 또는 1, 2 또는 3 할로 원자에 의해 치환될 수 있는 C_{1-4} 알킬에 의해 치환될 수 있는 페닐인 화합물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 n-프로필이고, Y 는 공유결합이며, Z 는 수소인, 1,3-디프로필-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 18

제 16 항에 있어서, R^1 은 sec-부틸이고, R^2 는 메틸이고, Y 는 공유결합이며, Z 는 수소인, 1-메틸-3-sec-부틸-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 19

제 16 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 메틸, n-프로필 또는 시클로프로필메틸이고, Y 는 메틸렌이고, Z 는 3-트리플루오로메틸페닐 또는 3-플루오로페닐인 화합물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제 16 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 n-프로필이고, Y 는 $-CH(CH_3)-$ 이고, Z 는 3-트리플루오로메틸페닐인, 1,3-디프로필-8-(1-([3-(트리플루오로메틸)-페닐]에틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 22

제 16 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 n-프로필이고, Y 는 메틸렌이고, Z 는 4-카르복시페닐인, 1,3-디프로필-8-(1-[(4-카르복시페닐)메틸]피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온인 화합물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 n-프로필이고, R^3 은 수소이고, Y 는 $-CH(CO_2H)-$ 이고, X 는 1,4-피라졸렌이며, Z 는 페닐인, 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로퓨린-8-일))피라졸릴]-2-페닐아세트산인 화합물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

죽상동맥경화, 혈관생성, 당뇨병 망막변증, 압 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에, 제 1 항의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및 치료적 유효량의 제 1 항의 화합물을 함유하는 죽상동맥경화, 혈관생성, 당뇨병 망막변증, 압 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 약학적 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

제 16 항에 있어서, R^1 이 n-프로필이고, R^2 가 에틸이고, Y 가 $-\text{CH}_2-$ 이고, Z 가 3-트리플루오로메틸페닐인, 3-에틸-1-프로필-8-1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온인 화합물.

청구항 43

삭제

청구항 44

제 42 항에 있어서, 상기 화합물이 약학적으로 허용가능한 산 부가염(acid addition salt)인 화합물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 산 부가염이 인산염 또는 토실레이트 염인 화합물.

청구항 46

삭제

명세서

- <1> 2001년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 연재 제 60/348,222 호, 및 2002년 8월 5일에 출원된 미국가출원 연재 제 60/401,408 호를 우선권으로 주장하며, 상기의 전 내용이 본원에 참고문헌으로서 인용된다.

기술분야

- <2> 본 발명은 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제, 및 세포 과다증식 및 세포자멸사 (apoptosis) 모두로 인한 위장관 장애, 면역성 장애, 신경계 장애 및 심혈관 장애와 같은 다양한 질환 상태 등에 대한 포유동물의 치료에 있어서의 상기 길항제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기와 같은 화합물의 제조 방법, 및 이들을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- <3> 아데노신은, A_1 , A_{2A} , A_{2B} 및 A_3 로 알려진, 모두 중요한 생리학적 과정을 조절하는 아데노신 수용체 군과 상호작용 함으로써 생물학적 효과를 나타내는 천연 발생 뉴클레오사이드이다. 예를 들면, A_{2A} 아데노신 수용체는 관상혈관확장을 조절하고, A_{2B} 수용체는 비만세포 활성화, 천식, 혈관확장, 세포성장조절, 장관 기능 및 신경분비의 조절에 사용되어 왔으며 (치료 목표로서의 아데노신 A_{2B} 수용체, Drug Dev Res 45:198; Feoktistov 등, Trends Pharmacol Sci 19:148-153 참조), A_3 아데노신 수용체는 세포증식 과정을 조절한다.
- <4> 아데노신 A_{2B} 수용체는 편재(ubiquitous)하며, 복수의 생물학적 활성을 조절한다. 예를 들면, 아데노신은 내피세포 상의 A_{2B} 수용체에 결합함으로써 혈관생성을 자극한다. 아데노신은 또한 혈관내 평활근 세포 집단의 성장을 조절한다. 아데노신은 비만세포 상의 A_{2B} 수용체를 자극하여 타입 I 과민감성 반응을 조절한다. 아데노신은 또한 장관내 A_{2B} 와의 결합에 의해 위장분비 활성을 자극한다.
- <5> 아데노신의 이러한 많은 생물학적 효과가 정상 조직의 항상성(homeostasis)을 유지하는 데 필요한 반면, 특정 생리학적 변화 하에서는 그 효과를 조절하는 것이 바람직하다. 예를 들면, A_{2B} 수용체의 결합은 내피세포의 성장을 촉진시킴으로써 혈관생성을 자극한다. 그러한 활성은 상처 치유에 필요하지만, 내피세포의 과다증식은 당뇨병 망막병증 (diabetic retinopathy)을 유발한다. 또한, 혈관의 바람직하지 못한 증가는 신생물

(neoplasia)에서 발생한다. 따라서, 내피에서의 아데노신과 A_{2B} 수용체의 결합의 억제는 과다혈관생성(hypervasculation)을 경감하거나 방지하여, 망막병증을 방지하고 종양 형성을 억제할 것이다.

<6> A_{2B} 수용체는 대장에서 장관 상피세포의 기저 영역에서 발견되며, 적절한 리간드에 의해 활성화되면 염화물 분비를 증가시키는 작용을 하여, 콜레라 및 티푸스와 같은 감염성 질환의 흔하고 잠재적으로 치명적인 합병증인 설사를 유발한다. 따라서, A_{2B} 길항제(antagonist)를 사용하여 장의 염화물 분비를 차단할 수 있고, 따라서 설사를 포함한 염증성 위장관 장애의 치료에 유용하다.

<7> 인슐린에 대한 불감성은 당뇨 및 비만을 악화시킨다. 인슐린 민감성은 아데노신과 A_{2B} 수용체의 상호작용에 의해 감소된다. 따라서 당뇨 또는 비만을 앓는 개개인의 아데노신 A_{2B} 수용체의 차단은 이러한 장애를 가진 환자들에게 유익할 것이다.

<8> A_{2B} 수용체에서 작용하는 아데노신의 또다른 좋지 못한 생물학적 효과는, 치매 및 알츠하이머 병에 수반되는 사이토카인인 대뇌 IL-6 의 과다자극이다. 따라서 아데노신과 A_{2B} 수용체의 결합의 억제는 IL-6 에 의해 생성되는 이러한 신경계 장애를 완화시킬 것이다.

<9> 타입 I 과민감성 장애, 예컨대 천식, 건초열 및 아토피성 습진은 비만세포의 A_{2B} 수용체로의 결합에 의해 자극된다. 따라서 이러한 아데노신 수용체의 차단은 상기와 같은 장애에 대한 치료적 유익을 제공할 것이다.

<10> 현재 천식의 치료에는 몇 가지 화합물이 사용된다. 예를 들면, 테오필린은 열악한 아데노신 수용체 길항제이긴 하나, 효과적인 항천식제이다. 그러나 이것이 효과적이기 위해서는 상당한 혈장 수준을 필요로 한다. 또한, 테오필린은 상당한 부작용을 갖는데, 부작용의 대부분은 천식에 유익한 효과를 제공하지 않는 상기 화합물의 CNS 작용, 및 상기 화합물이 모든 아데노신 수용체 서브타입을 비특이적으로 차단한다는 사실에 기인한다.

<11> 또한, 흡입성 아데노신 (또는 아데노신 모노포스페이트)과 같은 아데노신 치료는 천식환자에서 기관지수축을 유발하나, 정상 집단에서는 유발하지 않는다. 상기 작용은, 아데노신이 히스타민, PGD_2 - β -헥소스아미니다아제 및 트립타아제를 포함한 비만세포 매개체를 방출함으로써, 그리고 아데노신이 특정 히스타민 H1 차단제 및 크로몰린 나트륨에 의해 차단될 수 있으므로, 비만세포 활성화와 연관된 것으로 알려져 있다. 따라서 아데노신이 비만세포와 상호작용하는 방식에서 천식환자들과는 고유한 차이점이 있으며, 따라서 A_{2B} 길항제가 비만세포 기능의 조절 또는 인간 폐세포의 활성화에 특히 유용하다.

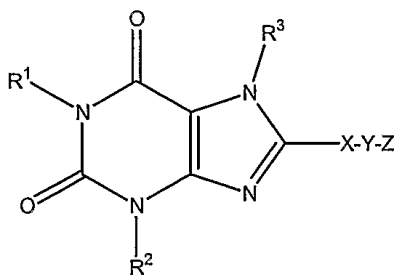
<12> 따라서 A_{2B} 수용체의 조절에 관련된 다양한 질환 상태, 예컨대 암, 천식 및 설사의 치료에 유용한, A_{2B} 수용체에 대해 완전히 또는 부분적으로 선택적인 잠재적 A_{2B} 길항제인 화합물을 제공하는 것이 요구된다.

발명의 상세한 설명

<13> 발명의 개요

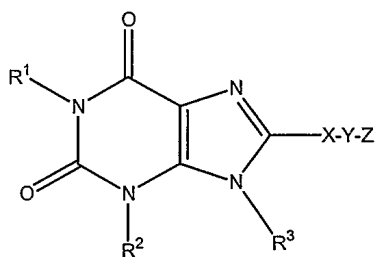
<14> 본 발명의 목적은 A_{2B} 수용체 길항제를 제공하는 것이다. 따라서, 제 1 관점에서는, 본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



<15>

화학식 II



<16>

<17> [식 중:

<18> R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬 또는 기 -D-E {식 중, D 는 공유결합 또는 알킬렌이고, E 는 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 알케닐 또는 임의 치환된 알키닐이며, 단 D 가 공유결합일 때 E 는 알콕시가 될 수 없다}이고;

<19> R^3 은 수소, 임의 치환된 알킬 또는 임의 치환된 시클로알킬이며;

<20> X 는 임의 치환된 아릴렌 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이고;

<21> Y 는 공유결합, 또는 하나의 탄소 원자가 -O-, -S- 또는 -NH-에 의해 임의로 대체될 수 있는 알킬렌이고, 히드록시, 알콕시, 임의 치환된 아미노 또는 -COR {식 중, R 은 히드록시, 알콕시 또는 아미노이다}로써 임의 치환되는데;

<22> 단 상기 임의 치환이 히드록시 또는 아미노인 경우, 치환이 헤테로원자에 인접하게 존재할 수 없으며;

<23> Z 는 임의 치환된 모노시클릭 아릴 또는 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이거나; 또는

<24> Z 는 X 가 임의 치환된 헤테로아릴렌이고 Y 가 공유결합인 경우, 수소인데;

<25> 단 X 가 임의 치환된 아릴렌일 때, Z 는 임의 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다].

<26> 본 발명의 제 2 관점은, 치료적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 혼합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 제형물에 관한 것이다.

<27> 본 발명의 제 3 관점은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 혼합물의 치료적 유효 투여량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 A_{2B} 수용체 길항제로써 유용하게 치료될 수 있는 포유동물의 질환 또는 상태의 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다. 상기과 같은 질환은 천식, 설사를 포함한 염증성 위장관 장애, 죽상경화증과 같은 심혈관 질환, 노인성 치매, 알츠하이머 병 및 파킨슨씨 병과 같은 신경계 장애, 원치않는 혈관생성에 관련된 질환, 예를 들면 당뇨병 망막변증 및 암 중 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

<28> 본 발명의 제 4 관점은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<29> 화학식 I 및 II의 화합물의 한 바람직한 군은, R^1 및 R^2 가 독립적으로 수소, 임의 치환된 저급 알킬, 또는 -D-E 기 {식 중, D 는 공유결합 또는 알킬렌이고, E 는 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 알케닐 또는 임의 치환된 알키닐이다}인 것들이며, 특히 R^3 이 수소인 것들이다.

<30> 상기 군 내에서, 첫 번째 바람직한 화합물의 부류에는, R^1 및 R^2 가 독립적으로 시클로알킬, 바람직하게는 n-프로필로써 임의 치환된 저급 알킬이고, X 가 임의 치환된 페닐렌인 것이 포함된다. 상기 부류 내에서, 바람직한 화합물의 하위부류는, Y 가 하나의 탄소 원자가 산소에 의해 대체된 알킬렌을 포함한 알킬렌, 바람직하게는 -O-CH₂-, 보다 특별하게는 산소가 페닐렌으로의 결합점인 것이다. 상기 하위부류 내에서, Z 는 임의 치환된 옥사디아졸, 특히 임의 치환된 [1,2,4]-옥사디아졸-3-일, 특히 임의 치환된 페닐에 의해 치환된 [1,2,4]-옥사디아졸-3-일인 것이 바람직하다.

- <31> 두 번째 바람직한 화합물의 부류에는, X 가 임의 치환된 1,4-피라졸렌인 것들이 포함된다. 상기 부류 내에서, 바람직한 화합물의 하위부류는, Y 가 알킬렌, 특히 저급 알킬렌이고, Z 가 수소, 임의 치환된 페닐 또는 임의 치환된 옥사디아졸인 것들이다. 상기 하위부류 내에서, 한 바람직한 구현예에는, R¹ 이 시클로알킬에 의해 임의 치환된 저급 알킬이고, R² 가 수소인 화합물이 포함된다. 보다 바람직한 구현예에는, Y 가 -(CH₂)- 또는 -CH(CH₃)-이고, Z 가 임의 치환된 페닐인 화합물들이 포함된다. 또다른 바람직한 구현예에는, Y 가 -(CH₂)- 또는 -CH(CH₃)-이고, Z 가 임의 치환된 옥사디아졸, 특히 3,5-[1,2,4]-옥사디아졸인 화합물이 포함된다. 상기 하위부류 내에서, 또한 바람직한 것은 R¹ 및 R² 가 독립적으로 시클로알킬에 의해 임의 치환된 저급 알킬, 특히 n-프로필인 화합물이다. 보다 바람직한 것은, Y 가 공유결합, -(CH₂)- 또는 -CH(CH₃)-이고, Z 가 수소 또는 임의 치환된 페닐인 화합물, 특히 Y 가 공유결합이고 Z 가 수소인 화합물이다.
- <32> 현재, 바람직한 화합물은 하기이다:
- <33> 1-프로필-8-(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]-메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <34> 1-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <35> 1-부틸-8-(1-{[3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <36> 1-프로필-8-[1-(페닐에틸)피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <37> 8-(1-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피라졸-4-일)-1-프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <38> 8-(1-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피라졸-4-일)-1-부틸-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <39> 1,3-디프로필-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <40> 1-메틸-3-sec-부틸-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <41> 1-시클로프로필메틸-3-메틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <42> 1,3-디메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <43> 3-메틸-1-프로필-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <44> 3-에틸-1-프로필-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <45> 1,3-디프로필-8-(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <46> 1,3-디프로필-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <47> 1-에틸-3-메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <48> 1,3-디프로필-8-{1-[(2-메톡시페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <49> 1,3-디프로필-8-(1-{[3-(트리플루오로메틸)-페닐]에틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <50> 1,3-디프로필-8-{1-[(4-카르복시페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <51> 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로푸린-8-일))피라졸릴]-2-페닐아세트산;
- <52> 8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <53> 8-{4-[5-(3-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온; 및
- <54> 8-{4-[5-(4-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온.
- <55> 정의 및 제반적 파라미터
- <56> 본 명세서에서 사용된 하기 단어 및 구절은, 이들이 사용된 문맥에서 달리 언급되지 않는 한, 제반적으로 하기의 기술된 의미를 갖는 것으로 한다.
- <57> 용어 "알킬"은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20의 모노라

디칼(monoradical) 분지형 또는 비-분지형 포화 탄화수소 사슬을 가리킨다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기로써 예시된다.

<58> 용어 "치환된 알킬"은 하기를 가리킨다:

<59> 1) 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알킬기: 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR, [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다; 또는

<60> 2) 산소, 황 및 -NR_a- [식 중, R_a 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택된다]에서 독립적으로 선택된 1-10 개의 원자 또는 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬기. 모든 치환기는 임의로 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 또는 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다; 또는

<61> 3) 상기 정의된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1-10 개의 원자 또는 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬기.

<62> 용어 "저급 알킬"은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 모노라디칼 분지형 또는 비-분지형 포화 탄화수소 사슬을 가리킨다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기로써 예시된다.

<63> 용어 "치환된 저급 알킬"은, 치환된 알킬에 대해 정의된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 저급 알킬, 또는 치환된 알킬에 대해 정의된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자가 중간삽입된, 상기 정의된 저급 알킬기, 또는 상기 정의된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 원자가 중간삽입된, 상기 정의된 저급 알킬을 가리킨다.

<64> 용어 "알킬렌"은 바람직하게는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20, 바람직하게는 탄소수 1-10, 더욱 바람직하게는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 분지형 또는 비-분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼(diradical)을 가리킨다. 상기 용어는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 이성질체 (예를 들면, -CH₂CH₂CH₂- 및 CH(CH₃)CH₂-) 등과 같은 기로써 예시된다.

<65> 용어 "저급 알킬렌"은 바람직하게는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 분지형 또는 비-분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼을 가리킨다.

<66> 용어 "저급 알킬렌"은 바람직하게는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 분지형 또는 비-분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼을 가리킨다.

<67> 용어 "치환된 알킬렌"은 하기를 가리킨다:

<68> (1) 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알킬렌기: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR, [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다; 또는

- <69> (2) 산소, 황 및 $-NR_a-$ [식 중, R_a 는 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택된다]에서 독립적으로 선택된 1-20 개의 원자 또는 기, 또는 카르보닐, 카르복시에스테르, 카르복시아미드 및 술폰일에서 선택된 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬렌기; 또는
- <70> 3) 상기 정의된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1-20 개의 원자가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬렌기. 치환된 알킬렌의 예로는 클로로메틸렌 ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), 아미노에틸렌 ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), 메틸아미노에틸렌 ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), 2-카르복시프로필렌 이성질체 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), 에톡시에틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 에틸메틸아미노에틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) 등이 있다.
- <71> 용어 "아르알킬"은 알킬렌기에 공유결합으로 연결된 아릴기 (여기서, 아릴 및 알킬렌은 본원에서 정의된다)를 가리킨다. "임의 치환된 아르알킬"은 임의 치환된 알킬렌기에 공유결합으로 연결된 임의 치환된 아릴기를 가리킨다. 그러한 아르알킬기는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등으로써 예시된다.
- <72> 용어 "알콕시"는 기 $R-O-$ [식 중, R 은 임의 치환된 알킬 또는 임의 치환된 시클로알킬이거나, R 은 기 $-Y-Z$ {식 중, Y 는 임의 치환된 알킬렌이고, Z 는 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐; 또는 임의 치환된 시클로알케닐 (여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에서 정의된 바와 같다)이다}이다]를 가리킨다. 바람직한 알콕시기는 임의 치환된 알킬- $O-$ 이고, 예로서 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소-프로폭시, n -부톡시, $tert$ -부톡시, sec -부톡시, n -펜톡시, n -헥스옥시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.
- <73> 용어 "알킬티오"는 기 $R-S-$ [식 중, R 은 알콕시에 대해 정의된 바와 같다]를 가리킨다.
- <74> 용어 "알케닐"은 바람직하게는 탄소수 2 내지 20, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의, 1-6 개, 바람직하게는 1 개의 이중결합 (비닐)을 갖는 분지형 또는 비-분지형 불포화 탄화수소 기의 모노라디칼을 가리킨다. 바람직한 알케닐기에는 에테닐 또는 비닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-프로필렌 또는 알릴 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소프로필렌 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 바이시클로[2.2.1]헵텐 등이 포함된다. 알케닐이 질소에 부착된 경우에는, 이중결합은 질소에 대해 알파 (α)일 수 없다.
- <75> 용어 "저급 알케닐"은 탄소수 2 내지 6의 상기 정의된 알케닐을 가리킨다.
- <76> 용어 "치환된 알케닐"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알케닐기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오키아노, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술폰, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO$ -알킬, $-SO$ -아릴, $-SO$ -헤테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -아릴 및 $-SO_2$ -헤테로아릴. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$ [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.
- <77> 용어 "알키닐"은 바람직하게는 탄소수 2 내지 20, 더욱 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의, 1 이상, 바람직하게는 1-6 개의 아세틸렌 (삼중결합) 불포화 부위를 갖는 불포화 탄화수소의 모노라디칼을 가리킨다. 바람직한 알키닐기에는 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로파르질 (또는 프로프-1-인-3-일, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등이 포함된다. 알키닐이 질소에 부착되지 않는 한, 삼중결합은 질소에 대해 알파(α)일 수 없다.
- <78> 용어 "치환된 알키닐"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알키닐기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오키아노, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술폰, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클

릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

<79> 용어 "아미노카르보닐"은 기 -C(O)NRR [식 중, R 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴이거나, 양 R 기는 연결되어 헤테로시클릭기 (예를 들면, 모르폴리노)를 형성한다]를 가리킨다. 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 또는 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1-3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

<80> 용어 "아실아미노"는 기 -NRC(O)R [식 중, R 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다]를 가리킨다. 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 또는 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

<81> 용어 "아실옥시"는 기 -O(O)C-알킬, -O(O)C-시클로알킬, -O(O)C-아릴, -O(O)C-헤테로아릴 및 -O(O)C-헤테로시클릴을 가리킨다. 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 또는 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

<82> 용어 "아릴"은 단일 고리 (예를 들면, 페닐) 또는 복수 고리 (예를 들면, 바이페닐), 또는 다중 축합 (융합) 고리 (예를 들면, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는, 탄소수 6 내지 20 의 방향족 카르보시클릭기를 가리킨다. 바람직한 아릴에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다.

<83> 용어 "아릴렌"은 상기 정의된 바와 같은 아릴기의 디라디칼을 가리킨다. 상기 용어는 1,4-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,2-페닐렌, 1,4'-바이페닐렌 등과 같은 기로써 예시된다.

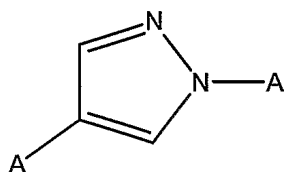
<84> 아릴 또는 아릴렌 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 상기과 같은 아릴 또는 아릴렌 기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로써 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴. 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1-3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

<85> 용어 "아릴옥시"는 기 아릴-O- (여기서, 아릴기는 상기 정의된 바와 같다)를 가리키고, 상기 정의된 임의 치환된 아릴기를 포함한다. 용어 "아릴티오"는 기 R-S- (여기서, R 은 아릴에 대해 정의된 바와 같다)를 가리킨다.

<86> 용어 "아미노"는 기 -NH₂-를 가리킨다.

<87> 용어 "치환된 아미노"는 기 -NRR [식 중, R 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들면, 벤질옥시카르보닐), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로 이루어진 군에서 선택되며, 단 양 R 기가 모두 수소, 또는 기 -Y-Z {식 중, Y 는 임의 치환된 알킬렌이고, Z 는 알케닐, 시클로알케닐 또는 알키닐이다}는 아니다]를 가리킨다. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1-3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

- <88> 용어 "카르복시알킬"은 기 $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)O$ -시클로알킬 (여기서, 알킬 및 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같고, 임의로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환된 아미노, 시아노 또는 $-S(O)_nR$ {식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, n 은 0, 1 또는 2 이다}로 추가 치환될 수 있다)을 가리킨다.
- <89> 용어 "시클로알킬"은 단일 시클릭 고리 또는 복수 축합 고리를 갖는, 탄소수 3 내지 20의 카르보시클릭기를 가리킨다. 그러한 시클로알킬기에는, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 및 바이시클로[2.2.1]헵탄, 1,3,3-트리메틸바이시클로[2.2.1]헵트-2-일, (2,3,3-트리메틸바이시클로[2.2.1]헵트-2-일)과 같은 복수 고리 구조, 또는 아릴기가 융합된 카르보시클릭기, 예를 들면 인단 등이 포함된다.
- <90> 용어 "치환 시클로알킬"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO$ -알킬, $-SO$ -아릴, $-SO$ -헤테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -아릴 및 $-SO_2$ -헤테로아릴. 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF_3 , 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$ [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.
- <91> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도를 가리킨다.
- <92> 용어 "아실"은 기 $-C(O)R$ [식 중, R 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴이다]를 의미한다.
- <93> 용어 "헤테로아릴"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황에서 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 하나 이상의 고리 내에 함유하는 방향족 기 (즉, 불포화)를 가리킨다. 상기와 같은 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들면, 피리딜 또는 푸릴) 또는 복수 축합 고리 (예를 들면, 인돌리지닐, 벤조티아졸릴 또는 벤조티에닐)을 가질 수 있다. 헤테로아릴의 예에는 [1,2,4]옥사디아졸, [1,3,4]옥사디아졸, [1,2,4]티아디아졸, [1,3,4]티아디아졸, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린 등을 비롯하여 N-알콕시-질소 함유 헤테로아릴 화합물이 포함된다.
- <94> 용어 "헤테로아릴렌"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴기의 디라디칼을 가리킨다. 상기 용어는 2,5-이미다졸렌, 3,5-[1,2,4]옥사디아졸렌, 2,4-옥사졸렌, 1,4-피라졸렌 등과 같은 기로써 예시된다. 예를 들면, 1,4-피라졸렌은 하기와다:



- <95>
- <96> [식 중, A 는 결합점을 나타낸다].
- <97> 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 그러한 헤테로아릴 또는 헤테로아릴렌기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로써 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴,

헥테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헥테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헥테로아릴. 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헥테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1-3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

- <98> 용어 "헥테로아르알킬"은 알킬렌기에 공유결합된 헥테로아릴기를 가리키며, 여기서 헥테로아릴 및 알킬렌은 본원에 정의된다. "임의 치환된 헥테로아르알킬"은 임의 치환된 알킬렌기에 공유결합된 임의 치환된 헥테로아릴기를 가리킨다. 상기와 같은 헥테로아르알킬기는 3-피리딜메틸, 퀴놀린-8-일메틸, 4-메톡시티아졸-2-일프로필 등으로써 예시된다.
- <99> 용어 "헥테로아릴옥시"는 기 헥테로아릴-O- 를 가리킨다.
- <100> 용어 "헥테로시클릭"은 1 내지 40 개의 탄소 원자, 및 질소, 황, 인 및/또는 산소에서 선택된 1 내지 10 개의 헥테로원자, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4 개의 헥테로원자를 고리 내에 갖는, 단일 고리 또는 복수 축합 고리를 갖는 모노라디칼 포화 또는 부분 불포화 기를 가리킨다. 헥테로시클릭기는 단일 고리 또는 복수 축합 고리를 가질 수 있으며, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리노, 피페리디닐, 피페라지노, 디히드로피리디노 등이 포함된다.
- <101> 헥테로시클릭 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 그러한 헥테로시클릭 기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 치환기로써 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헥테로아릴티오, 헥테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헥테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헥테로아릴옥시, 헥테로시클릴, 헥테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헥테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헥테로아릴. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환된 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헥테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에서 선택된 1-3 개의 치환기로 추가 치환될 수 있다.
- <102> 용어 "티올"은 기 -SH 를 가리킨다.
- <103> 용어 "치환된 알킬티오"는 기 -S-치환된 알킬을 가리킨다.
- <104> 용어 "헥테로아릴티올"은 기 -S-헥테로아릴 (여기서, 헥테로아릴기는 상기 정의된 임의 치환된 헥테로아릴기를 포함하여 상기 정의된 바와 같다)을 가리킨다.
- <105> 용어 "술폭사이드"는 기 -S(O)R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헥테로아릴이다]을 가리킨다. "치환된 술폭사이드"는 기 -S(O)R [식 중, R 은 본원에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴, 또는 치환된 헥테로아릴이다]을 가리킨다.
- <106> 용어 "술포"는 기 -S(O)₂R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헥테로아릴이다]을 가리킨다. "치환된 술포"는 기 -S(O)₂R [식 중, R 은 본원에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬, 치환된 아릴 또는 치환된 헥테로아릴이다]을 가리킨다.
- <107> 용어 "케토"는 기 -C(O)- 를 가리킨다. 용어 "티오카르보닐"은 기 -C(S)- 를 가리킨다. 용어 "카르복시"는 기 -C(O)-OH 를 가리킨다.
- <108> "임의의" 또는 "임의"는, 뒤이어 기재된 경우 또는 상황이 발생할 수도, 발생하지 않을 수도 있음을 의미하고, 그 기재는 상기 경우 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.
- <109> 용어 "화합식 I 및 화합식 II의 화합물"은 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 그러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 전구약물, 수화물 및 다형체(polymorph)를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 라세미 혼합물로서, 또는 개별적 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 제조될 수 있다. 임의의 주어진 화합식 I 의 화합물에

존재하는 입체 이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수에 의존한다 (2^n 개의 가능한 입체 이성질체가 존재하며, 이 때 n 은 비대칭 중심의 수이다). 개별적 입체 이성질체는, 합성의 어떤 적절한 단계에서 중간체의 라세미 또는 비-라세미 혼합물을 변형시킴으로써, 또는 화학식 I 의 화합물을 통상적 수단으로서 변형시킴으로써 수득할 수 있다. 개별적 입체 이성질체 (개별적 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 포함) 및 입체 이성질체의 라세미 및 비-라세미 혼합물은 본 발명의 범위에 포함되며, 이들 모두는 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 본 명세서의 구조에 의해 예시되는 것으로 의도된다.

- <110> "이성질체"는 동일한 분자 화학식을 갖는 상이한 화합물이다.
- <111> "입체 이성질체"는 원자가 공간적으로 배열된 방식에서만 상이한 이성질체이다.
- <112> "거울상 이성질체"는 서로에 대해 겹쳐질 수 없는 거울상 이성질체인 입체 이성질체의 쌍이다. 거울상 이성질체 쌍의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 나타내기 위해 사용된다.
- <113> "부분입체 이성질체"는 둘 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로에 대해 거울상이 아닌 입체 이성질체이다.
- <114> 절대 입체화학은 Cahn-Ingold-Prelog R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상 이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S 로써 명시될 수 있다. 절대적 입체구조가 공지되지 않은 변형된 화합물은, 이들이 나트륨 D 선의 파장의 편광 평면을 회전시키는 방향 (우회전성 또는 좌회전성)에 따라 (+) 또는 (-)로 표시된다.
- <115> 용어 "치료적 유효량"은 하기 정의된 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여되었을 때, 상기 치료를 실시하기에 충분한 화학식 I 의 화합물의 양을 가리킨다. 치료적 유효량은 치료될 대상체 및 질환 상태, 대상체의 체중 및 나이, 질환 상태의 심각도, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- <116> 용어 "치료" 또는 "치료함"은 하기를 포함하는, 포유동물의 질환의 임의적 치료를 의미한다:
- <117> (i) 질환의 예방, 즉 질환의 임상적 증상이 발전하지 않도록 함;
- <118> (ii) 질환의 억제, 즉 임상적 증상의 발전을 억제함; 및/또는
- <119> (iii) 질환의 완화, 즉 임상적 증상의 퇴보를 유도함.
- <120> 많은 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기, 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화학식 I 의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하면서, 생물학적으로 또는 다르게 바람직하지 못한 것이 아닌 염을 가리킨다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염에는 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 디(치환된 알킬)아민, 트리(치환된 알킬)아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환된 알케닐 아민, 디(치환된 알케닐)아민, 트리(치환된 알케닐)아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬)아민, 트리(시클로알킬)아민, 치환된 시클로알킬 아민, 이치환된 시클로알킬 아민, 삼치환된 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐)아민, 트리(시클로알케닐)아민, 치환된 시클로알케닐 아민, 이치환된 시클로알케닐 아민, 삼치환된 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 아민 상의 치환기 중 둘 이상이 상이하며, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 등으로 이루어진 군에서 선택되는 혼합된 디- 및 트리-아민이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 2 또는 3 개의 치환기가 아미노 질소와 함께 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민도 포함된다.
- <121> 적당한 아민의 구체적 예에는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필)아민, 트리(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸 피페리딘 등이 포함된다.
- <122> 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조할 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염에

는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산으로부터 유도된 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등이 포함된다.

<123>

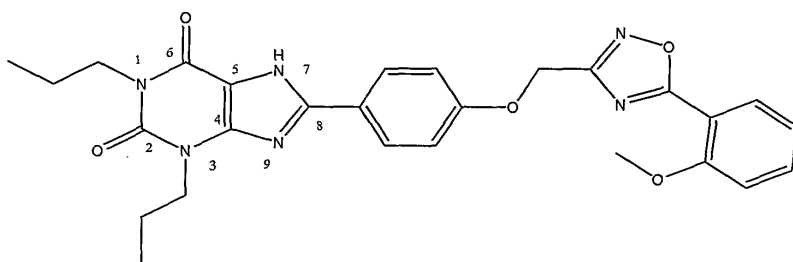
본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체(carrier)"에는 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약학적으로 활성인 물질을 위한 상기와 같은 매질 및 작용제의 용도는 당업계에서 공지되어 있다. 임의의 통상적 매질 또는 작용제로서 활성 성분과 불상용성(incompatible)이지 않는 한, 치료적 조성물에서의 사용이 고려될 수 있다. 보충적인 활성 성분도 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

<124>

명명법

<125>

본 발명의 화합물의 명명 및 번호 지정을, R^1 이 n-프로필이고, R^2 가 n-프로필이고, R^3 이 수소이고, X 가 페닐렌이고, Y 가 -O-(CH₂)₂이고, Z 가 5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일인 화학식 I의 대표적 화합물로서 예시하는데,



<126>

<127>

상기는 8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온으로 명명한다.

<128>

합성 반응 파라미터

<129>

용어 "용매", "비활성 유기 용매" 또는 "비활성 용매"는, 그와 관련하여 기술되는 반응의 조건 하에서 비활성인 용매를 의미한다 [예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아세트니트릴, 테트라히드로푸란 ("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 염화메틸렌 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함]. 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 반응에 사용되는 용매는 비활성 유기 용매이다.

<130>

용어 "q.s."는 언급된 기능, 예를 들면 용액을 원하는 부피 (즉, 100 %)로 만드는 것을 달성하기에 충분한 양 (quantity sufficient)을 첨가함을 의미한다.

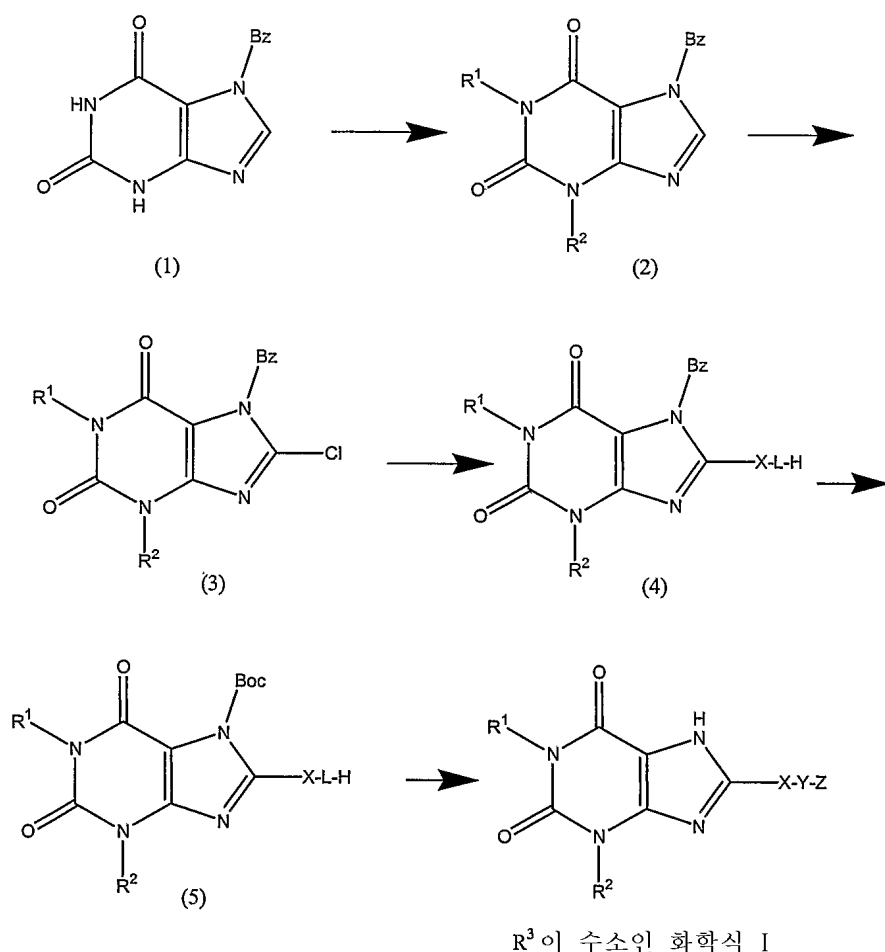
<131>

화학식 I의 화합물의 합성

<132>

R^1 및 R^2 가 동일하고, R^3 이 수소이고, Y 가 산소, 황 또는 질소 원자를 함유하는 화학식 I의 화합물은 반응식 I에 나타난 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 I



<133>

<134> [식 중, Bz 는 벤질이고, Boc 는 t-부틸옥시카르보닐이며, L 은 -O-, -S- 또는 -NH- 이다].

<135> R^3 이 수소일 때, 화학식 I 및 화학식 II는 토토머화(tautomerism)의 결과로서 동일한 화합물임에 주목한다.

<136> 단계 1 - 화학식 (2)의 제조

<137> N-7 위치에서 보호되는 화학식 (1)의 화합물은 상업적으로 시판되거나, 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다 (예를 들면, Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990)을 참조). 화학식 (1)의 화합물을 강염기, 예를 들면 수소화나트륨의 존재 하에서 화학식 R^1LG [식 중, LG 는 이탈기, 바람직하게는 염소, 브롬 또는 요오드이다]의 화합물 2 등량 이상과 반응시킨다. 상기 반응은 극성 용매, 예를 들면 DMF 중에서, 초기에는 대략 실온의 온도에서 수행된 후, 약 30-100℃, 예를 들면 약 70℃의 온도에서 약 6-24 시간 동안 반응시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (2)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<138> 상기 반응은 R^1 및 R^2 가 동일한 화학식 (2)의 화합물만을 제공한다는 것을 유념해야 한다. R^1 및 R^2 가 상이한 화학식 (2)의 화합물의 제조 절차를 하기 반응식 III 에 나타낸다.

<139> R^1 및/또는 R^2 가 아릴 또는 헤테로아릴기인 화학식 (2)의 화합물의 제조에는 상이한 합성반응이 요구되며, 이를 반응식 III 에 나타낸다.

<140> 단계 2 - 화학식 (3)의 제조

<141> 이어서, 화학식 (2)의 화합물을, 화학식 (3)의 8-클로로 화합물을 수득하도록, 할로젠화제, 예를 들면 N-클로로석신이미드와의 반응에 의해 8-위치에서 할로젠화시켜, 화학식 (3)의 화합물을 수득한다. 일반적으로, 화학식 (2)의 화합물을 테트라히드로푸란과 같은 비활성 용매에 용해시키고, N-브로모석신이미드 (또는 N-클로로석신이

미드)를 첨가한다. 반응을 약 0-30℃의 온도, 예를 들면 약 실온에서 약 1-10 시간, 예를 들면 약 4 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (3)의 생성물을 통상적인 수단에 의해 분리시키고, 재결정화시킨다.

<142> 단계 3 - 화학식 (4)의 제조

<143> 이어서, 화학식 (3)의 화합물을, 팔라듐(0) 착물의 존재 하 적절하게 치환된 봉산 유도체와의 반응에 의해 화학식 (4)의 화합물로 전환시킨다. 예를 들면, X 가 임의 치환된 페닐인 경우, 화학식 (3)의 화합물을 임의 치환된 페닐붕산과 반응시킨다. 반응을 약 환류 온도에서 약 24 시간 동안, 탄산나트륨 수용액 및 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)의 존재 하에서, 비활성 용매, 예를 들면 톨루엔/에탄올 중에서 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (4)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<144> 단계 4 - 화학식 (5)의 제조

<145> a) 이어서, 화학식 (4)의 화합물의 벤질 보호기를 Boc 로 대체하여, 화학식 (5)의 화합물을 수득한다. 일반적으로, 화학식 (4)의 화합물을 메탄올과 같은 비활성 용매에 용해시키고, 수소화 촉매를 첨가한다. 반응물을 수소 분위기 하에서, 약 0-30℃의 온도, 예를 들면 약 실온에서, 약 8-24 시간, 예를 들면 약 18 시간 동안 교반한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 생성물을 통상적인 수단에 의해 분리한다.

<146> b) 이어서, 생성물을 메탄올과 같은 비활성 용매에 용해시키고, 여기에 과량의 디-*t*-부틸디카보네이트 및 부자유(hindered) 염기, 예를 들면 에틸디이소프로필아민을 첨가한다. 혼합물을 약 8-24 시간, 예를 들면 약 18 시간 동안 환류시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 화학식 (5)의 화합물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<147> 단계 5 - R³이 수소인 화학식 I의 제조

<148> 이어서, 화학식 (5)의 화합물을, 화학식 Z-Y-LG [식 중, Z 및 Y 는 상기 정의한 바와 같고, LG 는 이탈기, 바람직하게는 할로젠, 보다 바람직하게는 클로로이다 (Boc 보호기가 동시에 제거된다)]의 화합물과의 반응에 의해 화학식 I 의 화합물로 전환시킨다. 반응은 수소화나트륨과 같은 강염기의 존재 하에서, 비활성 극성 용매, 바람직하게는 DMF 중에서 약 0-30℃의 온도, 바람직하게는 약 실온에서, 약 8-24 시간, 바람직하게는 약 16 시간 동안 수행한다. BOC 보호기 또한 상기 반응 절차에서 제거된다. 반응이 실질적으로 완료되면, R³ 이 수소인 화학식 I의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<149> 단계 5 - R³ 이 수소 이외의 것인 화학식 I의 제조

<150> R³ 이 수소인 화학식 I의 화합물을, 화학식 R3-LG [식 중, LG 는 이탈기, 바람직하게는 요오드 또는 브로모이다]의 화합물과의 반응에 의해, R³ 이 수소가 아닌 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 반응은 탄산칼륨과 같은 약염기의 존재 하에서, 비활성 극성 용매, 바람직하게는 DMF 중에서, 약 30-100℃, 바람직하게는 약 70℃의 온도에서 약 8-24 시간, 바람직하게는 약 16 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, R³ 이 수소 이외의 것인 화학식 I의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

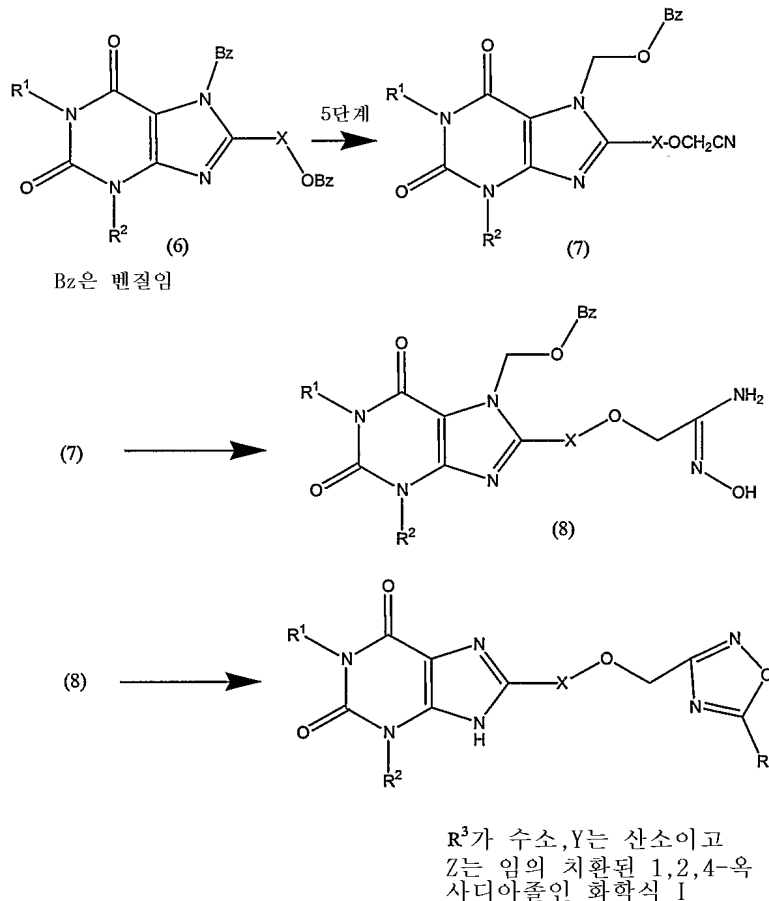
<151> 대안적으로는, 화학식 (4)의 벤질 보호기를 (BOC 기 대신) 트리메틸실릴-에톡시메틸 보호기로 대체할 수 있고, 이후의 상기의 제거는 보다 온화한 반응 조건 하에서 달성될 수 있다. 일반적으로, 단계 4a 의 생성물을 비활성 용매, 바람직하게는 무수 DMF (100 ml) 중에 용해시키고, 염기, 바람직하게는 탄산칼륨의 존재 하에서 트리메틸실릴-에톡시메틸 클로라이드와 반응시킨다. 반응은 약 50-90℃, 바람직하게는 약 70℃의 온도에서, 약 1-6 일, 바람직하게는 약 72 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 생성물을 통상적인 수단, 바람직하게는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<152> 이어서 생성물을 Z-Y-LG [식 중, Z 및 Y 는 상기 정의된 바와 같고, LG 는 상기 단계 5에 나타난 바와 같은 이탈기이다]와 반응시킨다. 트리메틸실릴-에톡시메틸 보호기를, 양성자성 용매 중의 산, 바람직하게는 에탄올 중 염산에 의한 처리에 의해 수득된 중간체 화합물로부터 제거하여, 화학식 I의 화합물을 수득한다.

<153> 대안적으로는, 화학식 (1)의 출발 물질의 벤질기를 단계 2 의 할로겐화 전에 BOC 로써 대체할 수 있다. 이러한 방식에서는, 상기 단계 4 에 개시된 바와 같이 벤질에서 BOC 로 보호기를 변환시킬 필요가 없다.

<154> R^3 이 수소이고, Z 가 임의 치환된 1,2,4-옥사디아졸이고, 바람직하게는 Y 가 산소인 화학식 I의 화합물의 대안적인 제조 방법을 반응식 II 에 나타낸다.

반응식 II



<155>

<156> 단계 1 - 화학식 (7)의 제조

<157> 화학식 (6)의 화합물을 상기 화합물 (4)에 대해 나타낸 바와 유사한 방식으로 제조한다. 이를 촉매, 바람직하게는 탄소 상의 Pd 의 존재 하에서 수소로 처리함으로써 탈보호한다. 상기과 같이 제조된 히드록시 화합물을 이미다졸의 존재 하에서 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드와 반응시켜, tert-부틸디메틸실릴옥시 유도체를 수득한다. 상기 화합물을 수소화나트륨과 반응시키고, 상기과 같이 제조된 음이온을 벤질옥시메틸 클로라이드와 반응시켜, N-7 위치에서 벤질옥시메틸에 의해 보호된 화합물을 수득한다. 이어서, tert-부틸디메틸실릴 보호기를 통상적인 수단, 예를 들면 테트라부틸암모늄 플루오라이드로의 처리에 의해 제거하고, 수득된 히드록시 화합물을 강염기, 예를 들면 칼륨 t-부톡사이드의 존재 하에서 요오도아세트니트릴 또는 클로로아세트니트릴과 반응시킨다. 반응을 비활성 용매, 바람직하게는 테트라히드로푸란 중에서, 약 실온에서 약 6-24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (7)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<158> 단계 2 - 화학식 (8)의 제조

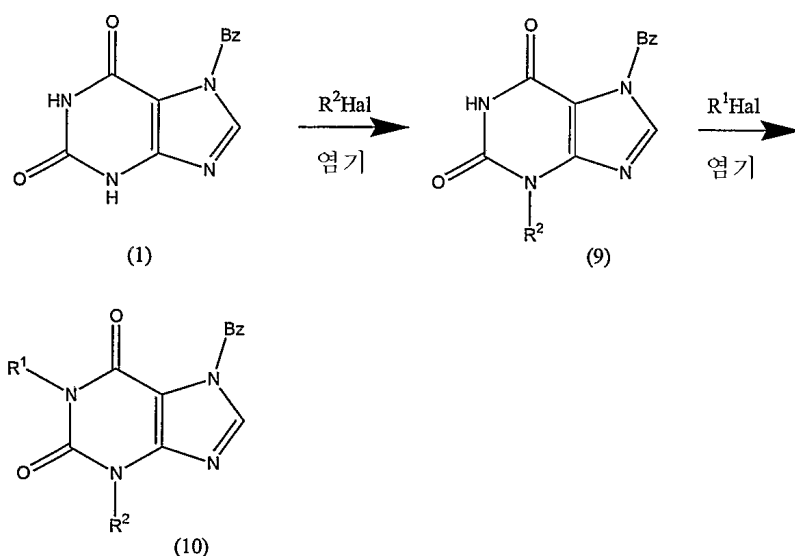
<159> 이어서, 화학식 (7)의 화합물을 히드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시킨다. 일반적으로, 화학식 (7)의 화합물을 에탄올과 같은 비활성 용매 중에 용해시키고, 히드록실아민 하이드로클로라이드를 등량의 강염기, 예를 들면 나트륨 에톡사이드와 함께 첨가한다. 반응을 약 0-30℃의 온도, 예를 들면 약 실온에서, 약 6-24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (8)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<160> 단계 3 - 화학식 I의 제조

<161> 이어서, 화학식 (8)의 화합물을, 화학식 $RC(O)Cl$ [식 중, R 은 옥사디아졸 고리 상의 5-치환을 수득하게 하는 임의 치환을 나타낸다]의 적절히 치환된 산 클로라이드와의 반응에 의해, 화학식 I의 임의 치환된 1,2,4-옥사디아졸로 고리화한다. 일반적으로, 화학식 (8)의 화합물을 디옥산과 같은 비활성 용매에 용해시키고, 탄산칼륨 및 산 클로라이드를 첨가한다. 혼합물을 약 0-30℃의 온도, 바람직하게는 약 실온에서 약 10 분간 반응시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 중간체를 통상적으로 단리하고, 자일렌과 같은 고 비점 비활성 용매에 용해시킨다. 혼합물을 약 100-160℃, 바람직하게는 약 145℃의 온도에서 약 6-24 시간 동안 반응시킨다. 화학식 I의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 단리한다.

<162> R^1 및 R^2 가 동일하지 않은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 반응식 III 에 나타낸다.

반응식 III



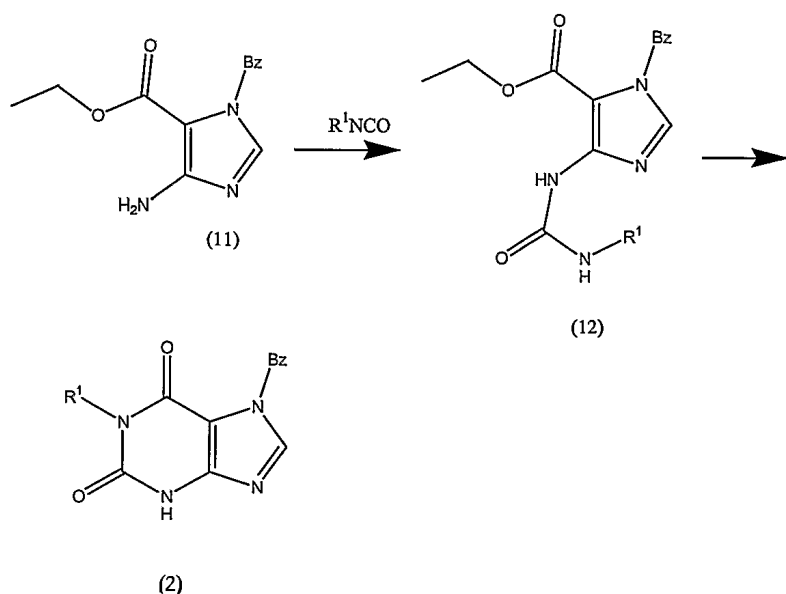
<163>

<164> [식 중, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같고, Bz 는 벤질이고, Hal 은 클로로, 브로모 또는 요오도이다].

<165> 일반적으로, 절차를 [Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990)]에 기술된 바와 같이 수행한다. 상기 반응식은 잔틴이 N3 > N7 > N1 의 순서로 알킬화제와 반응하는 것으로 잘 알려진 사실을 활용한다. 화학식 (1)의 화합물에서와 같이 N7을 보호한 채로, 화학식 R^2LG [식 중, LG 는 이탈기, 바람직하게는 염소, 브롬 또는 요오드이다]의 화합물을 약간의 과량으로 하여, 화학식 (2)의 화합물의 제조를 위해 상기 나타낸 바와 동일한 방식으로, 화학식 R^2LG 와의 반응으로부터 화학식 (9)의 화합물을 수득한다. (9)와 화학식 R^1LG 의 화합물과의 추가 반응으로부터 R^1 및 R^2 가 상이한 화학식 (10)의 화합물을 수득한다.

<166> R^2 가 수소 또는 알킬이고, R^1 이 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 (2)의 화합물의 제조 방법을 반응식 IV 에 나타낸다.

반응식 IV



<167>

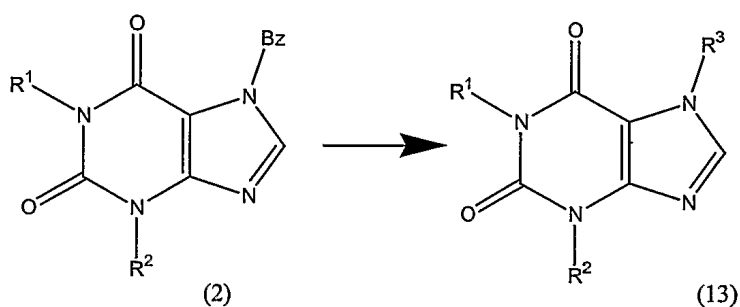
<168> R^1 이 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 (2)의 화합물을 [Synthesis, 1995, 855-858 면]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 일반적으로, 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조된 화학식 (11)의 화합물을 화학식 R^1NCO 의 적절하게 치환된 이소시아네이트와 반응시켜, 화학식 (12)의 화합물을 수득하고, 이를 염기성 조건 하에서, 예를 들면 나트륨 에톡사이드로 처리하여 폐환시켜, R^1 이 아릴 또는 헤테로아릴이고 R^2 가 수소인 화학식 (2)의 화합물을 수득한다. 상기 방법을 사용하여, R^1 이 알킬 등인 화합물을 또한 수득할 수 있다.

<169> 이어서, R^2 가 수소인 화학식 (2)의 화합물을, 반응식 I 에 나타난 바와 동일한 방식으로 화학식 R^2Hal 의 알킬 할라이드와 추가 반응시켜, R^1 이 아릴 또는 헤테로아릴이고 R^2 가 알킬인 화학식 (2)의 화합물을 수득할 수 있다.

<170> R^1 및 R^2 가 모두 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 (2)의 화합물을 [Chem.Ber., GE; 111; 1978; 982-995]에 개시된 바와 같이 제조한다.

<171> R^3 이 수소가 아닌 화학식 I 의 화합물의 제조 방법을 반응식 V 에 나타낸다.

반응식 V



<172>

<173> 화학식 (13)의 제조

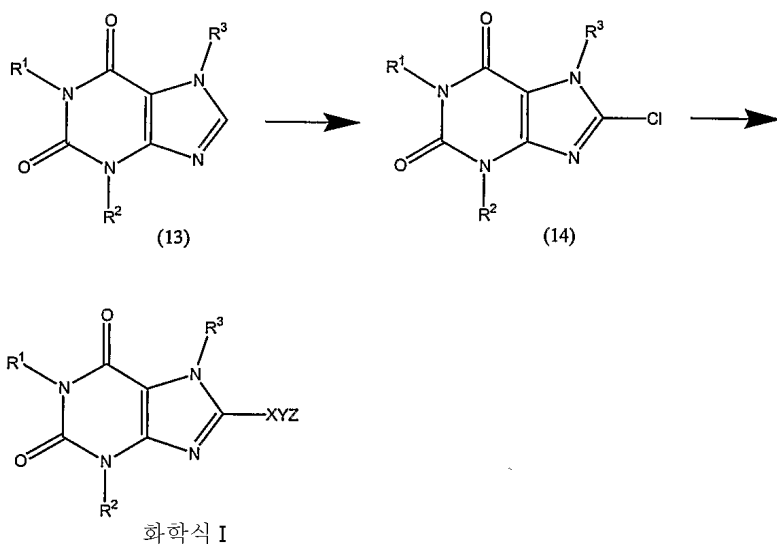
<174> 화학식 (2)의 화합물의 벤질 보호기를 반응식 I 의 단계 4 에 기재된 바와 같이 수소화에 의해 제거한다. 이어서, 수득된 화합물을 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서 화학식 R^3LG [식 중, LG 는 이탈기, 바람직하게는

염소, 브롬 또는 요오드이다]의 화합물과 반응시킨다. 반응을 극성 용매, 예를 들면 DMF 중에서 초기에는 약 실온의 온도에서 반응시킨 후, 약 30-100℃, 예를 들면 약 70℃의 온도에서 약 6-24 시간 동안 반응시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (13)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 감압 하에서의 용매 제거 후, 잔류물의 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리한다.

<175> 반응은 [J. Med. Chem., 1999, 42, 2527-2534]에 보다 상세히 개시되어 있다.

<176> 화학식 I 의 화합물의 대안적인 제조 방법을 반응식 VI 에 나타낸다. 화학식 (14)의 8-클로로 유도체와 화학식 (HO)₂B-X-Y-Z 의 커플링이, 사슬 내에 헤테로원자가 없는 화학식 I의 화합물의 제조에 편리한 방법이다.

반응식 VI

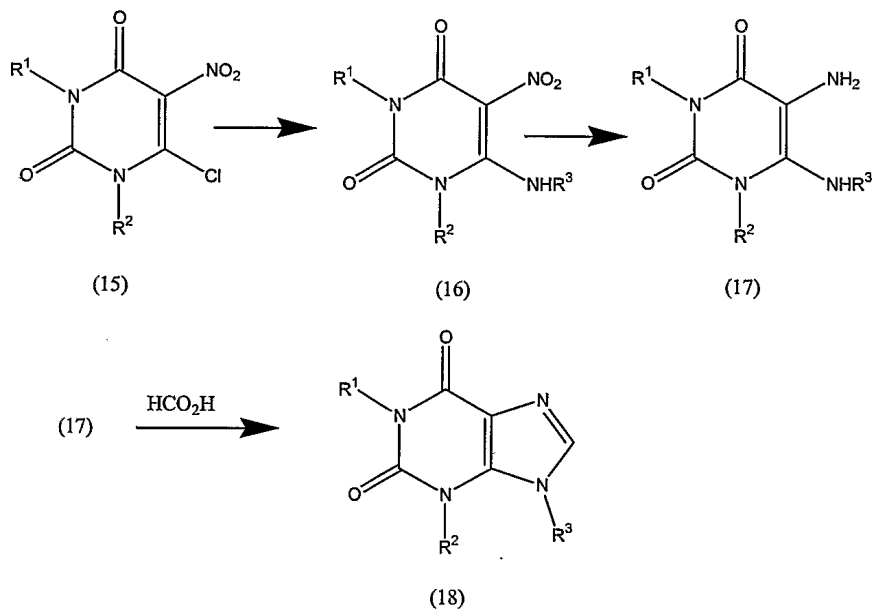


<177>

<178> 화학식 II 의 화합물의 제조

<179> 화학식 II 의 화합물의 제조를 상기 반응식 I, II 및 III 에 나타낸 바와 동일한 방식으로, 화학식 (18)의 화합물로부터 출발하며 수행하며, 이의 제조를 반응식 VII 에 나타낸다.

반응식 VII

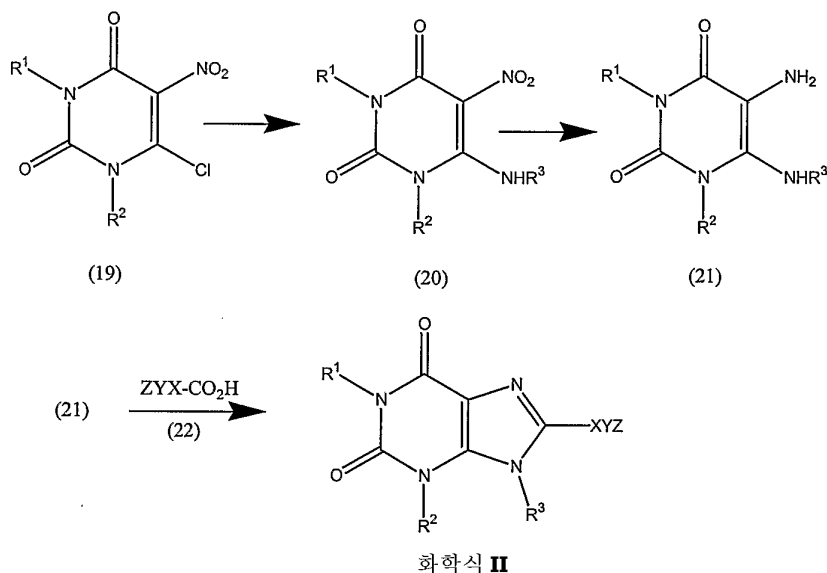


<180>

<181> 유사한 반응 순서가 미국특허 제 5,631,260 호에 개시되어 있으며, 이의 전체 개시내용이 본원에 참고문헌으로서 인용되었다.

<182> RCO_2H (또는 $RCOCl$)을 포름산 대신에 사용하는 경우, 8-위치에서 R 로 치환된 화학식 (18)의 화합물을 수득하는 것을 유념해야 한다. 따라서, RCO_2H 가 $ZYXCO_2H$ (화학식 (22)의 화합물)과 등량인 경우, 화학식 II의 화합물의 대안적 합성이 반응식 VIII 에 나타낸 바와 같이 달성될 수 있다.

반응식 VIII



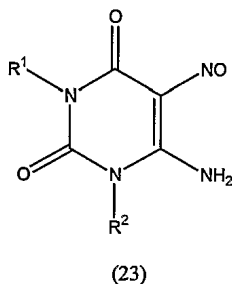
<183>

<184> R^3 이 수소인 경우, 화학식 I 또는 II 의 화합물이 제조된 것을 유념해야 한다.

<185> 화학식 (19)의 화합물은 상업적으로 시판되거나, 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조한다. 상기 화합물을 전체 개시내용이 본원에 참고문헌으로 인용된 미국특허 제 5,446,046 호에 기재된 바와 같이 화학식 II의 화합

물 (또는 R^3 이 수소인 화학식 I 의 화합물)로 전환시킨다.

<186> 유사한 반응을, 화학식 (23)의 니트로소 아미노 유도체로써 출발하여 수행할 수 있다.

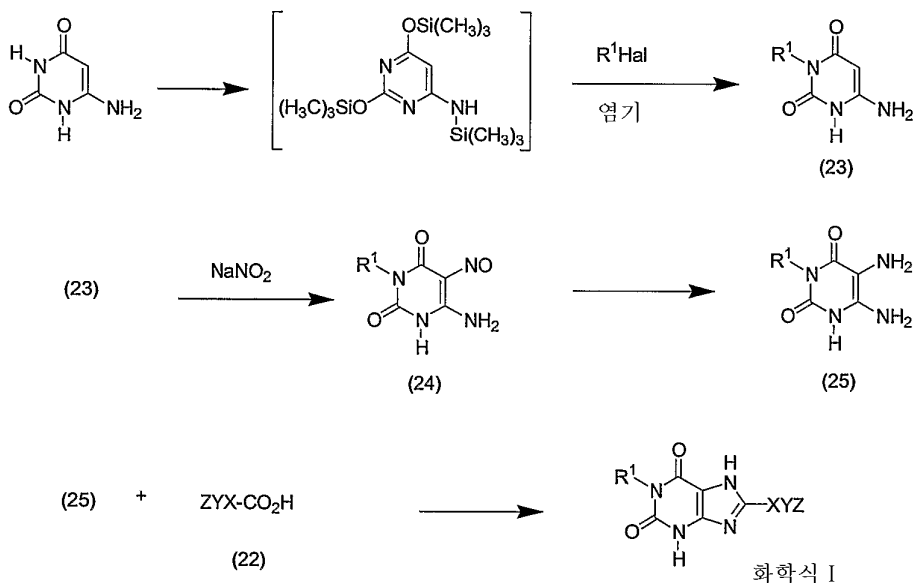


<187>

<188> 화학식 (23)의 화합물을 수소/산화백금 촉매로써 환원시켜, R^3 이 수소인 (21)의 상응하는 디아미노 화합물을 수득한다. 대안적으로는, 화학식 (23)의 화합물을 상기 반응식 VII 에 기재된 바와 같이 R^3 으로 먼저 치환하여, R^3 이 수소 이외의 것인 화학식 (21)의 상응하는 디아미노 화합물을 수득할 수 있다.

<189> 대안적으로는, 화학식 (23)의 화합물을 반응식 IX 에 나타낸 바와 같이 R^2 가 수소이고 R^1 이 수소 이외의 것인 화학식 I 의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 IX



<190>

<191> 단계 1 - 화학식 (23)의 제조

<192> 상업적으로 시판되는 6-아미노유라실을, 예를 들면 황산암모늄과 같은 촉매의 존재 하에서 용매로서의 헥사메틸 디실라잔과의 반응에 의해 먼저 실릴화시킨다. 반응은 약 환류 온도에서, 약 1-10 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 상기와 같이 제조된 실릴화 화합물을 통상적으로 단리한 후, 바람직하게는 용매의 부재 하에서, 화학식 $R^1\text{Hal}$ [식 중, R^1 은 상기 정의된 바와 같다]의 화합물과 반응시킨다. 반응은 약 환류 온도에서, 약 12 시간 내지 7 일간 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (23)의 생성물을 통상적인 수단에 의해 단리한다.

<193> 단계 2 - 화학식 (24)의 제조

<194> 이어서, 화학식 (23)의 화합물을 아세트산 수용액과 같은 산 수용액에 용해시키고, 아질산나트륨과 반응시킨다.

반응은 약 20-50℃, 바람직하게는 약 30℃의 온도에서, 약 30 분을 초과하여 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (24)의 생성물을 통상적인 수단, 예를 들면 여과에 의해 분리한다.

<195> 단계 3 - 화학식 (25)의 제조

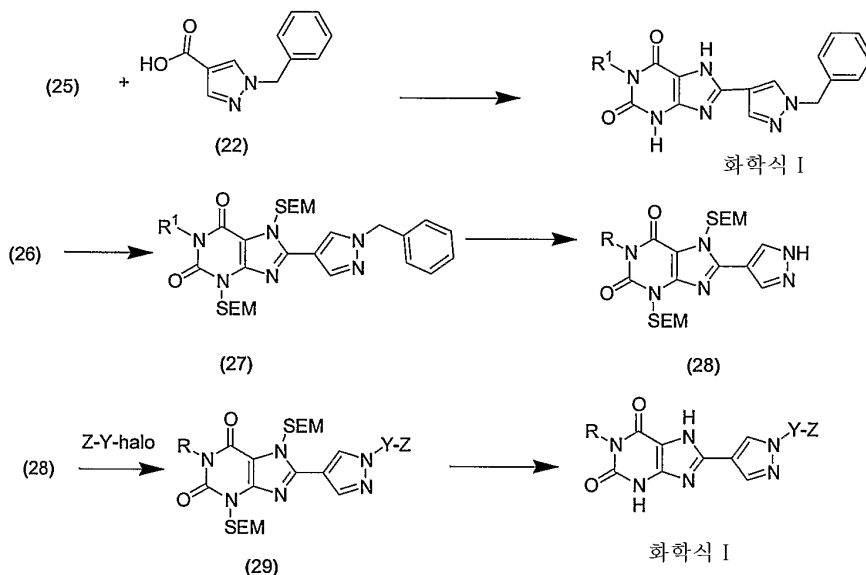
<196> 이어서, 화학식 (24)의 화합물을 디아미노 유도체로 환원시킨다. 일반적으로, 화학식 (24)의 화합물을 암모니아수에 용해시킨 후, 환원제, 예를 들면 나트륨 하이드로설파이드를 첨가한다. 반응은 약 70℃의 온도에서 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (25)의 생성물을 통상적으로, 예를 들면 냉각된 반응 혼합물의 여과에 의해 분리한다.

<197> 단계 4 - 화학식 I의 제조

<198> 이어서, 화학식 (25)의 화합물을 카르보디이미드, 예를 들면 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드의 존재 하에서, 화학식 Z-Y-X-CO₂H의 카르복실산과 반응시킨다. 반응은 약 20-30℃의 온도에서 약 12-48 시간 동안 수행한다. 생성물을 통상적으로, 예를 들면 여과에 의해 분리하고, 황산암모늄의 존재 하에서 약 2 일간 환원 하에서 과량의 헥사메틸디실라잔과 반응시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 I의 생성물을 통상적으로, 예를 들면 냉각된 반응 혼합물의 여과에 의해 분리한다.

<199> X가 임의 치환된 1,4-피라졸렌인 반응식 IX에 나타난 제조의 구체적 예를 반응식 X에 나타낸다.

반응식 X

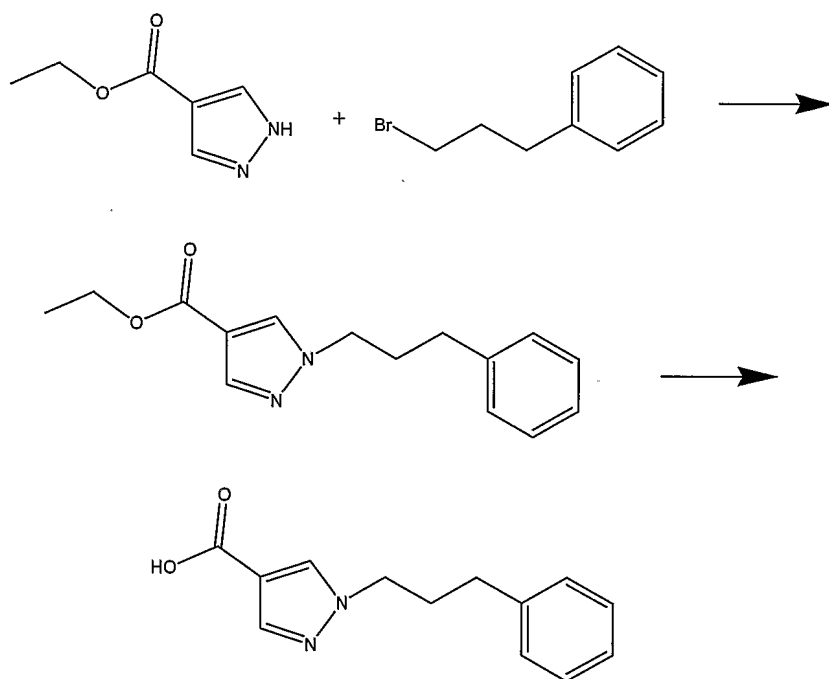


<200> [식 중, SEM은 2,2-(트리메틸실릴)에톡시메틸이고, 할로는 클로로, 브로모 또는 요오도이다].

<201> 상기 반응을 하기 예에서 보다 상세하게 설명한다.

<202> 화학식 (22)의 화합물의 합성예를 반응식 XI에 나타낸다:

반응식 XI

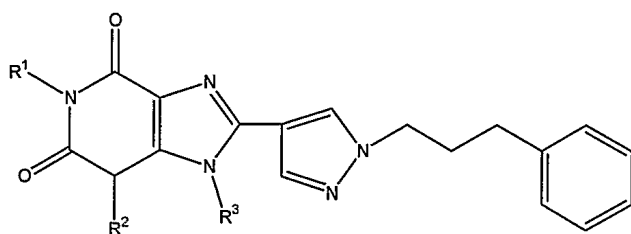


(22)

<204>

<205>

반응을 실시예 9 에 나타낸 바와 같이 수행한다. 이어서, 화학식 (22)의 피라졸 생성물을 상기 및 실시예 9 에 기재한 바와 같이 화학식 (21) 또는 (25)의 화합물과 반응시켜, 화학식 II (R^3 이 수소인 경우, 화학식 I)의 화합물을 수득한다.



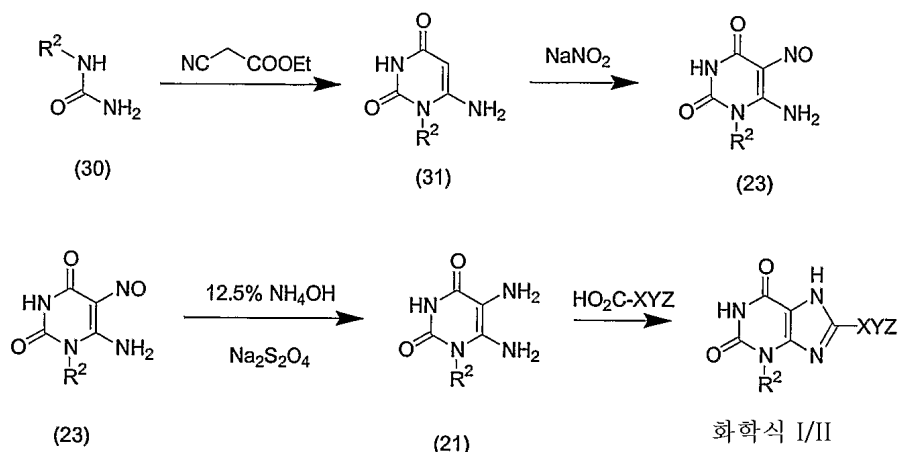
화학식I 또는 II

<206>

<207>

화학식 (23)의 화합물로부터, R^1 이 수소이고 R^2 가 수소 이외의 것인 화학식 I 의 화합물의 제조를 반응식 XII 에 나타낸다.

반응식 XII



<208>

<209> 단계 1 - 화학식 (31)의 제조

<210> 화학식 (30)의 화합물은 상업적으로 시판되거나, 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조한다. 상기를 에탄올과 같은 양성자성 용매 중에서, 나트륨 에톡사이드와 같은 강염기의 존재 하에서 에틸 시아노아세테이트와 반응시킨다. 반응은 약 환류 온도에서, 약 4 내지 약 24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 상기와 같이 제조된 화학식 (31)의 화합물을 통상적으로 분리한다.

<211> 단계 2 - 화학식 (23)의 제조

<212> 이어서, 화학식 (31)의 화합물을 수성 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드 및 물에서 아질산나트륨과 혼합하고, 염산과 같은 강산과 반응시켜, 화학식 (23)의 니트로소 화합물을 제조한다. 반응은 약 50℃ 내지 약 100℃의 온도에서, 약 1 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (23)의 생성물을 통상적인 수단에 의해 분리한다.

<213> 단계 3 - 화학식 (21)의 제조

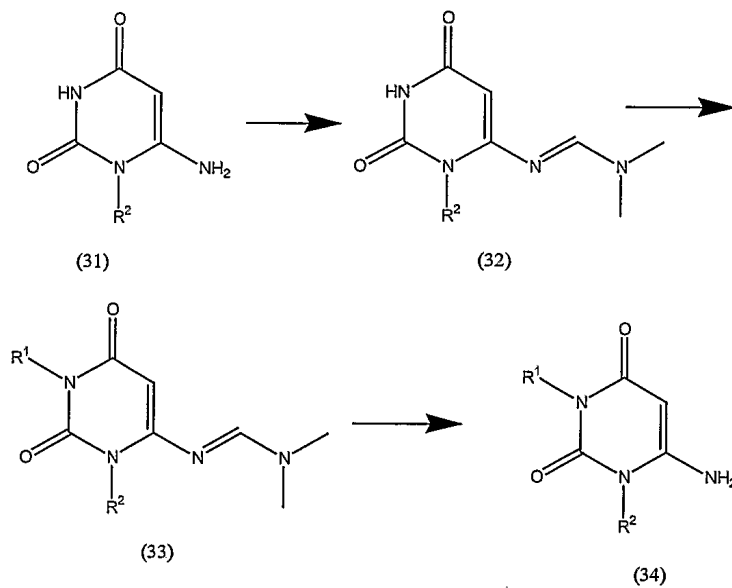
<214> 이어서, 화학식 (23)의 화합물을 디아미노 유도체로 환원시킨다. 일반적으로, 화학식 (23)의 화합물을 암모니아수에 용해시킨 후, 나트륨 하이드로설파이트와 같은 환원제를 첨가한다. 반응은 약 70℃의 온도에서 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (21)의 생성물을 통상적으로, 예를 들면 냉각된 반응 혼합물의 여과에 의해 분리한다.

<215> 단계 4 - 화학식 I의 제조

<216> 이어서, 화학식 (21)의 화합물을, 반응식 IX의 단계 4에 기재된 바와 동일한 방식으로 화학식 Z-Y-X-CO₂H의 카르복실산과 반응시켜, 화학식 I의 화합물을 제조한다.

<217> 화학식 (31)의 화합물을 대안적 합성에 사용하여, 반응식 XIII에 나타낸 바와 같이, R₁이 수소이고 R₂가 수소 이외의 것이거나, R₁ 및 R₂ 모두가 수소 이외의 것이고 동일하거나 상이한 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 XIII



단계 1 및 2

상기에 나타난 바와 같이 제조된 화학식 (31)의 화합물을 극성 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 중에서 N,N-디메틸포름아미드의 디메틸아세탈과 반응시킨다. 반응은 약 40℃에서 약 1 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 상기와 같이 제조된 화학식 (32)의 화합물을 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에서, 화학식 R¹Hal [식 중, Hal은 클로로, 브로모 또는 요오도이다]의 화합물과 반응시킨다. 반응은 약 80℃에서, 약 4-24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (33)의 생성물을 통상적으로, 예를 들면 감압 하에서의 용매의 증발에 의해 분리하고, 잔류물을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용한다.

단계 2

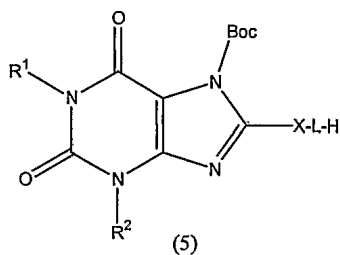
화학식 (33)의 화합물을 극성 용매 중의, 예를 들면 메탄올에 현탁된 암모니아수와 반응시킨다. 반응은 약 실온에서, 약 1-3 일간 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (33)의 생성물을 통상적으로, 예를 들면 감압 하에서의 용매의 증발 및 잔류물을 물과 함께 혼합(trituration)함으로써 분리한다.

이어서, 화학식 (34)의 화합물을, 반응식 IX 에서 화학식 (23)의 화합물의 제조에 대해 상기 나타난 바와 동일한 방식으로 화학식 I 의 화합물로 전환시킨다.

바람직한 방법 및 마지막 단계

본 발명의 화합물을 하기의 마지막 단계에 따라 제조할 수 있다:

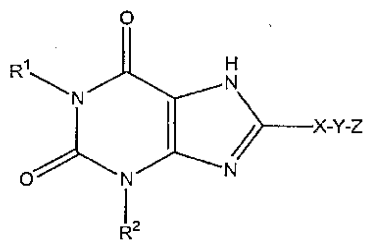
1. 하기 화학식의 화합물:



[식 중, R¹, R² 및 X 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같고, L 은 -O-, -S- 또는 -NH- 이며, Boc 는 t-부틸 옥시카르보닐이다];

화학식 Z-Y-LG [식 중, Z 및 Y 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]의 화합물과 접촉시키는 단계.

<230> 2. 하기 화학식의 화합물:



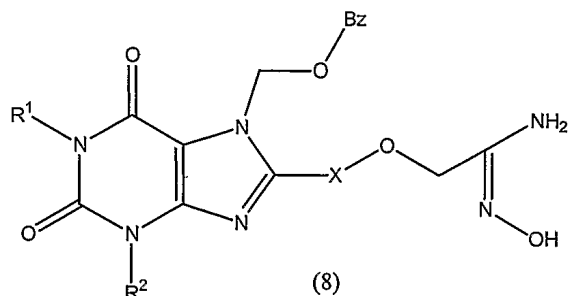
R³ 이 수소인 화학식 I

<231>

<232> [식 중, R¹, R² 및 X, Y 및 Z 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]을;

<233> 화학식 R³-LG [식 중, R³ 은 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같고, LG 는 이탈기이다]의 화합물과 접촉시키는 단계.

<234> 3. 하기 화학식의 화합물:



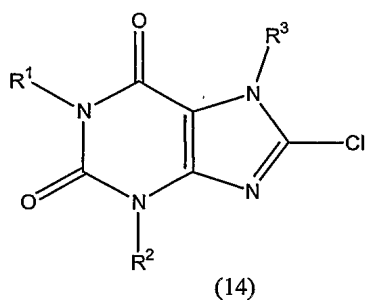
<235>

<236> [식 중, R¹, R² 및 X 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]을:

<237> 화학식 RC(O)Cl [식 중, R 은 옥사디아졸 고리 상의 5-치환을 수득하게 하는 임의적 치환을 나타낸다]의 산 클로라이드와 접촉시켜;

<238> Y 가 산소이고 Z 가 임의 치환된 1,2,4-옥사디아졸인 화학식 I 의 화합물을 수득하는 단계.

<239> 4. 하기 화학식의 화합물:

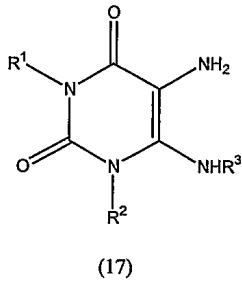


<240>

<241> [식 중, R¹, R² 및 R³ 은 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]을:

<242> 화학식 (HO)₂B-X-Y-Z [식 중, X, Y 및 Z 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]의 화합물과 접촉시키는 단계.

<243> 5. 하기 화학식의 화합물:



<244> [식 중, R¹, R² 및 R³ 은 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]을:

<245> 화학식 ZYXCO²H (화학식 (22)의 화합물) [식 중, X, Y 및 Z 는 상기 발명의 개요에 정의된 바와 같다]의 화합물

<246> 과 접촉시키는 단계.

<247> 용도, 시험 및 투여

<248> 일반적 용도

<249> 화학식 I 의 화합물은 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 투여에 반응하는 상태의 치료에 효과적이다. 그러한 상태로는 설사, 죽상동맥 경화증, 제협착, 당뇨병 망막변증, 암, 노인성 치매, 알츠하이머 병, 파킨슨씨 병, 외상적 뇌 손상, 및 천식, 아토피성 습진 및 건초열을 포함한 타입 I 의 과민 반응 중 하나 이상이 포함되나, 여기에 한정되는 것은 아니다.

<250> 시험

<251> 활성 시험은 상기 참조된 특허 및 특허출원, 및 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 및 당업자에게 명백한 방법에 의해 수행한다.

<252> 약학적 조성물

<253> 화학식 I 의 화합물은 보통 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서 본 발명은, 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식 I 의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 비활성 고체 희석제 및 충전제를 포함한 담체, 살균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한 희석제, 투과 촉진제, 가용화제 및 보조물질(adjuvant)을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 화학식 I 의 화합물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 상기와 같은 조성물은 약학 분야에서 잘 알려진 방식으로 제조한다 (예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co. 출판, Philadelphia, PA 제 17 판 (1985), 및 "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 제 3 판 (G.S. Banker & C.T. Rhodes, 편집) 참조).

<254> 투여

<255> 화학식 I 의 화합물은 유사한 용도를 갖는 작용제에 대해 허용된 임의의 투여 방식, 예를 들면 참조문헌으로 인용된 특허 및 특허출원에 기술된 바처럼, 직강, 구강, 비강 및 피부투과 경로를 포함하여, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 스텐트(stent), 예를 들면 동맥에 삽입되는 원통형 고분자와 같은 함침되거나 코팅된 장치를 통해, 단일 투여량으로 또는 복수 투여량으로 투여할 수 있다.

<256> 한 투여 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 것이다. 본 발명의 신규한 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태에는, 참깨유, 옥수수유, 면실유 또는 땅콩유, 및 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로오스를 사용한 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전, 또는 살균 수용액, 및 유사 약학적 운반체(vehicle)가 포함된다. 식염수 중 수용액이 또한 통상적으로 주사제에 사용되나, 본 발명의 맥락에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이의 적당한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체 및 식물성 오일 또한 사용할 수 있다. 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 사용으로, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용으로 적절한 유동성을 유지시킬 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 수행될 수 있다.

- <257> 살균 주사용 용액은 화학식 I 의 화합물을 필요한 양으로, 필요에 따라 상기 언급한 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매에 혼합한 후, 여과 살균함으로써 제조한다. 일반적으로, 분산액은 다양한 살균 활성 성분을, 기본 분산액 매질 및 상술한 것들 중 필요한 기타 성분을 함유하는 살균 담체에 혼합함으로써 제조한다. 살균 주사용 용액의 제조를 위한 살균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은, 미리 살균-여과된 용액으로부터 활성 성분 및 임의의 바람직한 부가적 성분의 분말을 제공하는 진공 건조 및 냉동 건조 기법이다.
- <258> 경구 투여는 화학식 I 의 화합물의 투여를 위한 또다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 (enteric coating) 정제 등을 통할 수 있다. 하나 이상의 화학식 I 의 화합물을 포함하는 약학적 조성물의 제조에 있어서, 활성 성분은 보통 부형제로 희석하고/하거나, 캡슐, 사세이 (sachet), 페이퍼 또는 기타 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입한다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분용 운반체, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제(pill), 분말, 마름모꼴 정제(lozenge), 사세이, 카세이 (cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 예컨대 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 살균 주사용 용액, 및 살균 포장 분말의 형태일 수 있다.
- <259> 적당한 부형제의 일부 예에는, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미소결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 포함된다. 제형물에는 또한 하기가 포함될 수 있다: 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제 및 풍미제.
- <260> 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여된 후 활성 성분의 속방, 서방 또는 지연방출(delayed release)을 제공하도록 제형할 수 있다. 경구 투여용 방출 제어 약물전달 시스템에는 삼투압 펌프 시스템, 및 고분자 코팅된 저장소 또는 약물-고분자 매트릭스 제형물을 함유하는 용해 시스템이 포함된다. 방출 제어 시스템의 예는 미국 특허 제 3,845,770 호; 4,326,525 호; 4,902,514 호; 및 5,616,345 호에 제공된다. 본 발명의 방법에서 사용되는 또다른 제형은 피부투과 전달 장치 ("패치(patch)")를 사용한다. 상기 와 같은 피부투과 패치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 비연속적 주입하기 위해 사용할 수 있다. 약학적 작용제의 전달을 위한 피부투과 패치의 설계 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,023,252 호, 4,992,445 호 및 5,001,139 호를 참조한다. 상기 패치는 약학적 작용제의 연속적으로, 주기적으로 또는 필요시 전달하도록 설계할 수 있다.
- <261> 조성물은 바람직하게는 단위 투여량 형태로 제형화된다. 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 대상체 및 기타 포유동물을 위한 단위적 투여량으로 적당한, 물리적으로 분리된 단위를 가리키며, 각 단위는, 적당한 약학적 부형제 (예를 들면, 정제, 캡슐, 앰플)와 함께, 원하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 화학식 I 의 화합물은 넓은 범위의 투여량에 대해 효과적이며, 일반적으로 약학적으로 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여용으로는, 각 투여량 단위는 화학식 I 의 화합물을 10 mg 내지 2 g, 더욱 바람직하게는 10 내지 700 mg으로 함유하며, 비경구 투여용으로는 바람직하게는 화학식 I 의 화합물을 10 내지 700 mg, 더욱 바람직하게는 약 50-200 mg으로 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화학식 I 의 화합물의 양은, 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 화합물 및 그의 상대적 활성, 환자 개인의 나이, 체중 및 반응, 환자의 증상의 심각도 등을 포함한 관련 상황의 관점에서 의사가 결정해야 함을 이해해야 한다.
- <262> 정제와 같은 고체 조성물의 제조에 있어서, 주요 활성 성분은 약학적 부형제와 혼합하여, 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성시킨다. 이러한 예비제형 조성물이 균일하다고 할 때에는, 활성 성분이 조성물 중에 고르게 분산되어, 조성물이 동일하게 효과적인, 정제, 환제 및 캡슐과 같은 단위 투여량 형태로 용이하게 분할될 수 있음을 의미한다.
- <263> 본 발명의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 장점을 나타내는 투여 형태를 제공하거나, 위장의 산성 조건으로부터 보호하도록 코팅되거나 다르게는 조제될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있는데, 후자는 전자를 감싸는 봉입물 형태이다. 상기 두 성분은, 위장에서의 봉피에 저항하고 내부 성분이 온전한 상태로 십이지장으로 통과하도록 하거나, 방출이 지연되도록 하는 작용을 하는 장용 층 (enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 상기와 같은 장용 층 또는 코팅으로 사용될 수 있으며, 상기 물질에는 다수의 고분자성 산, 및 고분자성 산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이 포함된다.
- <264> 흡입 또는 취입용 조성물에는, 약학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 상술한 바와 같이 적당한 약학적으로 허용가능한 부형

제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소적 또는 전신적 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 용매 중의 조성물은 비활성 기체를 사용함으로써 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입되거나, 분무 장치가 안면용 마스크 텐트 또는 간헐적 양성 압력 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은, 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

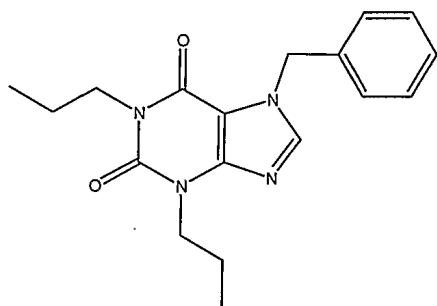
실시예

<265> 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 나타내기 위해 포함된다. 당업자는, 하기의 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실시를 잘 수행하도록 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내므로, 발명의 실시예 있어 바람직한 방식을 구성하는 것으로 인정될 수 있음을 유념해야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시의 관점에서, 개시되는 구체적 구현예에서 다양한 변형이 이루어질 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 동일 또는 유사한 결과를 여전히 수득할 수 있다는 것을 유념해야 한다.

<266> 실시예 1

<267> 화학식 (2)의 화합물의 제조

<268> R^1 및 R^2 가 모두 n-프로필인 화학식 (2)의 화합물의 제조



<269>

<270> 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (200 ml) 중 화학식 (1)의 화합물인 7-벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (6.4 g, 26.4 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (2.6 g, 66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20 분간 교반한 후, 요오도프로판 (6.5 ml, 66 mmol)을 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 70℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 플러그(plug)에 통과시키고, 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 미정제 7-벤질-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (8.5 g, 98% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

<271> B. R^1 및 R^2 를 다양화한 화학식 (2)의 화합물의 제조

<272> 유사하게, 상기 1A의 절차를 따르나, 요오도프로판을 다른 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (3)의 화합물을 제조한다:

<273> 7-벤질-1,3-디메틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<274> 7-벤질-1,3-디에틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<275> 7-벤질-1,3-디(메톡시에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<276> 7-벤질-1,3-디-n-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<277> 7-벤질-1,3-디이소부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<278> 1,3,7-트리벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<279> 7-벤질-1,3-디(페닐에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<280> 7-벤질-1,3-디시클로부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<281> 7-벤질-1,3-디(피리드-4-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<282> 7-벤질-1,3-디(푸란-3-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<283> 7-벤질-1,3-디(4-메톡시벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

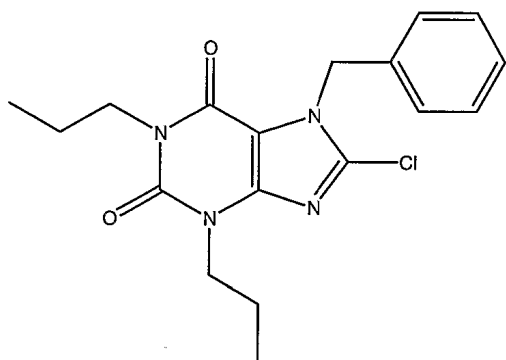
<284> 7-벤질-1,3-디(4-트리플루오로메틸벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<285> 7-벤질-1,3-디(3-플루오로벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<286> 실시예 2

<287> 화학식 (3)의 화합물의 제조

<288> A. R^1 및 R^2 가 모두 n-프로필인 화학식 (3)의 화합물의 제조



<289>

<290> 화학식 (2)의 화합물인 7-벤질-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (2.0 g, 6.1 mmol) 및 N-클로로석신이미드 (1.0 g, 7.4 mmol)를 테트라히드로퓨란 100 ml 중에서 합하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 물, 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하여, R^1 및 R^2 가 모두 n-프로필인 화학식 (3)의 화합물, 7-벤질-8-클로로-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하여, 이를 에틸 아세테이트/헥산 (1:50)으로부터 재결정화시켰다.

<291> B. R^1 및 R^2 를 다양화한 화학식 (3)의 화합물의 제조

<292> 유사하게, 상기 2A의 절차를 따르나, 7-벤질-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (2)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (3)의 화합물을 제조한다:

<293> 7-벤질-8-클로로-1,3-디메틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<294> 7-벤질-8-클로로-1,3-디에틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<295> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(메톡시에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<296> 7-벤질-8-클로로-1,3-디-n-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<297> 7-벤질-8-클로로-1,3-디이소부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<298> 8-클로로-1,3,7-트리벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<299> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(페닐에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<300> 7-벤질-8-클로로-1,3-디시클로부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<301> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(피리드-4-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<302> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(푸라닐-3-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<303> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(4-메톡시벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<304> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(4-트리플루오로메틸벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<305> 7-벤질-8-클로로-1,3-디(3-플루오로벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

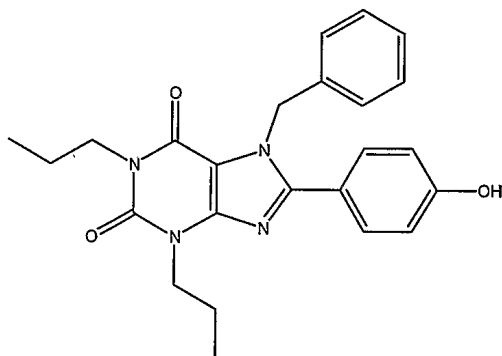
<306> C, R¹ 및 R² 가 상이한 화학식 (3)의 화합물의 제조

<307> 유사하게, 상기 2A 의 절차를 따르나, 7-벤질-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (2)의 다른 화합물로 대체시켜, 화학식 (3)의 화학식 (2)의 화합물을 제조한다.

<308> 실시예 3

<309> 화학식 (4)의 제조

<310> R¹ 및 R² 가 모두 n-프로필이고, X 는 페닐이고, L 은 -O- 인 화학식 (4)의 화합물의 제조



<311>

<312> R¹ 및 R² 가 모두 n-프로필인 화학식 (3)의 화합물, 7-벤질-8-클로로-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (5.0 g, 14 mmol) 및 4-히드록시페닐-붕산 (2.0 g, 14 mmol)을 톨루엔/에탄올 (4:1)의 혼합물 100 ml 중에 용해시키고, 환류 하에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼에서 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 (1:4)으로 용출)하여, R¹ 및 R² 가 모두 n-프로필이고, X 가 페닐이고, L 이 -O-인 화학식 (4)의 화합물 (7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온)을 담황색 고체로서 수득하였다.

<313> B, R¹, R², X 및 L 을 다양화한 화학식 (4)의 화합물의 제조

<314> 유사하게, 상기 3A의 절차에 따르나, 7-벤질-8-클로로-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (3)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (4)의 화합물을 제조한다:

<315> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디메틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<316> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디에틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<317> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(메톡시에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<318> 7-벤질-8-(3-메톡시-4-히드록시페닐)-1,3-디-n-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2, 6-디온;

<319> 7-벤질-8-(3-히드록시피리드-2-일)-1,3-디이소부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<320> 8-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-1,3,7-트리벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<321> 7-벤질-8-(2-트리플루오로메틸-4-히드록시페닐)-1,3-디(페닐에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<322> 7-벤질-8-(5-히드록시벤조티아졸-2-일)-1,3-디시클로부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<323> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(피리드-4-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<324> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(푸란-3-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<325> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(4-메톡시벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<326> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(4-트리플루오로메틸벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<327> 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(3-플루오로벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

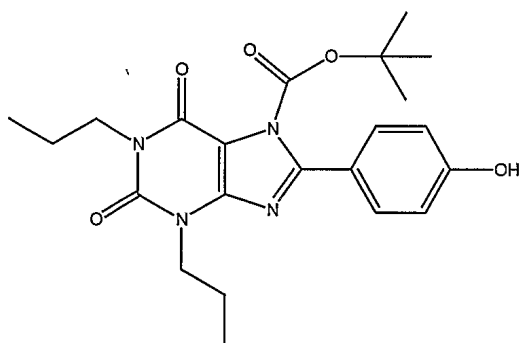
<328> C, R¹, R², X 및 L 을 다양화한 화학식 (4)의 화합물의 제조

<329> 유사하게, 상기 3A의 절차를 따르나, 7-벤질-8-클로로-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (3)의 다른 화합물로 대체하여, 임의의 화학식 (4)의 화합물을 제조한다.

<330> 실시예 4

<331> 화학식 (5)의 화합물의 제조

<332> A, R¹ 및 R² 가 모두 n-프로필이고, X 가 페닐이고, L 이 -O- 인 화학식 (5)의 화합물의 제조



<333>

<334> R¹ 및 R² 가 모두 n-프로필이고, X 가 페닐이고, L 이 -O-인 화학식 (4)의 화합물 (7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온) (613 mg)을 메탄올 (50 ml)에 용해시키고, 촉매적 양의 수산화팔라듐을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 수소 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 촉매를 메탄올로 세척하고, 감압 하에서 여과액으로부터 용매를 증발시켜, 8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린을 수득한다.

<335> 상기 생성물을 메탄올에 용해시키고, 디-tert-부틸디카보네이트 (0.7 g, 3.2 mmol) 및 N,N-디-이소프로필에틸아민 (1 ml)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여, 화학식 (5)의 화합물인 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<336> B, R¹, R², X 및 L 을 다양화한 화학식 (5)의 화합물의 제조

<337> 유사하게, 상기 4A의 절차를 따르나, 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (4)의 다른 화합물을 대체하여, 하기 화학식 (5)의 화합물을 제조한다:

<338> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디메틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<339> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디에틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<340> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(메톡시에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<341> 7-t-부톡시카르보닐-8-(3-메톡시-4-히드록시페닐)-1,3-디-n-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<342> 7-t-부톡시카르보닐-8-(3-히드록시피리드-2-일)-1,3-디이소부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<343> 7-t-부톡시카르보닐-8-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-1,3-디벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<344> 7-t-부톡시카르보닐-8-(2-트리플루오로메틸-4-히드록시페닐)-1,3-디(페닐에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<345> 7-t-부톡시카르보닐-8-(5-히드록시벤조티아졸-2-일)-1,3-디시클로부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<346> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(피리드-4-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<347> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(푸란-3-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<348> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(4-메톡시벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<349> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(4-트리플루오로메틸벤질)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<350> 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디(3-플루오로벤질)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온.

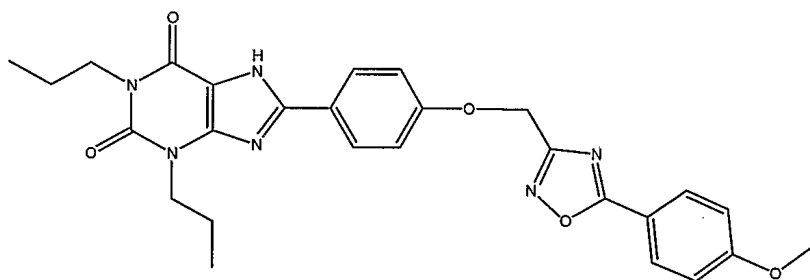
<351> C, R¹, R³ 및 X 를 다양화한 화학식 (5)의 화합물의 제조

<352> 유사하게, 상기 4A의 절차를 따르나, 7-벤질-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 화학식 (3)의 다른 화합물로 대체하여, 임의의 화학식 (5)의 화합물을 제조한다.

<353> 실시예 5

<354> 화학식 I 의 화합물의 제조

<355> A, R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X 가 페닐이고, Y 이 -O-CH₂- 이고, Z 가 5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 I 의 화합물의 제조



<356>

<357> N,N-디메틸포름아미드 중, 화학식 (5)의 화합물인 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (50 mg, 0.117 mmol), 3-클로로메틸-5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸 (26 mg, 0.117 mmol) 및 수소화나트륨 (10 mg, 0.234 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 제조용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여, 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 수득하였다.

<358> B, R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<359> 유사하게, 상기 5A 의 절차를 따르나, 선택적으로 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 화학식 (5)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 3-클로로메틸-5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸을 화학식 CI-Y-Z 의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

<360> 8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

<361> 8-{4-[5-(3-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

<362> 8-{4-[5-(4-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

<363> 8-{4-[5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온; 및

<364> 8-{4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온.

<365> C, R¹, R², X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<366> 유사하게, 상기 5A 의 절차를 따르나, 선택적으로 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 화학식 (5)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 3-클로로메틸-5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸을 화학식 YZ 의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조한다:

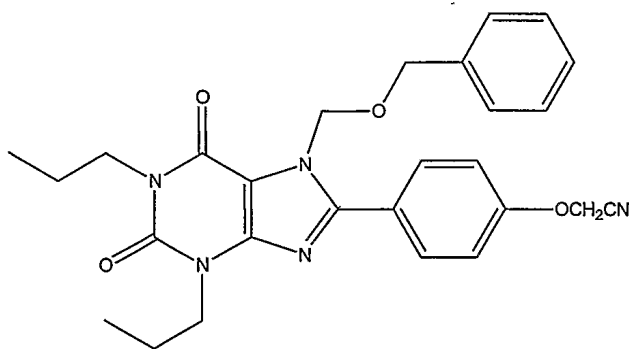
<367> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디메틸-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

<368> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디에틸-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

<369> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디(메톡시에틸)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;

- <370> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디-n-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <371> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디이소부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <372> 8-{4-[5-(2-플루오로-3-히드록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디벤질-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <373> 8-{4-[5-(2-트리플루오로메틸-4-히드록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디-(페닐에틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <374> 8-{4-[5-(4-트리플루오로메틸-3-히드록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디시클로부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <375> 8-{4-[5-(4-히드록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디(피리드-4-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <376> 8-{4-[5-(4-히드록시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디(푸란-3-일메틸)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <377> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)이미다졸-2-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <378> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)옥사졸-2-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <379> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <380> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-1,3,5-트리아진-2-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <381> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)피리미딘-2-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <382> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <383> 8-{4-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일프로폭시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <384> 8-{4-[5-(4-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <385> 8-{4-[5-(4-트리플루오로메틸페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <386> 8-{4-[5-(3,4-디메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및
- <387> 8-{5-[5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피리딘-2-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <388> D, R¹, R², X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조
- <389> 유사하게, 상기 5A 의 절차를 따르나, 선택적으로 7-t-부톡시카르보닐-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (5)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 3-클로로메틸-5-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸을 화학식 YZ 의 다른 화합물로 대체하여, 임의의 화학식 I 의 화합물을 제조할 수 있다.
- <390> 실시예 6
- <391> 화학식 (7)의 화합물의 제조

<392> A. R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X 가 1,4-페닐렌인 화학식 (7)의 화합물의 제조



<393>

<394> a) 메틸렌 클로라이드-메탄올 (1:1) (100 ml) 중 7-벤질-8-(4-벤질옥시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (4.39 g, 8.17 mmol) (화학식 (5)의 화합물의 제조와 유사한 방식으로 제조)의 용액을 실온에서 수소 하에서 촉매적 양의 10% Pd(OH)₂/C 와 함께 밤새 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 디클로로메탄/메탄올로 세척하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켜, 고체를 수득하고, 이를 메틸렌 클로라이드로 세척하여, 순수 생성물 8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 수득하였다.

<395> b) 테트라히드로푸란 (50 ml) 중 8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (2.2 g, 6.7 mmol), tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.0g, 13.4 mmol), 및 이미다졸 (0.91 g, 13.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 10 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 플러그에 통과시킨 후, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시켜, 8-[(4-tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 수득하였다.

<396> c) 테트라히드로푸란 (200 ml) 중 8-[(4-tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (13.7 g, 31 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (1.6 g, 40 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서, 벤질옥시메틸 클로라이드 (4.9 g, 31 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시켰다. 상기 용액을 염수로 세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)하여, 7-벤질옥시메틸-8-[(4-tert-부틸디메틸실릴옥시)-페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 액체로서 수득하였다.

<397> d) 테트라히드로푸란 (200 ml) 중 7-벤질옥시메틸-8-[(4-tert-부틸디메틸실릴옥시)-페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (10.5 g, 18.7 mmol)의 용액에, 테트라(tert-부틸)암모늄 플루오라이드 (3 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 실리카겔 플러그에 통과시키고, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 세척하여, 7-벤질옥시메틸-8-(4-히드록시-페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 백색 고체로서 수득하였다.

<398> e) 테트라히드로푸란 (20 ml) 중 7-벤질옥시메틸-8-(4-히드록시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온 (1 g, 2.2 mmol)의 용액에 칼륨 t-부톡사이드 (0.28 g, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서, 요오도아세트나이트릴 (0.38 g, 2.23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 실리카겔 플러그에 통과시켜, 화학식 (7)의 화합물인 7-벤질옥시메틸-8-(4-시아노메톡시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 수득하였다.

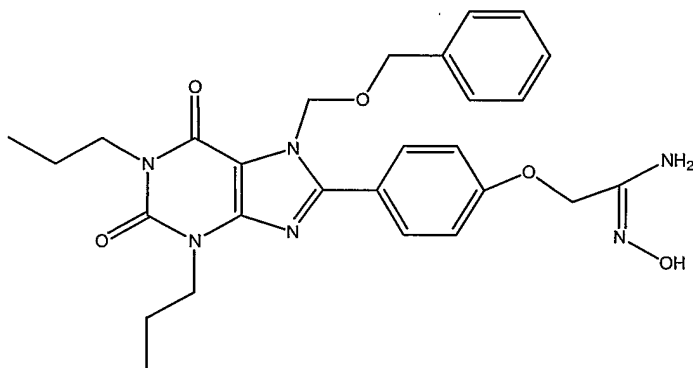
<399> B. R¹ 및 R² 를 다양화한 화학식 (7)의 화합물의 제조

<400> 유사하게, 상기 6A 의 절차를 따르나, 7-벤질-8-(4-벤질옥시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온을 다른 유사 화합물로 대체하여, 화학식 (7)의 다른 화합물을 제조한다.

<401> 실시예 7

<402> 화학식 (8)의 화합물의 제조

<403> A. R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, X 가 1,4-페닐렌인 화학식 (8)의 화합물의 제조



<404>

<405> 에탄올 (50 ml) 중 7-벤질옥시메틸-8-(4-시아노메톡시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (1.15 g, 2.36 mmol)의 용액을 실온에서 나트륨 에톡사이드 (0.25 g, 3.54 mmol) 및 히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.15 g, 3.54 mmol)와 함께 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올 (50:1)에 용해시키고, 용액을 실리카겔 플러그에 통과시켰다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜, 8-[4-(2-아미노-2-(히드록시이미노)에톡시)페닐]-7-[(페닐메톡시)메틸]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

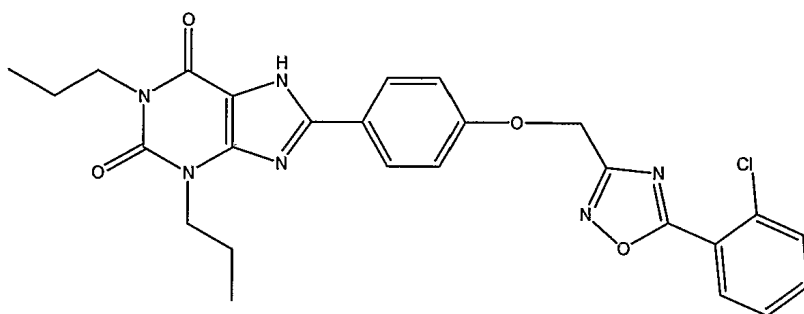
<406> B. R^1 및 R^2 를 다양화한 화학식 (8)의 화합물의 제조

<407> 유사하게, 상기 7A 의 절차를 따르나, 7-벤질옥시메틸-8-(4-시아노메톡시페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 다른 유사 화합물로 대체하여, 화학식 (8)의 다른 화합물을 제조한다.

<408> 실시예 8

<409> 화학식 I 의 화합물의 제조

<410> A. R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, R^3 이 수소이고, X 가 1,4-페닐렌이고, Y 가 -O(CH₂)-이고, Z 가 5-(4-클로로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 I 의 화합물의 제조



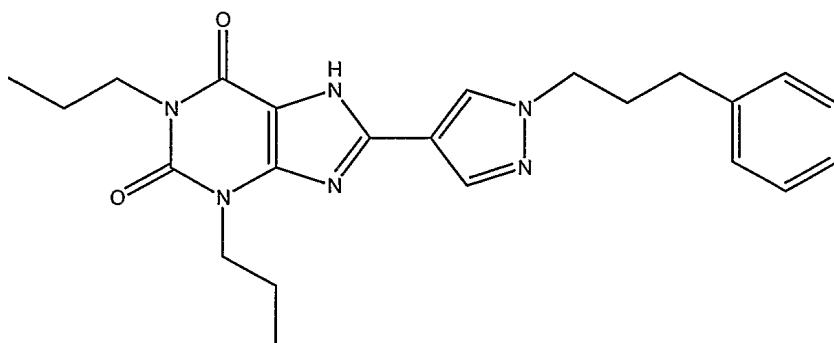
<411>

<412> 디옥산 (3 ml) 중 7-벤질옥시메틸-8-(4-(아미노(히드록시이미노)메톡시)-페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (50 mg)의 용액에 탄산칼륨 (0.5 g)을 첨가한 후, 2-클로로벤조일 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분간 교반한 후, 고체를 여과제거하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 자일렌에 용해시켰다. 용액을 밤새 145℃로 가열한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출)하여, 8-[4-[5-(2-클로로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐]-1,3-디프로필-1,3-디히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<413> B. R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<414> 유사하게, 상기 8A 의 절차를 따르나, 선택적으로 7-벤질옥시메틸-8-[4-(아미노(히드록시이미노)메톡시)-페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 화학식 (8)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 화학식 RC(O)Cl의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

- <415> 8-(4-([5-(3-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <416> 8-(4-([5-(2-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <417> 8-(4-([5-(2-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <418> 8-(4-([5-(3-메톡시페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <419> 메틸 4-(3-([4-(2,6-다옥소-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-8-일)페녹시]메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조에이트;
- <420> 1,3-디프로필-8-[4-([5-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <421> 8-(4-([5-(2-브로모페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및
- <422> 8-(4-([5-(2,4-디메톡시페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <423> 실시예 9
- <424> 화학식 I 의 화합물의 제조
- <425> A, R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X 가 1,4-피라졸렌이고, R³ 이 수소이고, Y 가 프로필렌이고 Z 가 페닐인 화학식 I 의 화합물의 제조



- <426>
- <427> a) Z 가 1,4-피라졸렌이고, Y 가 프로필렌이고, X 가 페닐인 화학식 (22)의 화합물의 제조
- <428> a) 아세톤 (30 ml) 중 에틸 4-피라졸 카르복실레이트 (3.57 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (35.7 mmol) 및 1-브로모-3-페닐프로판 (3.57 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 밤새 환류시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켜, 오일을 수득하고, 이를 제조용 TLC 에 의해 정제하여, 에틸 1-(3-페닐프로필)피라졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.
- <429> b) 이어서, 에스테르를 메탄올 (30 ml)에 용해시키고, 수산화칼륨 (1.5 g)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에서 5 시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배하였다. 수성층을 분리하고, 6N 염산으로 pH 1-2로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압 하에서 제거하여, 1-(3-페닐프로필)피라졸-4-카르복실산을 수득하였다.
- <430> c) N,N-디메틸포름아미드 (7 ml) 중 1-(3-페닐프로필)피라졸-4-카르복실산 (300 mg, 1.30 mmol)의 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (300 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서, 고체가 모두 용해될 때까지 교반한 후, 5,6-디아미노-1,3-디프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (450 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 2N 수산화나트륨 (10 ml)을 첨가하고, 현탁액을 120℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수에서 냉각시키고, pH 2-3으로 산성화시켰다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하고, 에틸 아세테이트 층 및 임의의 고체 물질을 물로

세척하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 에테르로 균질화하여, 순수 생성물 8-[1-(3-페닐프로필)피라졸-4-일]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<431> B, R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<432> 유사하게, 상기 9A 의 절차를 따르나, 1-브로모-3-페닐프로판을 벤질 브로마이드로 대체하여, 하기의 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

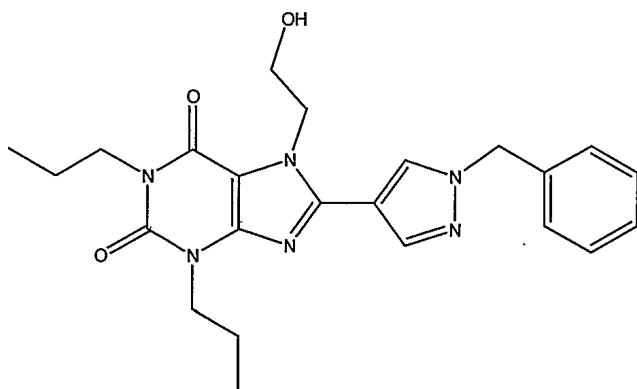
<433> 8-(1-벤질피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<434> 유사하게, 8-{1-[(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 및 8-[1-(3-시클로헥실프로필)피라졸-4-일]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 제조하였다.

<435> 실시예10

<436> 화학식 I 의 화합물의 제조

<437> A, R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, X 가 1,4-피라졸렌이고, R^3 이 2-히드록시에틸이고, Y 가 메틸렌이고, Z 가 페닐인 화학식 I 의 화합물의 제조



<438>

<439> N,N-디메틸포름아미드 (2 ml) 중 8-(1-벤질피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (0.51 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (5.1 mmol) 및 2-브로모에탄올 (5.1 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 70℃에서 밤새 가열하고, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 제조용 TLC 에 의해 정제하여, 순수한 7-(2-히드록시에틸)-8-(1-벤질피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<440> B, R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<441> 유사하게, 상기 10A 의 절차를 따르나, 2-브로모에탄올을 화학식 R^3LG 의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

<442> 7-알릴-8-(1-벤질피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<443> 7-(메틸에틸)-8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<444> 7-(2-메톡시에틸)-8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

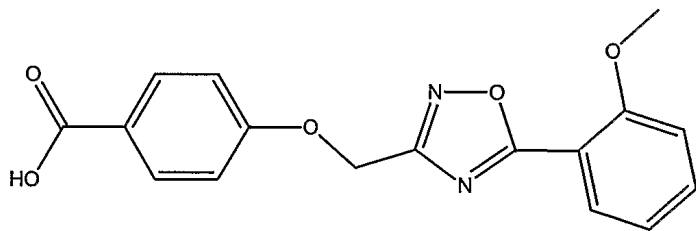
<445> 7-메틸-8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<446> 7-(프로프-2-엔일)-8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<447> 실시예 11

<448> 화학식 (22)의 화합물의 제조

<449> A, X 가 페닐이고, Y 가 $-O-CH_2-$ 이고, Z 가 5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 $HO-C(O)-XYZ$ 의 화합물의 제조



<450>

<451> a) 아세톤 (200 ml) 중 메틸 4-히드록시벤조에이트 (3.04 g, 20 mmol) 및 3-클로로메틸-5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸 (4.48 g, 20 mmol)의 용액을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 여과액으로부터 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 메탄올을 상기 용액에 첨가하여, 생성물인 메틸 4-(2-[5-(2-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조에이트를 침전시켰다.

<452> b) 메탄올 (200 ml) 중 메틸 4-(2-[5-(2-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조에이트 (5.0 g) 및 수산화칼륨 (10 g)의 용액을 4.5 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 물 사이에서 분배하였다. 수성층을 6N 염산으로 pH 3 으로 산성화시키고, 침전물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여, 4-(2-[5-(2-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산을 수득하였다.

<453> B, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 $HO-C(O)-XYZ$ 의 화합물의 제조

<454> 유사하게, 상기 11 A 의 절차를 따르나, 3-클로로메틸-5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸을 다른 3-클로로메틸-5-치환-[1,2,4]옥사디아졸로 대체하여, 하기 화학식 $HO-C(O)-XYZ$ I 의 화합물을 제조하였다:

<455> 4-(2-[5-(3-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산;

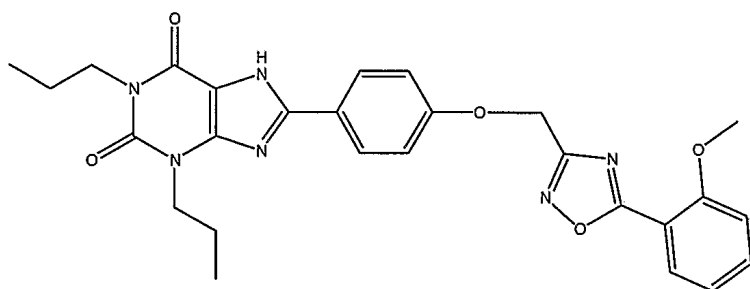
<456> 4-(2-[5-시클로펜틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산; 및

<457> 4-(2-[5-시클로헥실)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산.

<458> 실시예 12

<459> 화학식 I 의 화합물의 제조

<460> A, R^1 및 R^2 가 n-프로필이고, R^3 이 수소이고, X 가 1,4-페닐렌이고, Y 가 $-O(CH_2)-$ 이고, Z 가 5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 I 의 화합물의 제조



<461>

<462> N,N-디메틸-포름아미드 (50 ml) 중 4-(2-[5-(2-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산 (3.0 g), 5,6-디아미노-1,3-디프로필-1,3-디히드로피리미딘 -2,4-디온 (3.2 g) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (3.0 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 진공 하에서 1 시간 동안 건조시켰다. 상기에 150 ml의 2N 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 6N 염산으로 pH 2-3 으로 산성화시켰다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하고, 에틸 아세테이트 층을 일부 고체 생성물과 함께 분리하였다. 상기 혼합물을 물로 세척하고, 부피가 약 20 ml가 되도록 유기층으로부터 용매를 제거하였다. 상기와 같이 수득된 고체를 여과제거하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1)로 1 회

세척하였다. 고체를 진공 하에서 건조시켜, 화학식 I 의 화합물인 8-{4-[5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<463> B, R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조

<464> 유사하게, 상기 12A 의 절차를 따르나, 선택적으로 4-{2-[5-(2-메톡시페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시}벤조산을 화학식 (22)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 5,6-디아미노-1,3-디프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

<465> 8-{4-[(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<466> 8-{4-[2-페녹시에톡시]페닐}-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<467> 8-{4-[5-(4-플루오로페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<468> 8-{4-[5-(3-시클로헥실)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<469> 8-{4-[5-(3-시클로펜틸)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<470> 8-{4-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<471> 8-{4-[3-(4-바이페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<472> 8-{4-[3-(4-이소프로필페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<473> 8-{4-[3-(4-tert-부틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<474> 8-{4-[5-(4-요오도피라졸-1-일)에톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<475> 8-{4-[5-(4-클로로페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

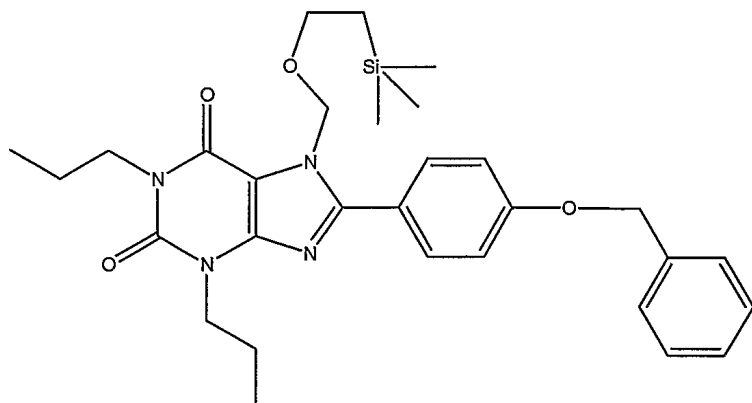
<476> 8-{4-[3-(4-메틸페닐)-[1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<477> 8-{4-[3,5-디메틸-1,2,4]-옥사디아졸-5-일메톡시]-페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<478> 실시예 13

<479> 화학식 I 의 화합물의 제조

<480> A, R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, R³ 이 수소이며, X 가 1,4-페닐렌이고, Y 가 -O(CH₂)- 이고, Z 가 5-(2-메톡시페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일인 화학식 I 의 화합물의 제조



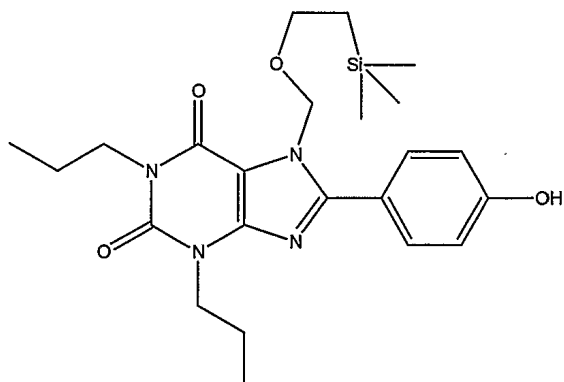
<481>

<482> a) 무수 디메틸포름아미드 (100 ml) 중 8-[4-(페닐메톡시)페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (3.8 g, 9.08 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (6.27 g, 45.4 mmol)을 첨가한 후, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (3.21 ml, 18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 72 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거

하고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용출)로 정제하여, 3.7 g의 7-[(2-트리메틸실릴)에톡시메틸]-8-[4-(페닐메톡시)페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<483>

b)



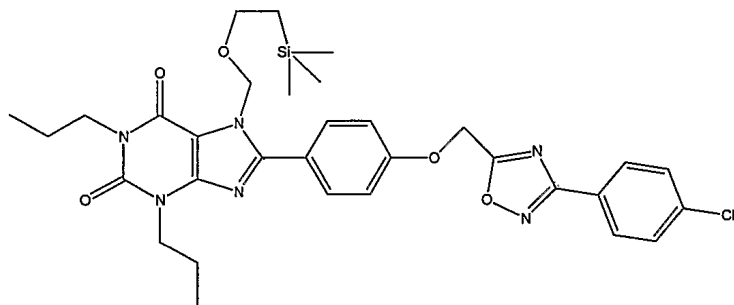
<484>

<485>

7-[(2-트리메틸실릴)에톡시메틸]-8-[4-(페닐메톡시)페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (1.74 g, 3.17 mmol)을 메탄올 (100 ml)에 용해시키고, 거기에 Pearlmann 촉매 (1.0 g)를 첨가하였다. 수득된 현탁액을 양압의 수소 하에서 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 50:50 메틸렌 클로라이드:메탄올로 수 차례 세척하고, 여과액을 증발시켜, 7-[(2-트리메틸실릴)에톡시메틸]-8-[4-히드록시페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (1.2 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

<486>

c)



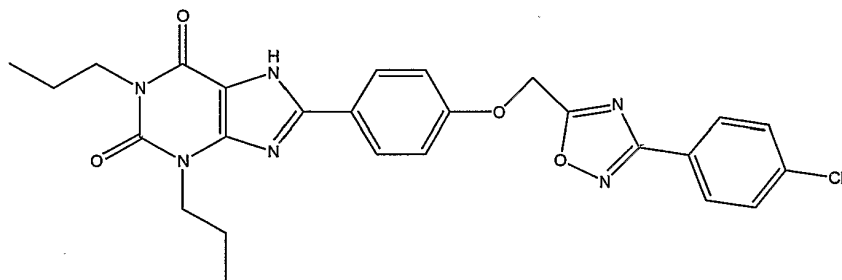
<487>

<488>

7-[(2-트리메틸실릴)에톡시메틸]-8-[4-히드록시페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (50 mg, 0.1 mmol)을 아세톤 (2.5 ml)에 용해시키고, 거기에 탄산칼륨 (0.5 g)을 첨가한 후, 5-클로로메틸 3-[(4-클로로)페닐]옥사디아졸 (25 mg, 0.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 박층 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산으로 용출)로 처리하여, 7-[(2-트리메틸실릴)에톡시메틸]-8-[4-{[3-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메톡시}페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온 (50 mg)을 수득하였다.

<489>

d)



<490>

<491>

7-(2-트리메틸실릴)에톡시메틸-8-[4-{[3-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메톡시}페닐]-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 에탄올 (2 ml)에 용해시키고, 거기에 1M HCl (0.5 ml)을 첨가하였다. 혼합

물을 2 시간 동안 환류시켰다. 수득된 백색 잔류물을, 용매를 감압 하에서 증발시킴으로써 수집하고, 잔류물을 에탄올 (3 X 2 ml)로 세척하여, 순수한 8-(4-{3-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)}메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

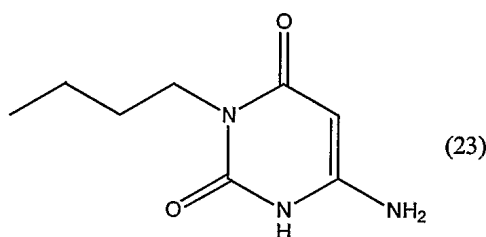
- <492> B. R¹ 및 R² 가 n-프로필이고, X, Y 및 Z 를 다양화한 화학식 I 의 화합물의 제조
- <493> 유사하게, 상기 13A 의 절차를 따르나, 5-클로로메틸 3-[(4-클로로)페닐]옥사디아졸을 유사 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:
- <494> 8-(4-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <495> 8-(4-{[3-(4-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <496> 8-{4-[2-(4-요오도피라졸릴)메톡시}페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <497> 8-{4-[2-(4-메틸피라졸릴)메톡시}페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <498> 8-{4-[(5-메틸이소옥사졸-3-일)메톡시}페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <499> 8-(1-{[5-(2-메톡시페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <500> N-(2,6-디메틸페닐)-2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로퓨린-8-일))피라졸릴]아세트아미드;
- <501> 8-(1-{[3-(4-메틸페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)]메틸}피라졸-4-일)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <502> 8-{1-[2-(1,3-디옥소이소인돌릴-2-일)에틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <503> 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로퓨린-8-일))피라졸릴]-N-(2-클로로페닐)아세트아미드;
- <504> 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로퓨린-8-일))피라졸릴]-N-페닐아세트아미드;
- <505> 1,3-디프로필-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <506> 메틸 4-(3-{[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-8-일)페녹시]메틸}-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조에이트;
- <507> 1,3-디프로필-8-[4-(5-[2-(트리플루오로메톡시)페닐](1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <508> 8-(4-{[5-(2-브로모페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <509> 8-(4-{[5-(2,4-디메톡시페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메톡시}페닐)-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <510> 8-{4-[(5-메틸이소옥사졸-3-일)메톡시}페닐}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <511> 8-{1-[2-(2-메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <512> 8-{1-[3-(2-메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <513> 1,3-디프로필-8-(1-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <514> 8-{1-[4-(2-메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <515> 8-{1-[2-(2-메톡시페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <516> 8-{1-[2-(플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <517> 8-{1-[3-(2-메톡시페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <518> 8-{1-[3-(플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <519> 8-{1-[3-(클로로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <520> 1,3-디프로필-8-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

- <521> 8-{1-[(2-클로로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
 <522> 1,3-디프로필-8-(1-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
 <523> 8-{1-[(4-클로로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
 <524> 8-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및
 <525> 8-{1-[(4-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3-디프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<526> 실시예 14

<527> 화학식 (23)의 화합물의 제조

<528> A. R¹ 이 n-부틸인 화학식 (23)의 화합물의 제조



<529>

<530> 6-아미노유라실 (5 g, 10 mmol), 헥사메틸디실라잔 (40 ml) 및 황산암모늄 (260 mg, 1.97 mmol)의 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 과량의 HMDS를 감압 하에서 제거하여, 6-아미노유라실의 트리메틸실릴화 유도체를 수득하였다.

<531> 생성물을 1-요오도부탄 (10 ml)과 합하고, 130℃의 오일 중탕에서 3 일간 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 수득된 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하여, 화학식 (23)의 화합물인 6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

<532> B. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조

<533> 유사하게, 상기 14A의 절차를 따르나, 1-요오도부탄을 화학식 R¹Hal의 다른 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다:

<534> 6-아미노-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<535> 6-아미노-3-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<536> 6-아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<537> 6-아미노-3-(2-메틸프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<538> 6-아미노-3-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<539> 6-아미노-3-에틸닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

<540> C. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조

<541> 유사하게, 상기 14A의 절차를 따르나, 1-요오도부탄을 화학식 R¹Hal의 다른 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다:

<542> 6-아미노-3-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<543> 6-아미노-3-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<544> 6-아미노-3-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<545> 6-아미노-3-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<546> 6-아미노-3-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

- <547> 6-아미노-3-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <548> 6-아미노-3-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <549> 6-아미노-3-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <550> 6-아미노-3-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <551> 6-아미노-3-에테닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <552> 6-아미노-3-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <553> 6-아미노-3-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <554> 6-아미노-3-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <555> 6-아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <556> 6-아미노-3-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <557> 6-아미노-3-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <558> 6-아미노-3-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <559> 6-아미노-3-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <560> 6-아미노-3-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

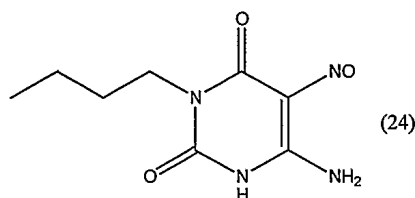
<561> D. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조

<562> 유사하게, 상기 14A 의 절차를 따르나, 1-요오도부탄을 화학식 $R^1\text{Hal}$ 의 다른 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다.

<563> 실시예 15

<564> 화학식 (24)의 화합물의 제조

<565> A. R^1 이 n-부틸인 화학식 (24)의 화합물의 제조



<566>

<567> 6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (4.0 g, 21.8 mmol) 및 아세트산 수용액 (120 mL)의 혼합물을 70℃에서, 완전한 용액이 수득될 때까지 가열하고, 용액을 30℃로 냉각시켰다. 아질산나트륨 (3 g)을 교반하면서 소량으로 분할 첨가하여, 오렌지색 침전물을 형성시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜, 5-니트로소-6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

<568> B. 화학식 (24)의 다른 화합물의 제조

<569> 유사하게, 상기 15A 의 절차를 따르나, 6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (24)의 화합물을 제조하였다:

- <570> 5-니트로소-6-아미노-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <571> 5-니트로소-6-아미노-3-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <572> 5-니트로소-6-아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <573> 5-니트로소-6-아미노-3-(2-메틸프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<574> 5-니트로소-6-아미노-3-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<575> 5-니트로소-6-아미노-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

<576> C. 화학식 (24)의 다른 화합물의 제조

<577> 유사하게, 상기 15A 의 절차를 따르나, 6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (24)의 화합물을 제조하였다.

<578> 5-니트로소-6-아미노-3-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<579> 5-니트로소-6-아미노-3-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<580> 5-니트로소-6-아미노-3-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<581> 5-니트로소-6-아미노-3-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<582> 5-니트로소-6-아미노-3-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<583> 5-니트로소-6-아미노-3-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<584> 5-니트로소-6-아미노-3-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<585> 5-니트로소-6-아미노-3-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<586> 5-니트로소-6-아미노-3-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<587> 5-니트로소-6-아미노-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<588> 5-니트로소-6-아미노-3-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<589> 5-니트로소-6-아미노-3-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<590> 5-니트로소-6-아미노-3-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<591> 5-니트로소-6-아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<592> 5-니트로소-6-아미노-3-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<593> 5-니트로소-6-아미노-3-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<594> 5-니트로소-6-아미노-3-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<595> 5-니트로소-6-아미노-3-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<596> 5-니트로소-6-아미노-3-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

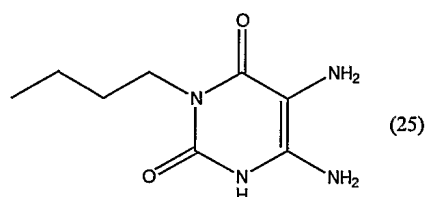
<597> D. 화학식 (24)의 다른 화합물의 제조

<598> 유사하게, 상기 15A 의 절차를 따르나, 6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (24)의 화합물을 제조하였다.

<599> 실시예 16

<600> 화학식 (25)의 화합물의 제조

<601> A. R¹ 이 n-부틸인 화학식 (25)의 화합물의 제조



<602>

<603> 5-니트로소-6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (2.1 g, 10 mmol) 및 암모니아수 (50 ml)의 혼합물을 70℃에서, 완전한 용액이 획득될 때까지 가열하였다. 이어서, 나트륨하이드로설파이트 (7 g)를, 용액이 맑

고 무색이 될 때까지 소량으로 분할 첨가하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 결정이 나타날 때까지 증발시킨 후, 0℃로 냉각시켰다. 침전물을 여과제거하고, 냉수로 세척하고, 화학식 (25)의 화합물인 5,6-디아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<604> B. 화학식 (25)의 다른 화합물의 제조

<605> 유사하게, 상기 16A 의 절차를 따르나, 5-니트로소-6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (24)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (25)의 화합물을 제조하였다:

<606> 5,6-디아미노-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<607> 5,6-디아미노-3-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<608> 5,6-디아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<609> 5,6-디아미노-3-(2-메틸프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<610> 5,6-디아미노-3-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<611> 5,6-디아미노-3-에티닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

<612> C. 화학식 (25)의 다른 화합물의 제조

<613> 유사하게, 상기 16A 의 절차를 따르나, 5-니트로소-6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (24)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (25)의 화합물을 제조하였다.

<614> 5,6-디아미노-3-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<615> 5,6-디아미노-3-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<616> 5,6-디아미노-3-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<617> 5,6-디아미노-3-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<618> 5,6-디아미노-3-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<619> 5,6-디아미노-3-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<620> 5,6-디아미노-3-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<621> 5,6-디아미노-3-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<622> 5,6-디아미노-3-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<623> 5,6-디아미노-3-에테닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<624> 5,6-디아미노-3-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<625> 5,6-디아미노-3-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<626> 5,6-디아미노-3-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<627> 5,6-디아미노-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<628> 5,6-디아미노-3-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<629> 5,6-디아미노-3-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<630> 5,6-디아미노-3-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<631> 5,6-디아미노-3-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<632> 5-니트로소-6-아미노-3-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

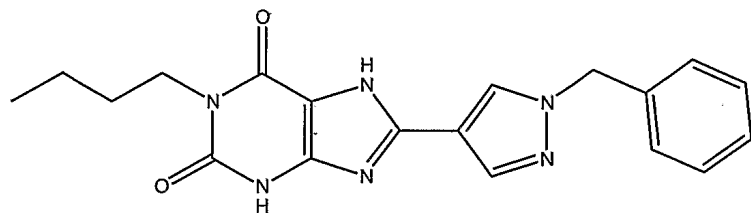
<633> D. 화학식 (25)의 다른 화합물의 제조

<634> 유사하게, 상기 16A 의 절차를 따르나, 5-니트로소-6-아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (24)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (25)의 화합물을 제조하였다.

<635> 실시예 17

<636> 화학식 I 의 화합물의 제조

<637> A, R¹ 이 n-부틸이고, R² 가 수소이고, R³ 이 수소이고, X 가 1,4-피라졸렌이고, Y 가 메틸렌이고, Z 가 페닐인
화학식 I 의 화합물의 제조



화학식 I

<638>

<639> 메탄올 (30 ml) 중 5,6-디아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (1.2 g, 6 mmol) 및 1-벤질피라졸-4-카르복실산 (1.2 g, 6 mmol)의 혼합물에, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (1.16 g, 6 mmol)을 첨가하였다. 밝은 황색 고체가 침전되었다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 고체를 여과제거하고, 메탄올로 세척하고, 감압 하에서 건조시켰다. 생성물을 헥사메틸디실라잔 (50 ml) 및 황산암모늄 (18 mg)과 합하고, 130℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 메탄올: 물 (1:1)로 균질화하여, 화학식 I 의 화합물인 1-부틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<640> B. 화학식 I 의 다른 화합물의 제조

<641> 유사하게, 상기 17A 의 절차를 따르나, 5,6-디아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (25)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다:

<642> 1-부틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<643> 1-부틸-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<644> 1-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<645> 1-부틸-8-(1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<646> 1-부틸-8-(1-{3-플루오로페닐}메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<647> 1-부틸-8-[1-(페닐에틸)피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<648> 1-(2-메틸프로필)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<649> 1-프로필-8-(1-{3-플루오로페닐}메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<650> 1-프로필-8-(1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}메틸)피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<651> 1-프로필-8-[1-(페닐에틸)피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<652> 8-(1-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피라졸-4-일)-1-프로필-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<653> 1-프로필-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<654> 1-에틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<655> 8-(1-{[5-(4-클로로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-3-일)]메틸}피라졸-4-일)-1-부틸-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

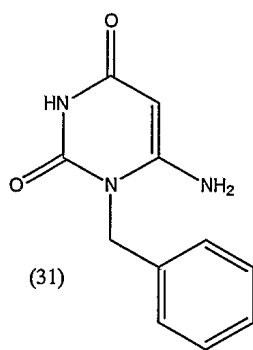
<656> 1-에틸-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<657> 1-시클로프로필메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<658> 1-(2-메틸프로필)-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

- <659> 1-에티닐-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <660> 1-에티닐-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <661> 1-벤질-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <662> 1-벤질-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <663> 1-(2-메틸프로필)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <664> 1-(2-메틸프로필)-8-(1-([3-트리플루오로메틸페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <665> 8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <666> C. 화학식 I 의 다른 화합물의 제조
- <667> 유사하게, 상기 17A 의 절차를 따르나, 선택적으로 5,6-디아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (25)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 1-벤질피라졸-4-카르복실산을 화학식 (22)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다.
- <668> 1-메틸-8-(1-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <669> 1-이소프로필-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <670> 1-n-펜틸-8-(1-([3-클로로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <671> 1-(3-프로필헨틸)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <672> 1-(2-페닐에틸)-8-[1-(벤질}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <673> 1-(2-메톡시에틸)-8-([3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <674> 1-(3-히드록시프로필)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6- 디온;
- <675> 1-(4-플루오로부틸)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <676> 1-(2-에틸카르복시에틸)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <677> 1-에테닐-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <678> 1-시클로헨틸-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <679> 1-(3-히드록시시클로헨틸)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <680> 1-시클로헥실-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <681> 1-시클로프로필메틸-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <682> 1-페닐-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <683> 1-(피리드-3-일)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <684> 1-(피리드-3-일메틸)-8(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6- 디온;
- <685> 1-(테트라히드로푸란-3-일)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및
- <686> 1-(피페리딘-4-일)-8-(1-([3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <687> D. 화학식 I 의 다른 화합물의 제조
- <688> 유사하게, 상기 17A 의 절차를 따르나, 선택적으로 5,6-디아미노-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (25)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 1-벤질피라졸-4-카르복실산을 화학식 (22)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다.
- <689> 실시예 18
- <690> 화학식 (31)의 화합물의 제조

<691> A. R² 가 벤질인 화학식 (31)의 화합물의 제조



<692>

<693> 나트륨 에톡사이드의 용액을 나트륨 (1.53 g, 67 mmol) 및 무수 에탄올 (75 ml)로부터 제조하였다. 상기 용액에 벤질 우레아 (5.0 g, 33 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (3.77 g, 33 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류 하에서 10 시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 침전물을 여과제거하고, 에탄올로 세척하였다. 침전물을 물에 용해시키고, pH를 염산으로써 5 내지 6 으로 조정하였다. 고체 물질을 여과제거하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜서, 화학식 (31)의 화합물인 6-아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다.

<694> B. 화학식 (31)의 다른 화합물의 제조

<695> 유사하게, 상기 18A 의 절차를 따르나, 벤질 우레아를 화학식 (30)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (31)의 화합물을 제조하였다.

<696> 6-아미노-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<697> 6-아미노-1-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<698> 6-아미노-1-n-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<699> 6-아미노-1-이소부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

<700> C. 화학식 (31)의 다른 화합물의 제조

<701> 유사하게, 상기 18A 의 절차를 따르나, 벤질 우레아를 화학식 (30)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (31)의 화합물을 제조하였다.

<702> 6-아미노-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<703> 6-아미노-1-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<704> 6-아미노-1-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<705> 6-아미노-1-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<706> 6-아미노-1-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<707> 6-아미노-1-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<708> 6-아미노-1-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<709> 6-아미노-1-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<710> 6-아미노-1-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<711> 6-아미노-1-에테닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<712> 6-아미노-1-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<713> 6-아미노-1-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<714> 6-아미노-1-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<715> 6-아미노-1-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<716> 6-아미노-1-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<717> 6-아미노-1-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<718> 6-아미노-1-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<719> 6-아미노-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<720> 6-아미노-1-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2, 4-디온.

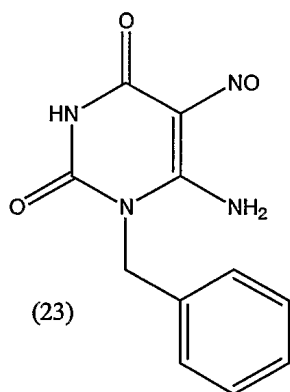
<721> D. 화학식 (31)의 다른 화합물의 제조

<722> 유사하게, 상기 18A 의 절차를 따르나, 벤질 우레아를 화학식 (30)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (31)의 화합물을 제조하였다.

<723> 실시예 19

<724> 화학식 (23)의 화합물의 제조

<725> A. R² 가 벤질인 화학식 (23)의 화합물의 제조



<726>

<727> 90℃에서, 15 ml의 N,N-디메틸포름아미드 및 5 ml의 물의 혼합물 중 6-아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (2.0 g, 9.2 mmol)의 용액에 아질산나트륨 (1.27 g, 69 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 진한 염산을, 색깔이 더 이상 진해지지 않을 때까지 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물에 용해시키고, 진한 염산을 첨가하여, pH 4.0을 만들었다. 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고, 감압 하에서 제거하여, 화학식 (23)의 화합물인 6-아미노-5-니트로소-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하였다.

<728> B. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조

<729> 유사하게, 상기 19A 의 절차를 따르나, 6-아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (31)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다:

<730> 6-아미노-5-니트로소-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<731> 6-아미노-5-니트로소-1-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<732> 6-아미노-5-니트로소-1-n-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및

<733> 6-아미노-5-니트로소-1-이소부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

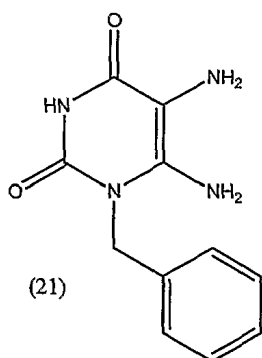
<734> C. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조

<735> 유사하게, 상기 19A 의 절차를 따르나, 6-아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (31)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다.

<736> 6-아미노-5-니트로소-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<737> 6-아미노-5-니트로소-1-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

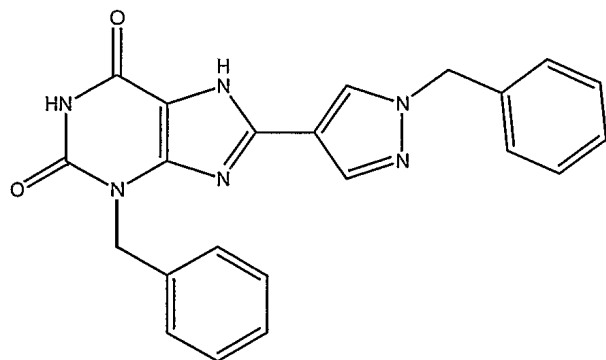
- <738> 6-아미노-5-니트로소-1-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <739> 6-아미노-5-니트로소-1-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <740> 6-아미노-5-니트로소-1-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <741> 6-아미노-5-니트로소-1-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <742> 6-아미노-5-니트로소-1-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <743> 6-아미노-5-니트로소-1-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <744> 6-아미노-5-니트로소-1-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <745> 6-아미노-5-니트로소-1-에테닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <746> 6-아미노-5-니트로소-1-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <747> 6-아미노-5-니트로소-1-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <748> 6-아미노-5-니트로소-1-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <749> 6-아미노-5-니트로소-1-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <750> 6-아미노-5-니트로소-1-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <751> 6-아미노-5-니트로소-1-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <752> 6-아미노-5-니트로소-1-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <753> 6-아미노-5-니트로소-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <754> 6-아미노-5-니트로소-1-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.
- <755> D. 화학식 (23)의 다른 화합물의 제조
- <756> 유사하게, 상기 19A 의 절차를 따르나, 6-아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (31)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (23)의 화합물을 제조하였다.
- <757> 실시예 20
- <758> 화학식 (21)의 화합물의 제조
- <759> A. R² 가 벤질인 화학식 (21)의 화합물의 제조



- <760>
- <761> 70°C에서 12.5% 암모니아수 (40 ml) 중 6-아미노-5-니트로소-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (1.15 g, 4.7 mmol)의 용액에 나트륨 하이드로설파이트 (2.44 g, 14 mmol)을 분할하여 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시킬 때, 생성물이 침전되었다. 이를 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜, 화학식 (21)의 화합물인 5,6-디아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하였다.
- <762> B. 화학식 (21)의 다른 화합물의 제조
- <763> 유사하게, 상기 20A 의 절차를 따르나, 6-아미노-5-니트로소-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식

(23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (21)의 화합물을 제조하였다:

- <764> 5,6-디아미노-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <765> 5,6-디아미노-1-n-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <766> 5,6-디아미노-1-n-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <767> 5,6-디아미노-1-이소부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.
- <768> C. 화학식 (21)의 다른 화합물의 제조
- <769> 유사하게, 상기 20A 의 절차를 따르나, 6-아미노-5-니트로소-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (21)의 화합물을 제조하였다.
- <770> 5,6-디아미노-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <771> 5,6-디아미노-1-이소프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <772> 5,6-디아미노-1-n-펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <773> 5,6-디아미노-1-프로필펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <774> 5,6-디아미노-1-(2-페닐에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <775> 5,6-디아미노-1-(2-메톡시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <776> 5,6-디아미노-1-(3-히드록시프로필)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <777> 5,6-디아미노-1-(4-플루오로부틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <778> 5,6-디아미노-1-(2-에틸카르복시에틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <779> 5,6-디아미노-1-에테닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <780> 5,6-디아미노-1-시클로펜틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <781> 5,6-디아미노-1-(3-히드록시시클로펜틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <782> 5,6-디아미노-1-시클로헥실-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <783> 5,6-디아미노-1-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <784> 5,6-디아미노-1-페닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <785> 5,6-디아미노-1-(피리드-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <786> 5,6-디아미노-1-(피리드-3-일메틸)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <787> 5,6-디아미노-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <788> 5,6-디아미노-1-(피페리딘-4-일)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.
- <789> D. 화학식 (21)의 다른 화합물의 제조
- <790> 유사하게, 상기 20A 의 절차를 따르나, 6-아미노-5-니트로소-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (23)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (21)의 화합물을 제조하였다.
- <791> 실시예 21
- <792> 화학식 I 의 화합물의 제조
- <793> A. R¹ 이 수소이고, R² 가 벤질이고, R³ 이 수소이고, X 가 1,4-피라졸렌이고, Y 가 메틸렌이고, Z 가 페닐인 화학식 I 의 화합물의 제조



화학식 I

<794>

<795>

5,6-디아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (200 mg, 0.8 mmol), 1-벤질피라졸-4-카르복실산 (202 mg, 1 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드 (191 mg, 1 mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 헥사메틸디실라잔 (HMDS)에 용해시켰다. 상기 용액에 황산암모늄을 첨가하고, 혼합물을 125℃에서 80 시간 동안 가열하였다. 과량의 HMDS를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 1:1 메탄올 및 물의 혼합물과 함께 슬러리화하였다. 고체를 여과제거하고, 1:1 메탄올 및 물로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜, 화학식 I의 화합물인 3-벤질-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온을 수득하였다.

<796>

B. R^1 이 수소이고, R^3 이 수소이며, X가 1,4-피라졸렌이고, Y가 메틸렌이며, Z가 페닐이고, R^2 를 다양화한 화학식 I의 화합물의 제조

<797>

유사하게, 상기 21A의 절차를 따르나, 5,6-디아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (21)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I의 화합물을 제조하였다:

<798>

3-n-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<799>

3-이소부틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<800>

3-벤질-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<801>

3-n-부틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

<802>

3-(2-메틸프로필)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및

<803>

3-메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<804>

C. R^1 이 수소이고, R^2 를 다양화하고, R^3 이 수소이고, X가 1,4-피라졸렌이며, Y가 메틸렌이고, Z가 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조

<805>

유사하게, 상기 21A의 절차를 따르나, 선택적으로 5,6-디아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (21)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 1-벤질피라졸-4-카르복실산을 화학식 (22)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I의 화합물을 제조하였다.

<806>

3-메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<807>

3-이소프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<808>

3-n-펜틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<809>

3-(1-프로필펜틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<810>

3-(2-페닐에틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

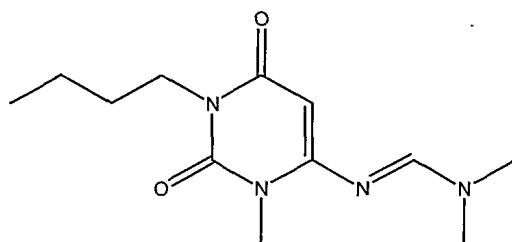
<811>

3-(2-메톡시에틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

<812>

3-(3-히드록시프로필)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.

- <813> 3-(4-플루오로부틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <814> 3-(2-에틸카르복시에틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <815> 3-에테닐-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <816> 3-시클로헥틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <817> 3-(3-히드록시시클로헥틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <818> 3-시클로헥실-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <819> 3-시클로프로필메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <820> 3-페닐-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <821> 3-(피리드-3-일)_n-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <822> 3-(피리드-3-일메틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <823> 3-(테트라히드로푸란-3-일)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온; 및
- <824> 3-(피페리딘-4-일)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온.
- <825> C. R¹ 이 수소이고, R² 를 다양화하고, R³ 이 수소이고, X 가 1,4-피라졸렌이며, Y 가 메틸렌이고, Z 가 페닐인 화학식 I 의 화합물의 제조
- <826> 유사하게, 상기 21A 의 절차를 따르나, 선택적으로 5,6-디아미노-1-벤질-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (21)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 1-벤질피라졸-4-카르복실산을 화학식 (22)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 I 의 화합물을 제조하였다.
- <827> 실시예 22
- <828> 화학식 (33)의 화합물의 제조
- <829> A. R¹ 이 n-부틸이고, R² 가 메틸인 화학식 (33)의 화합물의 제조



(33)

- <830>
- <831> 무수 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세트알 (10 ml) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (50 ml) 중 6-아미노-1-메틸 유라실 (3.0 g)의 현탁액을 40℃에서, 출발물질이 사라지는 것이 관찰될 때까지 (60 분) 가온하였다. 이어서, 탄산칼륨 (10 g) 및 n-부틸 브로마이드 (7.8 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 용매를 증발시키고, 화학식 (33)의 생성물인 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-3-부틸-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 다음 반응을 위해 그대로 사용하였다.
- <832> B. R¹ 및 R² 를 다양화한 화학식 (33)의 화합물의 제조
- <833> 유사하게, 상기 22A 의 절차를 따르나, 선택적으로 6-아미노-1-메틸유라실을 화학식 (31)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 n-부틸 브로마이드를 다른 알킬 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (33)의 화합물을 제조하였다:
- <834> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-디프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <835> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-디부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

- <836> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-디메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <837> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-디에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <838> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <839> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <840> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-3-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <841> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-에틸-3-프로프-2-이닐-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <842> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-디부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <843> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-에틸-3-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <844> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-3-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <845> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <846> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-메틸-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <847> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-에틸-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <848> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1-에틸-3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <849> 6-[1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-1,3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.

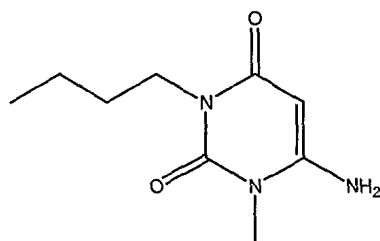
<850> C. R^1 및 R^2 를 다양화한 화학식 (33)의 화합물의 제조

<851> 유사하게, 상기 22A 의 절차를 따르나, 선택적으로 6-아미노-1-메틸유라실을 화학식 (31)의 다른 화합물로 대체하고, 선택적으로 n-부틸 브로마이드를 다른 알킬 할라이드로 대체하여, 하기 화학식 (33)의 화합물을 제조하였다.

<852> 실시예 23

<853> 화학식 (34)의 화합물의 제조

<854> A. R^1 이 n-부틸이고, R^2 가 메틸인 화학식 (34)의 화합물의 제조



(34)

<855>

<856> 실시예 22A 에서 수득한 6-[(1E)-1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-3-부틸-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온 (4.0 g)을 메탄올에 현탁시켰다. 상기 현탁액에 수산화암모늄 수용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 출발물질이 더 이상 관찰되지 않으면, 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물에 현탁시키고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압 하에서 건조시켜, 미정제 6-아미노-3-부틸-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 수득하여, 이를 다음 반응에서 그대로 사용하였다.

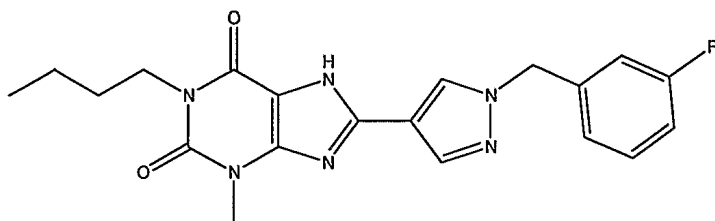
<857> B. R^1 및 R^2 를 다양화한 화학식 (34)의 화합물의 제조

<858> 유사하게, 상기 23A 의 절차를 따르나, 6-[(1E)-1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-3-부틸-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (33)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (34)의 화합물을 제조하였다:

<859> 6-아미노-1,3-디프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

<860> 6-아미노-1,3-디부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;

- <861> 6-아미노-1,3-디메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <862> 6-아미노-1,3-디에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <863> 6-아미노-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <864> 6-아미노-1-메틸-3-에틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <865> 6-아미노-1-메틸-3-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <866> 6-아미노-1-에틸-3-(프로프-2-이닐)-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <867> 6-아미노-1,3-디부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <868> 6-아미노-1-에틸-3-프로필-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <869> 6-아미노-1-메틸-3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <870> 6-아미노-1-메틸-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <871> 6-아미노-1-에틸-3-시클로프로필메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온;
- <872> 6-아미노-1-에틸-3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온; 및
- <873> 6-아미노-1,3-sec-부틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온.
- <874> C. R^1 및 R^2 가 상이한 화학식 (34)의 화합물의 제조
- <875> 유사하게, 상기 23A 의 절차를 따르나, 6-[(1E)-1-아자-2-(디메틸아미노)비닐]-3-부틸-1-메틸-1,3-디히드로피리미딘-2,4-디온을 화학식 (33)의 다른 화합물로 대체하여, 하기 화학식 (34)의 화합물을 제조하였다.
- <876> 실시예 24
- <877> 화학식 I 의 화합물의 제조
- <878> A, R^1 이 n-부틸이고, R^2 가 메틸이고, X 가 1,4-피라졸렌이고, Y 가 메틸렌이고, Z 가 3-플루오로페닐인 화학식 I 의 화합물의 제조



- <879>
- <880> 이어서, 화학식 (34)의 화합물을, 실시예 14, 15, 16 및 17에서 화학식 (23)의 화합물의 전환에 대해 나타낸 바와 동일한 방식으로 화학식 I 의 화합물로 전환시킨다. 즉, 아질산나트륨과 반응하여 5-니트로소-6-아미노-유도체가 되고, 이를 5,6-디아미노 유도체로 환원시키고, 다시 이를 화학식 Z-Y-X-CO₂H 의 적절히 치환된 카르복실산과 반응시켜, 화학식 I 의 화합물을 수득하는 방식. 상기 방식으로 하기 화합물을 제조하였다:
- <881> 1-부틸-3-메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <882> 1,3-디프로필-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <883> 1,3-디프로필-8-[1-페닐피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <884> 1,3-디프로필-8-[1,3-디메틸피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <885> 1,3-디프로필-8-[1-에틸-3-메틸피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <886> 1,3-디부틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <887> 1,3-디부틸-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

- <888> 1,3-디프로필-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <889> 1-메틸-3-sec-부틸-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <890> 1,3-디메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <891> 1,3-디메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <892> 3-메틸-1-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <893> 3-에틸-1-(프로프-2-이닐)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <894> 3-에틸-1-프로필-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <895> 1-sec-부틸-3-메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <896> 1-시클로프로필메틸-3-메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <897> 3-에틸-1-프로필-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <898> 1,3-디프로필-8-{1-[(2-메톡시페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <899> 3-에틸-1-프로필-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <900> 1-시클로프로필메틸-3-에틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <901> 에틸 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로퓨린-8-일))피라졸릴]-2-페닐아세테이트;
- <902> 1-시클로프로필메틸-3-메틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <903> 3-메틸-1-프로필-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <904> 3-메틸-1-프로필-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <905> 1-시클로프로필메틸-3-메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <906> 1-시클로프로필메틸-3-에틸-8-피라졸-4-일-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <907> 1-sec-부틸-3-에틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <908> 1-부틸-3-메틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <909> 1-부틸-3-메틸-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <910> 1-sec-부틸-3-에틸-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <911> 1,3-디(sec-부틸)-8-[1-벤질피라졸-4-일]-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <912> 1,3-디(sec-부틸)-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <913> 1,3-디(sec-부틸)-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <914> 1-sec-부틸-3-메틸-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <915> 1-sec-부틸-3-메틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <916> 1-sec-부틸-3-메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <917> 1,3-디메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <918> 1-에틸-3-메틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <919> 1-에틸-3-메틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <920> 1,3-디프로필-8-{1-[(2,5-디클로로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <921> 1,3-디에틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <922> 1,3-디에틸-8-{1-[(3-트리플루오로메틸페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;
- <923> 1-sec-부틸-3-에틸-8-{1-[(3-플루오로페닐)메틸]피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로퓨린-2,6-디온;

- <924> 1,3-디프로필-8-{1-[4-카르복시페닐]메틸}피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <925> 1,3-디프로필-8-(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <926> 1,3-디프로필-8-(1-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온;
- <927> 2-[4-(2,6-디옥소-1,3-디프로필(1,3,7-트리히드로푸린-8-일))피라졸릴]-2-페닐아세트산;
- <928> 1,3-디에틸-8-(피라졸-4-일)-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온; 및
- <929> 1-시클로프로필메틸-3-에틸-8-{1-[3-플루오로페닐]메틸}피라졸-4-일}-1,3,7-트리히드로푸린-2,6-디온.
- <930> 실시예 25
- <931> 하기 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다:
- <932> 성분양 (mg/캡슐)
- | | | |
|-------|-------------|-------|
| <933> | 활성 성분 | 30.0 |
| <934> | 전분 | 305.0 |
| <935> | 마그네슘 스테아레이트 | 5.0 |
- <936> 상기 성분을 혼합하고 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.
- <937> 실시예 26
- <938> 하기 성분을 사용하여 정제 제형을 제조한다:
- <939> 성분양 (mg/정제)
- | | | |
|-------|-------------|-------|
| <940> | 활성 성분 | 25.0 |
| <941> | 셀룰로스, 미소결정성 | 200.0 |
| <942> | 콜로이드성 이산화규소 | 10.0 |
| <943> | 스테아르산 | 5.0 |
- <944> 상기 성분을 배합하고 압착하여, 정제를 형성시켰다.
- <945> 실시예 27
- <946> 하기 성분을 함유하는 건조 분말 흡입제 제형을 제조한다:
- <947> 성분 중량%
- | | | |
|-------|-------|----|
| <948> | 활성 성분 | 5 |
| <949> | 락토스 | 95 |
- <950> 활성 성분을 락토스와 혼합하고, 혼합물을 건조 분말 흡입 기구에 첨가하였다.
- <951> 실시예 28
- <952> 각각 30 mg의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조한다:
- <953> 성분양 (mg/정제)
- | | | |
|-------|----------------------------|---------|
| <954> | 활성 성분 | 30.0 mg |
| <955> | 전분 | 45.0 mg |
| <956> | 미소결정성 셀룰로스 | 35.0 mg |
| <957> | 폴리비닐피롤리돈 (평균수 중 10% 용액으로서) | 4.0 mg |
| <958> | 나트륨 카르복시메틸 전분 | 4.5 mg |
| <959> | 마그네슘 스테아레이트 | 0.5 mg |

<960>	활석	1.0 mg
<961>	총합	120 mg
<962>	활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 20 호 메쉬 US 체에 통과시키고 골고루 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 수득된 분말과 혼합하고, 이어서 이를 16 메쉬 US 체에 통과시킨다. 이렇게 제조된 과립을 50℃ 내지 60℃에서 건조시키고, 16 메쉬 US 체에 통과시킨다. 이어서, 미리 30 호 메쉬 US 체에 통과시킨 나트륨 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 활석을 과립에 첨가하고, 혼합 후에 타정기 (tablet machine)에서 압착하여, 각각 120 mg 중량의 정제를 수득하였다.	
<963>	<u>실시예 29</u>	
<964>	각각 25 mg의 활성 성분을 함유하는 좌약을 하기와 같이 제조한다:	
<965>	<u>성분 중량%</u>	
<966>	활성 성분	25 mg
<967>	포화 지방산 글리세라이드	2.000 mg까지
<968>	활성 성분을 60 호 메쉬 US 체에 통과시키고, 최소한으로 필요한 열을 사용하여 미리 용융시킨 포화 지방산 글리세라이드에 현탁시킨다. 이어서, 혼합물을 공칭 2.0 g 용량의 좌약 주형에 붓고, 냉각되도록 방지한다.	
<969>	<u>실시예 30</u>	
<970>	5.0 ml 투여량 당 각각 50 mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 하기와 같이 제조한다:	
<971>	<u>성분양</u>	
<972>	활성 성분	50.0 mg
<973>	잔탄 겔	4.0 mg
<974>	나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 (11%)	
<975>	미소결정성 셀룰로스 (89%)	50.0 mg
<976>	수크로스	1.75 g
<977>	나트륨 벤조에이트	10.0 mg
<978>	풍미제 및 색소	q.v.
<979>	정제수	5.0 ml 까지
<980>	활성 성분, 수크로스 및 잔탄 겔을 배합하고, 10 호 메쉬 US 체에 통과시킨 후, 미리 제조한 미소결정성 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 수용액과 혼합한다. 나트륨 벤조에이트, 풍미제 및 색소를 약간의 물로 희석시키고, 교반하면서 첨가하였다. 이어서, 충분한 물을 첨가하여 필요한 부피를 제조한다.	
<981>	<u>실시예 31</u>	
<982>	피하 제형을 하기와 같이 제조할 수 있다:	
<983>	<u>성분 양</u>	
<984>	활성 성분	5.0 mg
<985>	옥수수유	1.0 ml
<986>	<u>실시예 32</u>	
<987>	하기의 조성을 갖는 주사용 제제를 제조한다:	
<988>	<u>성분 양</u>	
<989>	활성 성분	2.0 mg/ml
<990>	만니톨, USP	50 mg/ml

- <991> 글루콘산, USP q.s. (pH 5-6)
- <992> 물 (증류, 멸균) 1.0 ml 까지 q.s.
- <993> 질소 가스, NF q.s.
- <994> 실시예 33
- <995> 하기 조성물을 갖는 국소용 제제를 제조한다:
- <996> 성분 그래프
- <997> 활성 성분 0.2-10
- <998> Span 60 2.0
- <999> Tween 60 2.0
- <1000> 광유 5.0
- <1001> 바셀린 0.10
- <1002> 메틸 파라벤 0.15
- <1003> 프로필 파라벤 0.05
- <1004> BHA (부틸화 히드록시 아니솔) 0.01
- <1005> 물 100 까지 q.s.
- <1006> 물을 제외한 상기 성분 모두를 합하고 교반과 함께 60℃로 가열한다. 이어서, 충분한 양의 60℃의 물을 격렬한 교반과 함께 첨가하여 성분을 유화시키고, 이어서 물을 100 g 이 되도록 첨가한다.

<1007> 실시예 34

<1008> 서방성 조성물

성분	중량 범위(%)	바람직한 범위 (%)	가장 바람직한 것
활성 성분	50-95	70-90	75
미소결정성 셀룰로오스 (충전제)	1-35	5-15	10.6
메타크릴산 공중합체	1-35	5-12.5	10.0
수산화나트륨	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	0.5-5.0	1-3	2.0
마그네슘 스테아레이트	0.5-5.0	1-3	2.0

<1010> 본 발명의 서방성 제형을 하기와 같이 제조한다: 화합물 및 pH-의존성 결합제 및 임의의 선택적 부형제를 균질하게 혼합 (건조-배합)한다. 이어서, 건조-배합된 혼합물을 강염기 수용액의 존재 하에서 과립화하는데, 상기 수용액을 배합된 분말 내로 분무한다. 과립을 건조시키고, 스크리닝(screening)하고, 선택적 윤활제 (예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트)와 혼합하고, 정제로 압착한다. 바람직한 강염기의 수용액은 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 수산화물, 바람직하게는 나트륨 수산화물의 수용액 (선택적으로 저급 알코올과 같은 수혼화성 용매를 25% 이하로 함유함)이다.

<1011> 확인, 미감 차폐 목적을 위하여 쉽게 삼킬 수 있게 하기 위해, 수득한 정제를 선택적인 필름 형성제로 코팅할 수 있다. 필름 형성제는 통상적으로 정제 중량의 2% 내지 4% 범위의 양으로 존재한다. 적당한 필름 형성제는 당업계에 공지되어 있으며, 히드록시프로필, 메틸셀룰로스, 양이온성 메타크릴레이트 공중합체 (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체 - Eudragit®E - Rohm. Pharma) 등이 포함된다. 이러한 필름 형성제는 선택적으로 착색제, 가소화제 및 기타 보충 성분을 함유할 수 있다.

<1012> 압착된 정제는 바람직하게는 8 Kp 압착을 견디기에 충분한 경도를 갖는다. 정제 크기는 우선적으로 정제 내 화합물의 양에 의존할 것이다. 정제는 300 내지 1100 mg의 화합물 유리 베이스(free base)를 포함할 것이다.

바람직하게는, 정제는 400-600 mg, 650-850 mg 및 900-1100 mg 범위의 화합물 유리 베이스의 양을 포함한다.

<1013>

용해 속도에 영향을 미치기 위해, 화합물 함유 분말을 습윤 혼합하는 시간을 조절한다. 바람직하게는 총 분말 혼합 시간, 즉 분말이 수산화나트륨 용액에 노출되는 시간은 1 내지 10 분, 바람직하게는 2 내지 5 분의 범위 내일 것이다. 과립화 후에, 입자를 과립화기로부터 제거하고 유동층 건조기에 넣고 약 60℃에서 건조시킨다.

<1014>

실시예 35

<1015>

A_{2B} 아데노신 수용체 분석

<1016>

방법

<1017>

A_{2B} 아데노신 수용체에 대한 방사성 리간드 결합. 인간 A_{2B} 아데노신 수용체 cDNA를 HEK-293 세포에 안정하게 트랜스펙션시켰다 (HEK-A2B 세포라 함). 단일층의 HEK-A2B 세포를 PBS로 1 회 세척하고, 10 mM HEPES (pH 7.4), 10 mM EDTA 및 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액에 수집하였다. 이들 세포를 4로 셋팅된 Polytron 에서 1 분간 균질화하고, 4℃에서 29,000 g에서 15 분간 원심분리하였다. 세포 펠렛은 10 mM HEPES (pH 7.4), 1 mM EDTA 및 프로테아제 억제제를 함유하는 완충액으로 1 회 세척하고, 10% 수크로스가 보충된 동일한 완충액에 재현탁하였다. 동결된 분액 (aliquot)은 -80℃에서 유지시켰다. 10 nM ³H-ZM214385 (Tocris Cookson)을, 1 단위/мл의 아데노신 데아미나제 (adenosine deaminase)로 보충된 TE 완충액 (50 mM Tris 및 1 mM EDTA)에서 다양한 농도의 시험 화합물 및 50 μg의 세포막 단백질과 혼합함으로써, 경쟁 분석 (Competition assay)을 시작하였다. 분석물을 90 분간 인큐베이션하고, Packard Harvester 수집기를 사용하여 여과로써 중단시키고, 빙냉 TM 완충액 (10 mM Tris, 1 mM MgCl₂, pH 7.4)으로 4 회 세척하였다. 비특이적 결합을 10 μM 의 ZM214385의 존재 하에서 구하였다. 화합물의 친화도 (즉, K_i 값)를 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 계산 하였다.

<1018>

다른 아데노신 수용체에 대한 방사성 리간드 결합. 인간 A₁, A_{2A}, A₃ 아데노신 수용체 cDNA를 CHO 또는 HEK-293 세포에 안정하게 트랜스펙션시켰다 (CHO-A1, HEK-A2A, CHO-A3라 함). 상술한 바와 동일한 프로토콜을 사용하여 상기 세포들로부터 막을 제조하였다. 0.5 nM ³H-CPX (CHO-A1에 대해), 2 nM ³H-ZM214385 (HEK-A2A) 또는 0.1 nM ¹²⁵I-AB-MECA (CHO-A3)를 다양한 농도의 시험 화합물 및 각각의 막을, 1 단위/мл의 아데노신 데아미나제로 보충된 TE 완충액 (CHO-A1 및 HEK-A2A용, 50 mM Tris 및 1 mM EDTA) 또는 TEM 완충액 (CHO-A3용, 50 mM Tris, 1 mM EDTA 및 10 mM MgCl₂) 중에서 혼합함으로써 경쟁 분석을 시작하였다. 분석물을 90 분간 인큐베이션하고, Packard Harvester 를 사용하여 여과로써 중단시키고, 빙냉 TM 완충액 (10 mM Tris, 1 mM MgCl₂, pH 7.4)으로 4 회 세척하였다. 비특이적 결합을 1 μM의 CPX (CHO-A1), 1 μM의 ZM214385 (HEK-A2A) 및 1 μM의 IB-MECA (CHO-A3)의 존재 하에서 구하였다. 화합물의 친화도 (즉, K_i 값)를 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

<1019>

cAMP 측정. 단일층의 트랜스펙션된 세포를 5 mM의 EDTA를 함유하는 PBS 중에서 수집하였다. 세포를 DMEM으로 1 회 세척하고, 1 단위/мл의 아데노신 데아미나제를 100,000 - 500,000 세포/мл 의 밀도로 함유하는 DMEM에 재현탁시켰다. 세포 현탁액 100 μl을, 각종 효현제 및/또는 길항제를 함유하는 25 μl와 혼합하고, 반응을 37℃에서 15 분간 유지시켰다. 15 분 후, 0.2N HCl 125 μl를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 세포를 1000 rpm으로 10 분간 원심분리하였다. 상층액 100 μl을 제거하고 아세틸화시켰다. 상층액 중의 cAMP의 농도를 Assay Design 사의 직접 cAMP 분석을 사용하여 측정하였다.

<1020>

A_{2A} 및 A_{2B} 아데노신 수용체는 Gs 단백질에 커플링되므로, A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 효현제 (예컨대, CGS21680) 또는 A_{2B} 아데노신 수용체에 대한 효현제 (예컨대 NECA)는 cAMP 축적을 증가시키는 반면, 이들 수용체에 대한 길항제는 효현제에 의해 유발된 cAMP 축적의 증가를 방지한다. A₁ 및 A₃ 아데노신 수용체는 Gi 단백질에 커플링되므로, A₁ 아데노신 수용체에 대한 효현제 (예컨대 CPA) 또는 A₃ 아데노신 수용체에 대한 효현제 (예컨대 IB-MECA)는 forskolin에 의해 유발된 cAMP 축적의 증가를 억제한다. A₁ 및 A₃ 수용체에 대한 길항제는 cAMP 축적의 억제를 방지한다.

<1021>

본 발명의 화합물은 상기 시험에 의해 A_{2B}-길항제인 것으로 나타났다.

<1022>

본 발명의 화합물을 또한, 본원에 관련 부분이 참고문헌으로 인용된 미국특허 제 6,387,913 호에 개시된 절차를 사용하여, 천식에 대한 마우스 모델에서 시험하였고, 효능이 있는 것으로 나타났다.