(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년05월02일
(11) 등록번호 10-1032005
(24) 등록일자 2011년04월22일

(51) Int. Cl.
C07H 19/16 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7006113(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년02월19일
심사청구일자 2010년03월19일
(85) 번역문제출일자 2010년03월19일
(65) 공개번호 10-2010-0046058
(43) 공개일자 2010년05월04일
(62) 원출원 특허 10-2004-7012954
원출원일자(국제출원일자) 2003년02월19일
심사청구일자 2008년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/007289
(87) 국제공개번호 WO 2003/070739
국제공개일자 2003년08월28일
(30) 우선권주장
60/357,961 2002년02월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO200140243 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
씨브이 쎄러퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172
(72) 발명자
이브라힘 프라바
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 루비치 드라이브 3380
엘제인 엘파티
미국 94555 캘리포니아주 프레몬트 크릭우드 드라이브 4644
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 최중환

(54) 부분적이거나 완전한 A1 아데노신 수용체의 작용제

(57) 요 약

다양한 질병 상태, 특히 빈맥 및 심방 조동, 협심증, 심근 경색 및 고지방혈증의 치료를 위해 유용한, 부분적이거나 완전한 A_1 아데노신 수용체 작용제인 신규한 화합물이 개시되어 있다.

(72) 발명자

셍크 케빈

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 아라스트라데로 로드 565 아파트먼트 203

장 로버트

미국 94041 캘리포니아주 마운틴 뷰 무르파크 웨이 569 넘버11

자블록키 제프

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 슬리퍼 애비뉴 580

리 샤오펀

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 파크 불러바드 3860 넘버3비

모리슨 크리스토퍼

미국 94087 캘리포니아주 서니베일 시러스 애비뉴 421

페리 타오

미국 95118 캘리포니아주 샌어제이 비아 데 카발레 4851

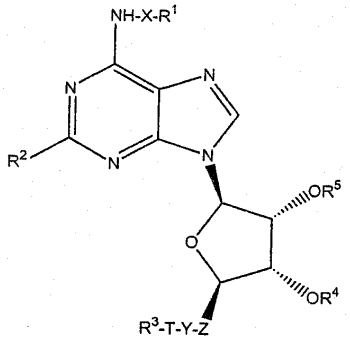
샤오 덩밍

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 글레나보 웨이 1911

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물:



화학식 I

(식 중, R^1은 히드록시 또는 $-CO_2CH_2CH_3$로 치환될 수 있는, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이고;

R^2는 수소이고;

R^3는 메틸, 메톡시, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는, 페닐, 이속사졸릴, 티오페닐 또는 티아졸릴이고;

R^4 및 R^5는 수소이고;

T는 직접결합 또는 메틸렌이고;

X는 직접결합이고;

Y는 -O-, -S-, -NH-, 또는 직접결합이고; 및

Z는 메틸렌이다).

청구항 2

제 1 항에 있어서, Y 가 -O-인 화합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

(4S,2R,3R,5R)-2-[(5-메틸이속사졸-3-일옥시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 5

제 2 항에 있어서, R^3이 메틸, 메톡시, 플루오로 및 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있는 페닐이고, T가 직접결합인 화합물.

청구항 6

(4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 7

(4S,2R,3R,5R)-2-(2-클로로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 8

(4S,2R,3R,5R)-2-(4-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 9

(4S,2R,3R,5R)-2-(3-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 10

(4S,2R,3R,5R)-2-(2-메틸페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 11

제 2 항에 있어서, R^1 이 시클로펜틸인 화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, R^3 이 2-플루오로페닐이고, T가 직접결합인, (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올인 화합물.

청구항 13

(4S,2R,3R,5R)-2-[6-(시클로펜틸아미노)퓨린-9-일]-5-[2-(페닐메톡시)-에틸]테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 14

(4S,2R,3R,5R)-2-[(5-(2-플루오로페닐옥시)메틸]-2-[6-[(3-클로로-2-티에닐)메틸]프로필}아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올.

청구항 15

제 1 항에 있어서, Y가 -NH-인 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐이고, R^3 이 3-메틸이속사졸린-5-일이고, T가 직접결합인, 2-(3-메틸이속사졸-5-일아미노메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올인 화합물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, Y 가 -S-인 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, R^1 이 히드록시 또는 $-CO_2CH_2CH_3$로 치환될 수 있는, 시클로펜틸인 화합물.

청구항 19

치료적으로 유효한 양의 제 1 항의 화합물을 포함하는, 고지방혈증, 심방세동, 상심실성 빈맥 및 심방조동, 울혈성 심부전, 간질, 발작, 당뇨병, 비만, 국소빈혈, 안정한 협심증, 불안정한 협심증, 심장이식 및 심근경색으로 이루어진 군으로부터 선택되는 포유동물의 질병의 상태의 치료에 유용한 약학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 부분적이거나 완전한 A_1 아데노신 수용체의 작용제인 신규 화합물, 및 심혈관 질환, 특히 부정맥(arrhythmia), 및 부정맥으로 인한 급사, 국소빈혈, 통증, 간질, 구토를 포함하는 CNS(중추신경계) 장애, 및 당뇨병 및 비만을 포함하는 대사 장애등 다양한 질환 상태에 대한 포유동물의 치료에 있어서의 상기 작용제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 및 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 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.

[0003] A_1 아데노신 수용체 작용제는 카테콜아민(catecholamine)(아데닐레이트 시클라제의 억제를 통해 매개된다)의 심자극 효과를 조절하고, 심박수(HR)를 늦추며 상당부분 I_{KAdo} 의 활성에 기인하는 AV 결절을 통한 임펄스 전파를 지연시킨다(B.Lerman and L.Belardinelli Circulation, Vol.83(1991),P1499-1509 and J.C.Shryock and L.Belardinelli The Am. J. Cardiology, Vol.79(1997)P2-10). A_1 아데노신 수용체 작용제의 자극은 AV 결절 세포의 활동 전위(action potential)의 기간을 단축시키고 진폭을 감소시키며, 이에 따라 AV 결절 세포의 불응기를 연장시킨다. 따라서, A_1 수용체의 자극은 결절성 재귀 빈맥(nodal re-entrant tachycardias)의 종료, 및 심방 세동(atrial fibrillation) 및 조동(flutter) 동안의 심실박동률(ventricular rate)의 조절을 포함하는 상심실성 빈맥(supraventricular tachycardias)의 치료 방법을 제공한다.

[0004] A_1 작용제는 또한 구토에, 및 비 인슐린 의존적 당뇨병, 고혈당증, 간질(항경련활성)의 치료에 유용하며, 심장 및 신경 보호를 제공한다. 이들은 또한 유리 지방산의 방출의 감소를 초래하는 지방세포에서의 항 지방분해 효과를 갖는다.

[0005] 따라서, 본 발명의 목적은 아데노신보다 큰 반감기를 갖는 효능있는 완전한 A_1 아데노신 수용체 작용제 또는 부분적인 A_1 수용체 작용제인 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 바람직한 화합물은 A_1 아데노신 수용체에 대해서 선택적이며, 이에 따라 다른 아데노신 수용체의 자극 또는 반작용에 관련된 바라지 않은 부작용을 최소화한다.

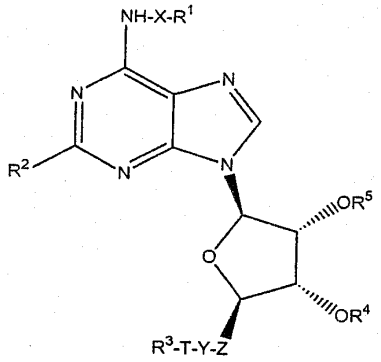
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 발명의 요약

[0007] 따라서, 첫번째 측면으로, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관련된다:

[0008] [화학식 I]



화학식 I

[0009]

[0010] (식 중:

[0011] R^1은 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 또는 임의 치환 헤테로아릴;

[0012] R^2는 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 시아노;

[0013] *R^3는 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 아릴; 임의 치환 헤테로 아릴, 또는 임의 치환 헤테로시클릴;

[0014] R^4 및 R^5는 독립적으로 수소 또는 임의 치환 아실;

[0015] T 및 X는 독립적으로 직접결합 또는 알킬 또는 시클로알킬로 임의 치환된 탄소수 1 내지 3 개의 알킬렌;

[0016] Y는 -O-, -NH-, 또는 직접결합; 및

[0017] Z는 저급 알킬 또는 시클로알킬로 임의 치환된, 탄소수 1 내지 3 개의 알킬렌이다).

[0018] 본 발명의 두번째 측면은 화학식 I 화합물의 치료상으로 유효한 양 및 하나이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 제형에 관한 것이다.

[0019] 본 발명의 세번째 측면은 부분적이거나 완전한 선택적인 A_1 아데노신 수용체 작용제로 유용하게 치료될 수 있는 포유동물의 질병 또는 이상의 치료에 있어서 화학식 I 화합물의 사용방법에 관한 것이다. 이러한 질병은 심방세동, 상심실성 부정맥 및 심방조동을 포함하며, 화합물의 항-지방분해 활동에 의한 이러한 이상에서 기인한 급사를 포함하는 울혈성 심부전(congestive heart failure), 안정적이거나 불안정한 협심증, 심장 이식, 심근 경색으로 인한 국소빈혈, 간질 및 발작, 구토를 포함하는 CNS 장애, 및 대사 장애, 특히 당뇨병 또는 지방세포의 A_1 작용제의 항 지방분해 효과를 통한 비만에 기인한 고지방혈증을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0020] 정의 및 제반 파라미터들

[0021] 본 명세서에서 사용된 하기 단어 및 구절은, 이들이 사용된 문맥에서 달리 언급되지 않는 한, 제반적으로 하기의 기술된 의미를 갖는 것으로 한다.

[0022] 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 20 의 모노라디칼 (monoradical) 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 가리킨다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기로서 예시된다.

[0023] 용어 "치환 알킬"은 하기를 가리킨다:

[0024] 1) 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 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, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복

시알킬, 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. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 $-S(O)_nR$, [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다; 또는

[0025] 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 1-5 개의 원자 또는 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬기. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 $-S(O)_nR$ [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다; 또는

[0026] 3) 상기 정의된 1 내지 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1-5 개의 원자 또는 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬기.

[0027] 용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 모노라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬을 가리킨다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기로서 예시된다.

[0028] 용어 "치환 저급 알킬"은, 치환 알킬에 대해 정의된 바와 같이 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 저급 알킬, 또는 치환 알킬에 대해 정의된 바와 같이 1 내지 5 개의 원자가 중간삽입된 상기 정의된 저급 알킬기, 또는 상기 정의된 1 내지 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1 내지 5 개의 원자가 중간삽입된, 상기 정의된 저급 알킬기를 가리킨다.

[0029] 용어 "알킬렌"은 바람직하게 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1-10, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼(diradical)을 가리킨다. 상기 용어는 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 이성질체 (예를 들면, $-CH_2CH_2CH_2-$ 및 $-CH(CH_3)CH_2-$) 등과 같은 기로서 예시된다.

[0030] 용어 "저급 알킬렌"은 바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 사슬의 디라디칼을 가리킨다.

[0031] 용어 "치환 알킬렌"은 하기를 가리킨다:

[0032] *(1) 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알킬렌기: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 $-S(O)_nR$, [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다; 또는

[0033] (2) 산소, 황 및 NR_a- [식 중, R_a 는 수소, 임의 치환 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴에서 선택된다]에서 독립적으로 선택된 1-5 개의 원자 또는 기, 또는 카르보닐, 카르복시에스테르, 카르복시아미드 및 술포닐에서 선택된 기가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬렌기; 또는

[0034] (3) 상기 정의된 1 내지 5 개의 치환기를 가지고, 또한 상기 정의된 1-20 개의 원자가 중간삽입된, 상기 정의된 알킬렌기. 치환 알킬렌의 예로는 클로로메틸렌 ($-CH(Cl)-$), 아미노에틸렌 ($-CH(NH_2)CH_2-$), 메틸아미노에틸렌 ($-CH(NHMe)CH_2-$), 2-카르복시프로필렌 이성질체 ($-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$), 에톡시에틸 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-$), 에틸메틸아미노에틸 ($-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 ($-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-OCH_2CH_2-OCH_2CH_2-$) 등이 있

다.

[0035] 용어 "아르알킬"은 알킬렌기에 공유 결합으로 연결된 아릴기 (여기서, 아릴 및 알킬렌은 본원에서 정의된다)를 가리킨다. "임의 치환 아르알킬"은 임의 치환 알킬렌기에 공유 결합으로 연결된 임의 치환 아릴기를 가리킨다. 그러한 아르알킬기는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등으로서 예시된다.

[0036] 용어 "알콕시"는 기 R-O- [식 중, R 은 임의 치환 알킬 또는 임의 치환 시클로알킬이고, 또는 R 은 기 -Y-Z {식 중, Y 는 임의 치환 알킬렌이고, Z 는; 임의 치환 알케닐, 임의 치환 알키닐; 또는 임의 치환 시클로알케닐 (여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에서 정의된 바와 같다)이다}이다]를 가리킨다. 바람직한 알콕시기는 알킬-O- 이고, 예로서 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, iso-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.

[0037] 용어 "알킬티오"는 기 R-S- [식 중, R 은 알콕시에 대해 정의된 바와 같다]를 가리킨다.

[0038] 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 비분지형 불포화 탄화수소 기의 모노라디칼을 가리킨다. 바람직한 알케닐기에는 에테닐 또는 비닐 (-CH=CH_2), 1-프로필렌 또는 알릴 (-CH_2CH=CH_2), 이소프로필렌 (-C(CH_3)=CH_2), 바이시클로[2.2.1]헵텐 등이 포함된다. 알케닐이 질소에 부착된 경우에는, 이중결합은 질소에 대해 알파 (alpha)일 수 없다.

[0039] 용어 "저급 알케닐"은 탄소수 2 내지 6의 상기 정의된 알케닐을 가리킨다.

[0040] 용어 "치환 알케닐"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알케닐기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다.

[0041] 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 (-C ≡CH), 프로파길 (또는 프로피닐, -C ≡CCH_3) 등이 포함된다. 알키닐이 질소에 부착된 경우, 삼중결합은 질소에 대해 알파(alpha)일 수 없다.

[0042] 용어 "치환 알키닐"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 상기 정의된 알키닐기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다.

[0043] 용어 "아미노카르보닐"은 기 -C(O)NRR [식 중, R 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴이고 또는 양 R 기는 연결되어 헤테로시클릭기 (예를 들면, 모르폴리노)를 형성한다]를 가리킨다. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다.

[0044] 용어 "아실아미노"는 기 -NRC(O)R [식 중, R 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이다]를 가리킨다. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시

아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

[0045] 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, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

[0046] 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.

[0047] 아릴 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 상기와 같은 아릴기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로서 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

[0048] 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.

[0049] 용어 "아미노"는 기 -NH_2-를 가리킨다.

[0050] 용어 "치환 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]로 추가 치환될 수 있다.

[0051] 용어 "카르복시알킬"은 기 -C(O)O-알킬, -C(O)O-시클로알킬 (여기서, 알킬 및 시클로알킬은 본원에 정의된 바와 같으며, 임의로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R (식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다)에 의해 추가 치환될 수 있다)를 가리킨다.

[0052] 용어 "시클로알킬"은 단일 시클릭 고리 또는 복수 축합 고리를 갖는, 탄소수 3 내지 20 의 시클릭 알킬기를 가리킨다. 이러한 시클로알킬기에는, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 및 바이시클로[2.2.1]헵탄과 같은 복수 고리 구조, 또는 아릴기에 융합된 시클릭 알킬기, 예를 들면 인단 등이 포함된다.

[0053] 용어 "치환 시클로알킬"은 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 가리킨다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)$_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다.

[0054] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도를 가리킨다.

[0055] 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.

[0056] 용어 "헤테로아릴"은 1 내지 15 개의 탄소 원자, 및 산소, 질소 및 황에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 하나 이상의 고리 내에 함유하는 방향족 기 (즉, 불포화)를 가리킨다.

[0057] 헤테로아릴 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로서 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, SO-아릴, -SO_2-알킬, -SO_2-아릴 및 -SO_2-헤테로아릴. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -$S(O)_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다. 상기와 같은 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들면, 피리딜 또는 푸릴) 또는 복수 축합 고리 (예를 들면, 인돌리지닐, 벤조티아졸 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있다. 헤테로아릴의 예에는, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 티아졸, 이소티아졸, 페나진, 옥사졸, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘 및 이미다졸린이 포함되지만, 여기에 제한되지 않는다.

[0058] 용어 "헤테로아릴옥시"는 기 헤테로아릴-O- 를 가리킨다.

[0059] 용어 "헤테로시클릴"은 1 내지 40 개의 탄소 원자, 및 질소, 황, 인 및/또는 산소에서 선택된 1 내지 10 개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 고리 내에 갖는, 단일 고리 또는 복수 축합 고리를 갖는 모노라디칼 포화 또는 부분 불포화 기를 가리킨다.

[0060] 헤테로시클릭 치환기에 대한 상기 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭 기는 임의로 하기로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로서 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로겐, 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. 모든 치환기는 임의로 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로겐, CF_3, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -$S(O)_n$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n 은 0, 1 또는 2 이다]에 의해 추가 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 단일 고리 또는 복수 축합 고리를 가질 수 있다.

[0061] 용어 "티올"은 기 -SH 를 가리킨다.

[0062] 용어 "치환 알킬티오"는 기 -S-치환 알킬을 가리킨다.

[0063] 용어 "헤테로아릴티올"은 기 -S-헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 상기 정의된 임의 치환된 헤테로아릴기를 포함하여 상기 정의된 바와 같다)을 가리킨다.

[0064] 용어 "술폭사이드"는 기 -S(O)R [식 중, R 은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다]을 가리킨다. "치환 술폭사이드"는 기 -S(O)R [식 중, R 은 본원에서 정의된 바와 같은 치환 알킬, 치환 아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다]을 가리킨다.

[0065] 용어 "설폰"은 기 -$S(O)_2$R [식 중, R 은 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다]을 가리킨다. "치환 설폰"은 기 -$S(O)_2$R [식 중, R 은 본원에서 정의된 바와 같은 치환 알킬, 치환 아릴 또는 치환 헤테로아릴이다]을 가리킨다.

[0066] 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.

[0067] "임의의" 또는 "임의"는, 뒤이어 기재되는 경우 또는 상황이 발생할 수도, 발생하지 않을 수도 있음을 의미하고, 그 기재는 상기 경우 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

[0068] 용어 "화학식 I 의 화합물"은 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 및 다형체 및 이러한 화합물의 전구약물을 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 화학식 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.

[0069] "이성질체"는 동일한 분자 화학식을 갖는 상이한 화합물이다.

[0070] "입체 이성질체"는 원자가 공간적으로 배열된 방식에서만 상이한 이성질체이다.

[0071] "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.

[0072] "부분입체 이성질체"는 둘 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로에 대해 거울상이 아닌 입체 이성질체이다.

[0073] 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.

[0074] 용어 "치료 유효량"은 하기 정의된 바와 같이, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여되었을 때, 효과적인 치료를 실시하기에 충분한 화학식 I 의 화합물의 양을 가리킨다. 치료적 유효량은 치료될 대상체 및 질병 상태, 대상체의 체중 및 나이, 질병 상태의 심각도, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0075] 용어 "처치" 또는 "처치함"은 하기를 포함하는, 포유동물의 질환의 임의적 처치를 의미한다:

[0076] (i) 질환의 예방, 즉 질환의 임상적 증상이 발전하지 않도록 함;

[0077] (ii) 질환의 억제, 즉 임상적 증상의 발전을 억제함; 및/또는

[0078] (iii) 질환의 완화, 즉 임상적 증상의 퇴보를 유도함.

[0079] 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 달리 바람직한 염을 가리킨다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 단지 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 혼합 디- 및 트리-아민이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 2 또는 3 개의 치환기가 아미노 질소와 함께 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민도 포함된다.

[0080] 적당한 아민의 구체적 예로서는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(iso-프로필) 아민, 트리(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸 피페리딘 등이 포함된다.

[0081] 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산으로부터 유도된 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산 등이 포함된다.

[0082] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 캐리어(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 제제의 용도는 당업계에서 공지되어 있다. 임의의 통상적 매질 또는 제제로서 활성 성분과 불상용성(incompatible)이지 않는 한, 치료적 조성물에서의 사용이 고려될 수 있다. 보충적인 활성 성분도 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

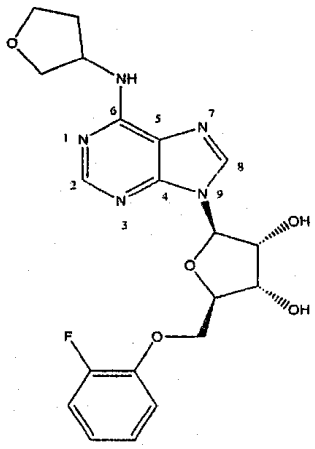
[0083] 본원에서 사용된 바와같이, 용어 "작용제"는 화합물이 수용체와 작용하여 최대의 효과를 발생시키는 능력을 가리킨다. 이 효과는 본래의 효능으로 공지되어 있다. 많은 완전한 아데노신 A_1 수용체의 작용제들은 당업계에 공지되어 있는데, 예를 들면 N^6-시클로펜틸아데노신(CPA)이 있다. 반대로, "부분적인 작용제"는 아데노신 A_1 수용체와 작용하지만 최대보다 적은 반응을 산출한다.

[0084] 화합물의 본래의 효능은 여러 다른 조직들에서 다를 수 있다. 따라서, 화합물은 주어진 조직에서 완전한 작용제 일수 있지만 다른 조직에서는 부분적일 수 있다. 본 발명에 의해 확인된 화합물은 아데노신 A_1 수용체에 대해 치료적으로 유용한 친화성을 가지지만 완전한 작용제로부터 부분적인 작용제에 이르기까지 본래의 효능 범위를 갖는다. 즉, 어떤 화합물들은 주어진 세포형태에서의 주어진 작동체 시스템에 대하여 아무런 효과를 갖지 못하지만, 다른 세포형태 및/또는 작동체 시스템에서는 완전한 작용제 일수 있다. 선택된 표적에 적중된 부분적인 작용제는 완전한 작용제보다 적은 부작용을 초래할 수 있다. 예를 들면, 부분적인 A_1 수용체의 작용제는 심장에 영향을 주지 않지만, 효능있는 항 지방분해 화합물이 될 수 있다.

[0085] 부분적인 A_1 수용체의 작용제는 A_1 수용체의 탈민감성을 덜 유도하고(R.B.Clark, B.J.Knoll, R.Barber TiPS, Vol.20(1999)p.279-286) 부작용을 덜 초래하기때문에 만성 치료를 위한 부가적인 이익을 가질 수 있다. 완전한 작용제(R-N6-페닐이소프로필아데노신, R-PIA)의 7일간의 만성적 투여는 기니아 피그의 드로모트로픽(dromotropic) 반응의 관점에서 A_1 수용체의 탈민감성을 초래한다. 지방 세포에서 아데닐레이트 시클라제에 의해 cAMP의 생산을 억제시키는 효과가 유도된 A_1 작용제는 역시 A_1 작용제를 이용한 만성 치료의 민감성도 감소시키는 것으로 나타났다(W.J.Parsons and G.L.J. Biol.Chem. Vol.262(1987)p.841-847).

[0086] 명명법

[0087] 본 발명의 화합물의 명명 및 번호 지정은, R^1 이 테트라히드로퓨란-3-일, R^2 가 수소, R^3 이 2-플루오로페닐, 그리고 R^3 및 R^4 가 모두 수소인 화학식 I 의 대표적인 화합물로서 예시한다:



[0088]

[0089] 상기는 [(4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올로 명명된다.

[0090] 합성 반응 파라미터

[0091] 용어 "용매", "비활성 유기 용매" 또는 "비활성 용매"는, 그와 관련하여 기술되는 반응의 조건 하에서 비활성인 용매를 의미한다 [예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 ("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.

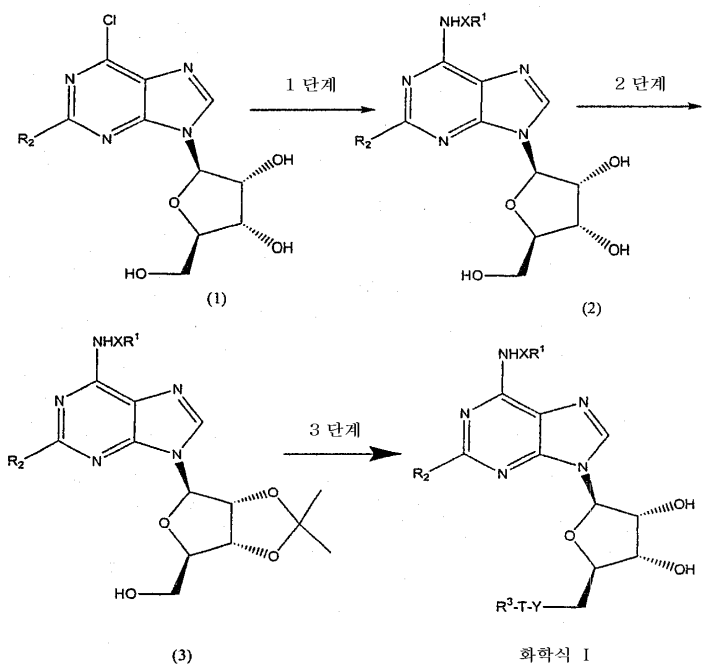
[0092] 용어 "q.s."는 언급된 기능, 예를 들면 용액을 원하는 부피 (즉, 100 %)로 만드는 것을 달성하기에 충분한 양을 첨가함을 의미한다.

[0093] 화학식 I 의 화합물의 합성

[0094] R^2 가 수소인 화학식 I 의 화합물은 하기 반응식 I 에 나타낸 바와 같이 화학식 (1)의 화합물로부터 출발하여 제조될 수 있다.

[0095] [반응식 I]

반응식 I



[0096]

[0097] 단계 1 - 화학식 (2) 의 제조

[0098] 화학식 (1)의 출발 화합물은 시판되는 것을 이용하거나(예를 들면, R^2 가 수소인 화학식 (1) 의 화합물은 Aldrich, Milwaukee로부터 이용가능하다), 또는 당업계에 공지된 수단에 의하여 제조될 수 있다. 화학식 (1)의 화합물의 6-클로로 부분은 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에, 화학식 R^1XNH_2(식중, X는 직접결합 또는 임의 치환 알킬렌이다)의 화합물과의 반응에 의해 치환된다. 상기 반응은 비활성 양성자성 용매, 바람직하게는 에탄올에서 대략 환류 온도에서 약 14-48 시간, 바람직하게는 약 24시간 동안 실시한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (2)의 생성물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거한 후, 잔류물의 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 단리한다.

[0099] 단계 2 - 화학식 (3) 의 제조

[0100] 화학식 (3)의 화합물은 통상적으로 불활성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드 중에서 촉매적 양의 산 촉매, 바람직하게는 p-톨루엔설폰산의 존재하에, 약 40-90℃, 바람직하게는 약 70℃에서 약 24-72 시간, 바람직하게는 약 48 시간 동안 2,2-디메톡시프로판과 반응에 의해 화학식 (2)의 화합물로부터 제조한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (3) 의 생성물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 단리한다.

[0101] 단계 3 - 화학식 I 의 제조

[0102] 화학식 I(식중, R^3는 아릴 또는 헤테로아릴, T는 직접결합, 및 Y가 -O- 또는 -S-이다)의 화합물을 제조하기 위해서, 화학식 (3)의 화합물을 화학식 R^3-YH(식중, R^3는 상기에서 정의된 바와 같고 Y는 -O- 또는 -S-이다)의 화합물과 트리페닐포스핀 및 디알킬아조디카르복실레이트, 바람직하게는 디이소프로필아조디카르복실레이트 존재하 불활성 용매, 바람직하게는 에테르, 보다 바람직하게는 테트라히드로퓨란 중에서 반응시킨다. 상기 반응은 약 40-100℃, 바람직하게는 약 65℃에서, 약 24-100 시간, 바람직하게는 약 72 시간 동안 수행하였다. 반응이 실질적으로 완료되면, 아세토나이드로서 보호되는 생성물인 화학식 I 의 화합물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거한 후, 잔류물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 단리한다.

[0103] R^3가 시클로알킬 또는 헤테로시클릴, 또는 R^3가 아릴 또는 헤테로아릴이고 T는 임의 치환된 알킬렌, 및 Y가 -O- 또는 -S-인 화학식 I의 화합물의 제조는, 상기에서 보여진 것과 같은 방법으로 수행될 수 있다. 대안적으로, Y가 -O-인 화학식 I의 화합물은 화학식 (3)의 화합물을 R^3-T-할로(식 중, R^3는 아릴 또는 헤테로아릴이고 T가 임의 치환된 알킬렌, 또는 R^3는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이고 T가 직접결합 또는 임의 치환된 알킬렌, 및 할로는 클로로, 브로모, 또는 요오드이다) 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다. 상기 반응은 강한 염기, 바람직하게는 칼륨 부톡사이드 존재 하에서 수행하였고, 그리고 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리되었다.

[0104] 이후, 보호된 화합물은 산, 바람직하게는 유기산, 예를 들면 아세트산에 의한 처리에 의해 화학식 I의 화합물로 전환된다. 상기 반응은 산과 물의 혼합물에서 약 50-100℃, 바람직하게는 약 80-90℃로 약 10-48 시간, 바람직하게는 약 16 시간 동안 수행하였다. 반응이 실질적으로 완료되면, 생성물인 화학식 I 의 화합물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거한 후, 잔류물의 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 단리한다.

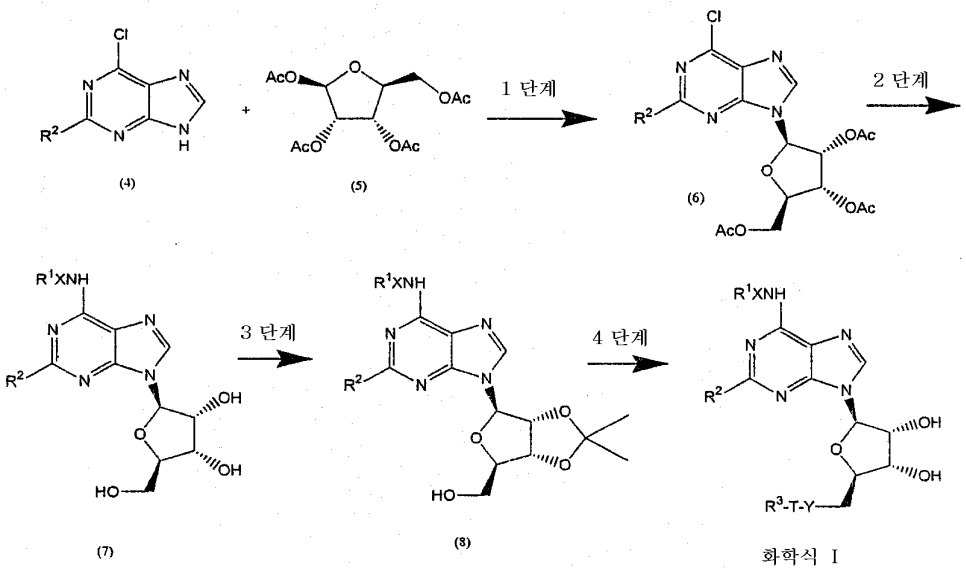
[0105] 단계 2 와 3은 역순서로 실시될 수 있음도 주목되어야 한다.

[0106] R^2가 수소가 아닌 화학식 I의 화합물의 제조

[0107] R^2가 수소가 아닌 화학식 I의 화합물의 제조는 반응식 Ⅱ에 보여진다.

[0108] [반응식 II]

반응식 II



화학식 I

[0109]

[0110] 1 단계 - 화학식 (6)의 제조

[0111] 화학식 (4)의 화합물은 시판되는 것을 이용하거나, 또는 하기 기술된 바와 같이 제조된다. 화학식 (5)의 화합물은 시판되는 것을 이용한다(Aldrich, Milwaukee). 화학식 (4) 및 (5)의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 반응시켜 화학식 (6)의 화합물을 제조하였다.

[0112] 2 단계 - 화학식 (7)의 제조

[0113] 이후 화학식 (6)의 화합물의 6-클로로 부분은 염기, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에, 화학식 R^1XNH_2(식중, R^1과 X는 상기에서 정의된 바와 같다)의 화합물과의 반응에 의해 치환된다. 상기 반응은 비활성 양성자성 용매, 바람직하게는 에탄올에서 대략 환류 온도에서 약 14-48 시간, 바람직하게는 약 24시간 동안 실시한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (7)의 생성물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거한 후, 잔류물의 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 단리한다.

[0114] 3 단계 - 화학식 (8)의 제조

[0115] 화학식 (8)의 화합물은 통상적으로 불활성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드 중에서 촉매량의 산 촉매, 바람직하게는 p-톨루엔설폰산의 존재하에, 약 40-90℃, 바람직하게는 약 70℃ 에서 약 24-72 시간, 바람직하게는 약 48 시간 동안 2,2-디메톡시프로판과 반응에 의해 화학식 (7)의 화합물로부터 제조한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (8) 의 생성물을 통상적인 수단, 예로서 감압 하 용매 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 단리한다.

[0116] 4 단계 - 화학식 I의 제조

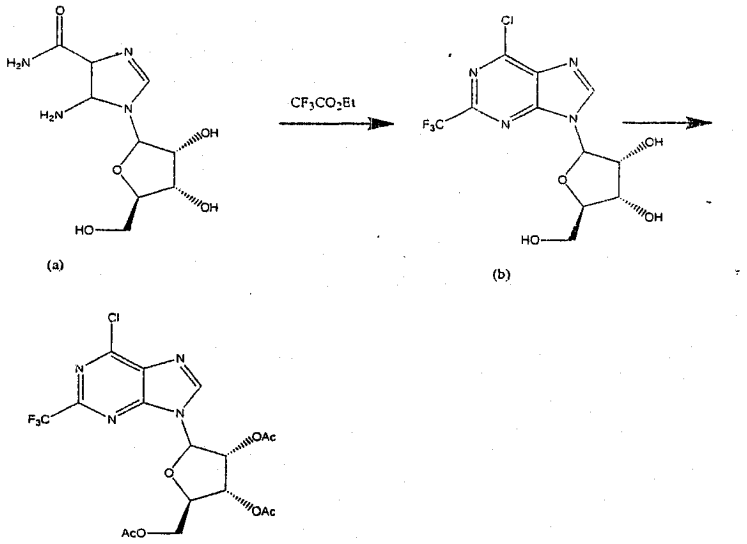
[0117] 이후 화학식 (8)의 화합물은 반응식 I, 3단계에 보여진 바와 같은 방법으로 화학식 I의 화합물로 전환된다.

[0118] 단계 2 와 3은 역순서로 실시될 수 있음도 주목되어야 한다.

[0119] 출발물질

[0120] R^2 가 수소가 아닌 화학식 (4)의 화합물은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, R^2 가 트리플루오로메틸인 화학식 (4)의 화합물은 반응식 III에 나타난 바와 같이 제조된다.

[0121] [반응식 III]

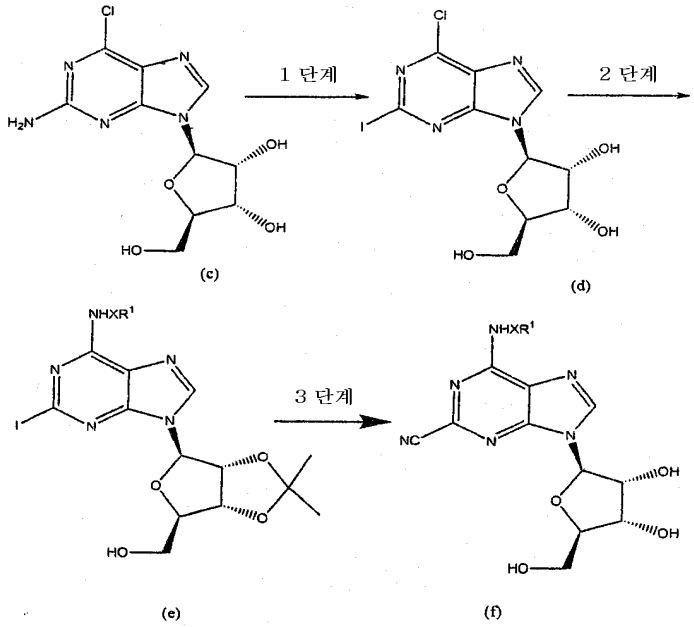


(4) 식중 R^2는 트리플루오르메틸임

[0122]

[0123] R^2 가 니트릴인 화학식 (4)의 화합물은 반응식 IV에 나타난 바와 같이 제조된다.

[0124] [반응식 IV]



[0125]

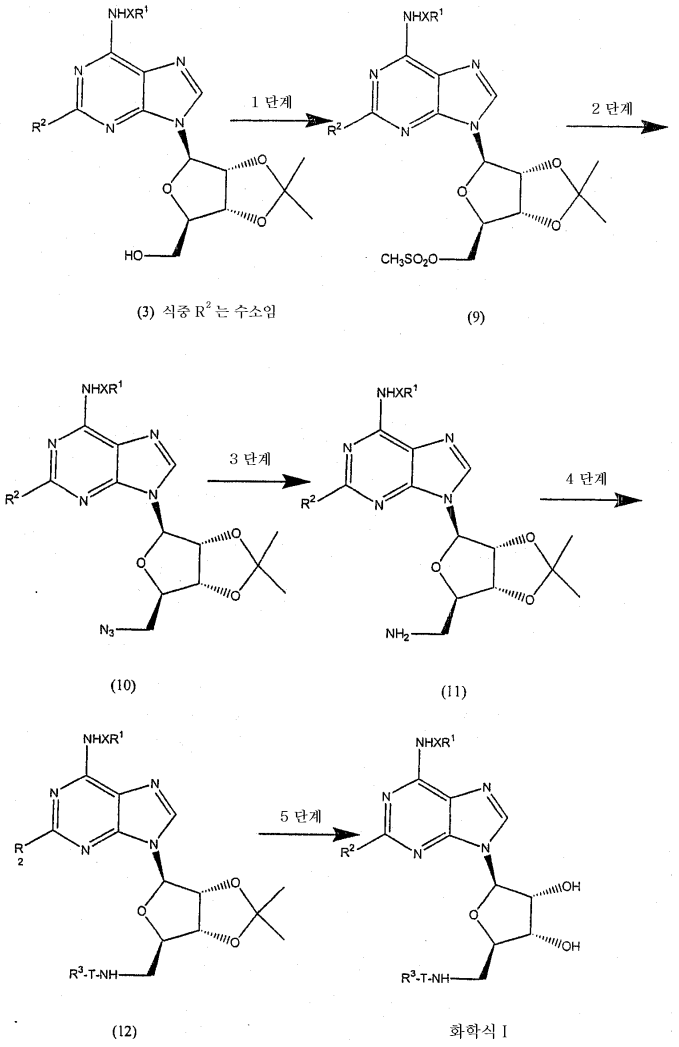
[0126] 화학식 (c)의 출발물질

[0127] 화학식 (c)의 출발물질은 상업적으로 얻어진다(Aldrich, Milwaukee).

[0128] Y 가 NH인 화합물의 제조

[0129] Y 가 NH인 화학식 I의 화합물의 합성은 반응식 V에 나타난 바와 같다.

[0130] [반응식 V]



[0131]

[0132] 1 단계 - 화학식 (9)의 제조

[0133] 화학식 (9)의 화합물은 통상적으로 약 -10℃ 내지 20℃에서 1-3 시간 동안 불활성 용매에 용해된 염화 메탄술포닐과의 반응에 의해 화학식 (3)의 화합물로부터 제조된다. 화학식 (9)의 생성물은 통상적인 수단으로 단리되며, 추가 정제없이 다음의 반응에 사용된다.

[0134] 2 단계 - 화학식 (10)의 제조

[0135] 화학식 (9)의 화합물은 12-20 시간 동안 55℃ 내지 75℃로의 가열 하에, 불활성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드중의 아지도 나트륨과의 반응에 의해 화학식 (10)의 화합물로 전환된다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (10)의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리된다.

[0136] 3 단계 - 화학식 (11)의 제조

[0137] 화학식 (10)의 아지도 유도체는 바람직하게는 실온에서 12-20 시간동안 수소 기체 하에서 에탄올내 10% PD/C를 사용한, 촉매적 환원에 의해 상응하는 아민으로 환원된다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (11)의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리된다.

[0138] 4 단계 - 화학식 (12)의 제조

[0139] 화학식 (11)의 화합물은 반응식 I, 3 단계에 나타난 바와 같은 방법으로 화학식 (12)의 화합물로 전환된다.

[0140] 5 단계 - Y 가 NH인 화학식 I의 화합물 제조

[0141] 화학식 (12)의 화합물은 반응식 I, 3 단계에 나타난 바와 같은 방법으로 화학식 I의 화합물로 전환된다.

발명의 효과

[0142] 용도, 시험 및 투여

[0143] 일반적 용도

[0144] 화학식 I 의 화합물은 부분적이거나 완전한 A_1 아데노신 수용체의 작용제의 투여에 반응하는 것으로 알려진 상태의 치료에 유효하다. 이러한 상태는 이에 제한되지는 않지만, 심박동의 급성 및 만성적인 장애, 특히 동방, 심방, 및 AV 결절 조직에서의 이상에 의한 빠른 심박수로 특징지워지는 질병을 포함한다. 이러한 장애로는 이에 제한되지는 않지만, 심방세동, 상심실성 빈맥 및 심방조동, 울혈성 심부전 및 부정맥으로 인한 급사, 비 인슐린 의존적 당뇨병, 고혈당증, 간질(항경련활성), 및 심장-및-신경 보호를 포함한다. 본 발명의 A_1 작용제는 또한 비에스테르화된 지방산의 방출의 감소를 초래하는 항 지방분해 효과를 갖는다.

[0145] 따라서, A_1 아데노신 작용제는 심박동의 급성 및 만성적인 장애, 특히 동방, 심방, 및 AV 결절 조직에서의 이상에 의한 빠른 심박수로 특징지워지는 질병의 치료에 유용하다. 이러한 장애로는 이에 제한되지는 않지만, 심방세동, 상심실성 빈맥 및 심방조동을 포함한다. A_1 작용제에 대한 노출은 심박수의 감소 및 이상 박동의 규칙화를 초래하며, 이로 인해 심혈관 기능을 향상시킨다.

[0146] A_1 작용제는, 카테콜아민의 효과를 억제시키는 능력을 통해서, 세포 cAMP를 감소시키고, 따라서 증가된 교감 상태가 세포 cAMP 수준을 증가시키는 심부전에 있어서 유용한 효과를 갖는다. 후자의 상황은 심실 부정맥 및 급사의 증가된 가능성과 연관된 것으로 보여지고 있다. 예를 들어, B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991), P 1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli, Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P 2-10를 참조한다.

[0147] A_1 작용제는, 이들의 cAMP 생성에 대한 억제 효과의 결과로서, 비에스테르화된 지방산(NEFA)의 방출의 감소를 초래하는 지방 세포에서의 항 지방분해 효과를 갖는다(E. A. van Schaick et al J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 25(1997) p 673-694 and P. Strong Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669). 비 인슐린 의존적 진성 당뇨병(NIDDM)은 고혈당증을 초래하는 인슐린 저항성에 의해 특징지워진다. 관찰된 고혈당증의 요인은 표준적인 포도당 섭취의 부족과 골격근 글리코겐 합성효소(GS)의 활성이다. 높은 NEFA의 수준은 인슐린-자극 포도당 섭취 및 글리코겐 합성을 억제하는 것으로 보여진다(D. Thiebaud et al Metab. Clin. Exp. Vol. 31(1982) p 1128-1136 and G. Boden et al J. Clin. Invest. Vol. 93 (1994) p 2438-2446). 포도당 지방산 주기의 가설은 이미 1963년에 P.J.랜들(Randle)에 의해서 제창되었다(P. J. Randle et al Lancet (1963) p. 785-789). 따라서, 말초조직에 대한 지방산 공급의 제한은 탄수화물의 사용을 고무시킨다(P. Strong et al Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669).

[0148] 중추 신경 장애에서의 A_1 작용제의 유용성은 살펴본 바 있다(L. J. S. Knutsen and T. F. Murray In Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, Eds. K. A.Jacobson and M. F. Jarvis (1997) Wiley-Liss, N. Y., P 423-470). 간략히, 간질 실험 모델에 기초하여, 혼합된 A_{2A} : A_1 작용제, 메트리푸딜(metrifudil)은 역(inverse) 벤조디아제핀 작용제인 메틸 6,7-디메톡시-4-에틸-베타-카르볼린-3-카르복실레이트에 의해 유도되는 발작에 대해 효능있는 항경련제임을 보여주었다(DMCM, H. Klitgaard Eur. J. Pharmacol. (1993) Vol. 224 p. 221-228). CGS 21680, A_{2A} 작용제를 이용한 다른 연구에서는, 항경련활성은 A_1 수용체의 활성에 기인한다고 결론지었다(G.Zhang et al. Eur.J. Pharmacol. Vol.255(1994) p.239-243). 게다가, A_1 아데노신 선택적 수용체들은 DMCM 모델에서 항경련활성을 갖는다고 알려졌다(L.J.S. Knutsen In Adenosine and Adenne Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology; eds.L.Belardinelli and A.Pelleg, Kluwer: Boston, 1995,pp 479-487). A_1 아데노신 수용체가 잇점을 가지는 두번째 영역은 크넛센(Knutsen) 등에 의해 증명된 전뇌 국소빈혈의 동물 모델에서이다(J.Med.Chem. Vol.42(1999) p.3463-3477). 신경보호에서의 유용성은 일부분 흥분성 아미노산의 방출의 억제에 기인하는 것으로 알려졌다(같은 부분).

[0149] 시험

[0150] 활성 시험은 상기 참조된 특허 및 인용 문헌, 및 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 및 당업자에게 명백한 방법에 의해 수행한다.

[0151] 약학적 조성물

[0152] 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 캐리어, 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).

[0153] 투여

[0154] 화학식 I 의 화합물은 유사한 용도를 갖는 제제에 대해 허용된 임의의 투여 방식, 예를 들면 참조문헌으로 인용된 특허 및 특허출원에 기술된 바처럼, 직장, 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.

[0155] 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, 덱스트로오스를 사용한 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀젼, 또는 살균 수용액, 및 유사 약학적 담체(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), 시클로덱스트린 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.

[0156] 멸균 주사용 용액은 화학식 I 의 화합물을 필요한 양으로, 필요에 따라 상기 언급한 다양한 기타 성분과 함께 적절한 용매에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조한다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균 활성 성분을, 기본 분산액 매질 및 상술한 것들 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 담체에 혼입함으로써 제조한다. 살균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은, 미리 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분 및 임의의 바람직한 부가적 성분의 분말을 제공하는 진공 건조 및 냉동 건조 기법이다.

[0157] 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, 샤세이 (sachet), 페이퍼 또는 기타 용기의 형태일 수 있는 캐리어 내에 봉입한다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분용 담체, 캐리어 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질 (상기와 같음)일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제(pill), 분말, 마름모꼴 정제(lozenge), 샤세이, 캬세이 (cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중에), 예컨대 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용 용액, 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.

[0158] 적당한 부형제의 일부 예에는, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미소결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 포함된다. 제형에는 또한 하기가 포함될 수 있다: 활석, 마그네슘 스테아레이트, 및 미네랄 오일 등의 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 풍미제.

[0159] 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 제형을 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 ("팻치(patch)")를 사용한다. 상기와 같은 피부투과 팻치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 비연속적 주입하기 위해 사용할 수 있다. 약학

제의 전달을 위한 피부투과 팻치의 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 팻치는 약학제를 연속적으로, 주기적으로 또는 필요시 전달하도록 설계할 수 있다.

[0160] 조성물은 바람직하게는 단위 투여량 형태로 제형된다. 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, 앰풀)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 ㎎ 내지 2 g, 더욱 바람직하게는 10 내지 700 ㎎으로 함유하며, 비경구 투여용으로는 바람직하게는 화학식 I 의 화합물을 10 내지 700 ㎎, 더욱 바람직하게는 약 50-200 ㎎으로 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 하는 것으로 이해해야 한다.

[0161] 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.

[0162] 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 붕괴에 저항하고 내부 성분이 온전한 상태로 십이지장으로 통과하도록 하거나, 방출이 지연되도록 하는 작용을 하는 장용층 (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 쉘락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이 포함된다.

[0163] 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 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 조성물은 국소적 또는 전신적 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 용매 중의 조성물은 비활성 가스의 사용함으로써 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입되거나, 분무 장치가 안면용 마스크 텐트 또는 간헐적 양성 압력 호흡기기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은, 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

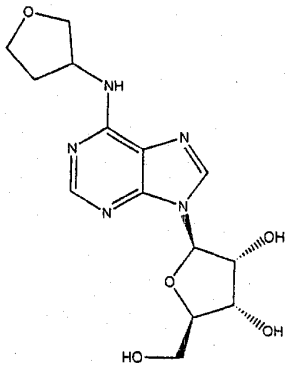
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 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 실시에 있어 바람직한 방식을 구성하는 것으로 인정될 수 있음을 유념해야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시의 관점에서, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 개시되는 구체적 구현예에서 다양한 변형이 이루어질 수 있고, 동일 또는 유사한 결과를 여전히 수득할 수 있다는 것을 유념해야 한다.

[0165] 실시예 1

[0166] 화학식 (2)의 화합물 제조

[0167] A. R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^2 가 수소, 및 X 가 직접결합인 화학식 (2)의 화합물의 제조



[0168] (2)

[0169] R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^2 가 수소, 및 X 가 직접결합인 화학식 (2)의 화합물, 즉 2-히드록시메틸-5-[6-테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트로히드로퓨란-3,4-디올은 미국 특허 제 5,789,416 호에 기술된 바와 같이 제조된다. 예를 들면:

[0170] 1) 디옥산(35 ㎖) 중 3-테트라히드로퓨로산(3.5 mg, 30 mmol), 디페닐포스포릴아지드(6.82 ㎖, 32 mmol), 트리에틸아민(5 ㎖, 36 mmol)의 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, 건조 질소하에서 100 ℃ 기름 중탕으로 2 시간 동안 가열하였다. 이후, 벤질 알콜(4.7 ㎖, 45 mmol)을 첨가하고, 100 ℃ 에서 22 시간 동안 가열을 지속한다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하여, 여과물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물은 2N HCl에 용해시키고 에틸 아세테이트로 두번 추출하였다. 추출물은 혼합하여 물로 세척하고, 이후 중탄산나트륨으로, 최종적으로 식염수로 세척후, 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 생성물은 감압하에서 오일이 될때까지 농축하였다. 상기 오일을 실리카 겔 상에서 30% 내지 60% 의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키는 크로마토그래피를 실시하여 오일로서 3.4g의 N-벤질옥시카르보닐-3-아미노테트라히드로퓨란을 얻었다.

[0171] 2) 상기 제조된 N-벤질옥시카르보닐-3-아미노테트라히드로퓨란(3.4 mg, 15 mmol)을 메탄올(50㎖) 및 진한 염산에 용해시켰다. Pd-C(10%, 300mg)를 첨가하고, 혼합물을 1기압, 실온에서 18 시간 동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트(celite) 패드를 통해 여과시키고, 여과물을 감암하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물로 두번 동시 증발시키고(co-evaporate), 이후 에틸 아세테이트 및 메탄올의 혼합물로부터 재결정시켜 1.9g의 노란색 고체의 3-아미노테트라히드로퓨란을 얻었다.

[0172] 출발 3-테트라히드로퓨로산이 키랄이면, 이후 생성물(3-아미노테트라히드로퓨란) 또한 키랄, 즉, 합성은 입체특이적이다.

[0173] 3) 메탄올(10 ㎖) 중 6-클로로퓨린 리보시드(0.5 mg, 1.74 mmol), 3-아미노테트라히드로퓨란(0.325 mg, 2.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.73 ㎖, 5.22 mmol)의 혼합물을 80℃에서 40 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 짧은 실리카 겔 칼럼 상에서 염화메틸렌/메탄올/프로필아민(90/10/1)으로 용출시켜 크로마토그래피를 실시하였다. 생성물을 함유하는 단편들을 혼합하고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토트론(chromatotron) 상에서 크로마토그래피를 실시하였다(2 mm 플레이트, 92.5/7.5/1, 염화메틸렌/메탄올/프로필아민). 백색 고체 결과물을 메탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정하여 백색 결정(mp 128℃-130℃)의 0.27 mg의 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올을 얻었다.

[0174] B. R^1 이 시클로펜틸 R^2 가 수소, 및 X 가 직접결합인 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0175] 상기 절차를 비슷하게 따르지만, 3-아미노테트라히드로퓨란을 시클로펜틸아민으로 치환하여, (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올을 제조하였다.

[0176] 비슷하게, 하기의 화학식 (2)의 화합물을 제조하였다:

[0177] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0178] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(4-히드록시시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0179] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0180] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(2-벤질옥시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0181] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(2-히드록시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올; 및

[0182] (4S,2R,3R,5R)-2-[6-({[(3-클로로(2-티에닐))메틸]프로필}아미노)퓨린-9-일]-5-(히드록시메틸)옥솔란-3,4-디올.

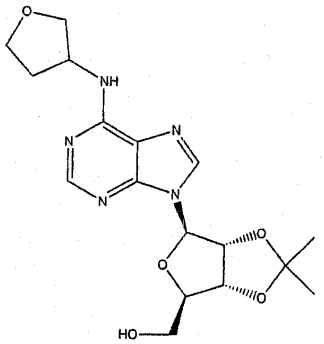
[0183] C. 다양한 R^1, R^2, 및 X 의 화학식 (2)의 화합물의 제조

[0184] 상기 실시예 1A의 절차를 비슷하게 따라서, 화학식 (2)의 다른 화합물을 제조하였다.

[0185] 실시예 2

[0186] 화학식 (3)의 화합물의 제조

[0187] A. R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^2 가 수소, 및 X 가 직접결합인 화학식 (3)의 화합물의 제조

[0188] 
(3)

[0189] 디메틸포름아미드(20 ㎖) 중의 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올, 화학식 (2)의 화합물(2.0g, 6.0 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판(1.2g, 11.8 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(50mg, 0.26 mmol)을 70℃에서 첨가하였다. 70℃에서 48 시간 후에, 고체를 얻기 위해 반응을 진공에서 농축시켰다. 상기 고체를 메탄올(3 ㎖)에 용해시키고, 이후 에틸 에테르(50 ㎖)로 마쇄하여, (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 얻었다.

[0190] B. R^1 이 시클로펜틸, R^2 가 수소, 및 X 가 직접결합인 화학식 (3)의 화합물의 제조

[0191] 상기의 절차를 비슷하게 따르지만, 2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올을 2-히드록시메틸-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올로 치환시켜 2-히드록시메틸-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 제조하였다.

[0192] 비슷하게, 하기의 화학식 (3)의 화합물을 제조하였다:

[0193] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0194] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(4-히드록시시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드;

[0195] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(벤질아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드;

[0196] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(4-히드록시시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드;

[0197] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(2-벤질옥시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드;

[0198] (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(2-히드록시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드; 및

[0199] (4S,2R,3R,5R)-2-[6-({[(3-클로로(2-티에닐))메틸]프로필}아미노)퓨린-9-일]-5-(히드록시메틸)옥솔란-3,4-디올 아세토니드.

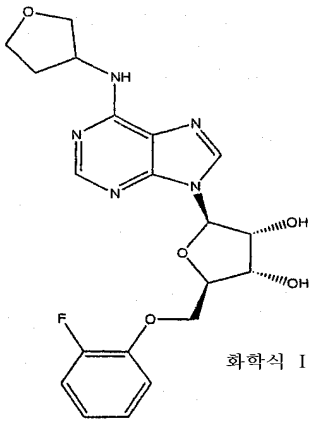
[0200] C. 다양한 R^1, R^2, 및 X 의 화학식 (3)의 화합물의 제조

[0201] 상기 실시예 2A의 절차와 비슷하게, 다른 화학식 (3)의 화합물을 제조하였다.

[0202] 실시예 3

[0203] 화학식 I의 화합물의 제조

[0204] A. R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^2 가 수소, R^3 가 2-플루오로페닐, Y 가 산소, T 및 X 가 모두 직접결합이고, Z 가 메틸렌인 화학식 I의 화합물의 제조



화학식 I

[0205]

[0206] 무수 테트라히드로퓨란(20 ㎖)중의 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드(500mg, 1.33 mmol), 2-플루오로페놀(179.4mg, 1.6 mmol), 및 트리페닐포스핀(418.3 mg, 1.6 mmol) 용액에 DIAD(디이소프로필아조디카르복실레이트, 320 ㎕, 1.6 mmol)을 첨가하고 16 시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매는 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산 50:50 으로 용출)에 의해 정제하여 순수한 백색 고체로서 (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시)메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 얻었다.

[0207] 상기 화합물을 80% 의 아세트산/물(6 ㎖)로 처리하고 85℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매는 증발시켰다. 잔류물을 메탄올에 용해시키고 냉각시켜 생성물인 (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올을 백색 결정으로 얻었다. MS 432.1(M+1).

[0208] B. Y 가 -O- 이며, R^1, R^2, R^3, T, X 및 Z 가 다양한 화학식 I의 화합물의 제조

[0209] 상기 실시예 3A의 절차를 비슷하게 따라서, 하기 Y 가 -O-인 화학식 I의 화합물을 수득하였다:

[0210] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(시클로펜틸아미노퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0211] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0212] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-클로로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0213] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-메틸페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0214] (4S,2R,3R,5R)-2-(4-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0215] (4S,2R,3R,5R)-2-(3-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0216] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(2-벤질옥시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0217] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(1S,2S)-(2-히드록시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0218] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[2-트리플루오로메틸-6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0219] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(4-히드록시시클로헥실아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0220] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-(1R,2R)-(2-히드록시시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0221] (4S,2R,3R,5R)-2-(벤조티아졸-2-일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0222] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-메틸벤조티아졸-5-일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0223] (4S,2R,3R,5R)-2-(벤족사졸-2-일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0224] (4S,2R,3R,5R)-2-(피리딘-3-일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0225] (4S,2R,3R,5R)-2-(벤조퓨란-3-오닐옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0226] (4S,2R,3R,5R)-2-(4-퀴놀린일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0227] (4S,2R,3R,5R)-2-(5-이소퀴놀린일옥시메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0228] (4S,2R,3R,5R)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]-2-{[3-(트리플루오로메틸)피라졸-5-일옥시)메틸}테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0229] (4S,2R,3R,5R)-2-[(5-메틸이속사졸-3-일옥시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0230] (4S,2R,3R,5R)-2-[5-벤질옥시메틸]-2-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0231] (4S,2R,3R,5R)-2-[(5-(2-플루오로페닐옥시)메틸]-2-[6-(벤질아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0232] (4S,2R,3R,5R)-2-[(5-(2-플루오로페닐옥시)메틸]-2-[6-[(3-클로로-2-티에닐)메틸]프로필}아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0233] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-플루오로페녹시메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0234] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일티오)메틸]-2-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0235] (4S,2R,3R,5R)-5-[(5-메틸이속사졸-3-일티오)메틸]-2-[6-(테르라히드로퓨란-3-일아미노)퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0236] (4S,2R,3R,5R)-2-(2-클로로페닐티오메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0237] (4S,2R,3R,5R)-2-[6-(시클로펜틸아미노)퓨린-9-일]-5-[2-(페닐메톡시)에틸]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0238] (4S,2R,3R,5R)-2-[6-(시클로펜틸아미노)퓨린-9-일]-5-[2-(2-플루오로페녹시에틸]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0239] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(2-클로로페닐)이속사졸-5-일티오)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드

로퓨란-3,4-디올;

[0240] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일티오)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0241] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일티오)메틸]-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0242] (4S,2R,3R,5R)-2-[1,2,4-옥사디아졸-3-일티오)메틸]-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0243] (4S,2R,3R,5R)-2-[1,2,4-옥사디아졸-3-일옥시)메틸]-5-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0244] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일옥시)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0245] (4S,2R,3R,5R)-2-[(5-메틸이속사졸-3-일옥시)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0246] (4S,2R,3R,5R)-2-[(2-클로로페녹시)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0247] (4S,2R,3R,5R)-2-[(5-메틸이속사졸-3-일티오)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0248] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-페닐이속사졸-5-일티오)메틸]-2-[6-(시클로펜틸아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0249] (4S,2R,3R,5R)-2-[(2-페닐에톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0250] (4S,2R,3R,5R)-2-[(2-페닐메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0251] (4S,2R,3R,5R)-2-[5-t-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0252] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-페닐이속사졸-5-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0253] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-메톡시페닐)이속사졸-5-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0254] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-클로로페닐)이속사졸-5-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0255] (4S,2R,3R,5R)-2-[(2-메틸티아졸-4-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0256] (4S,2R,3R,5R)-2-[5-t-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0257] (4S,2R,3R,5R)-2-[1,2,4-옥사디아졸-3-일메톡시)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0258] (4S,2R,3R,5R)-2-[(2-메틸티아졸-4-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0259] (4S,2R,3R,5R)-2-[5-t-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0260] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-클로로페닐)-이속사졸-5-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0261] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-페닐이속사졸-5-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0262] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(4-페톡시페닐)이속사졸-5-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

[0263] (4S,2R,3R,5R)-2-[(3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일메틸티오)메틸]-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올;

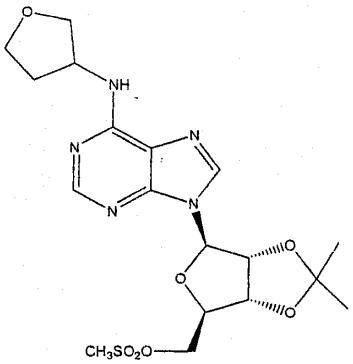
[0264] C. R^1, R^2, R^3, Y, T, X 및 Z 가 다양한 화학식 I의 화합물의 제조

[0265] 상기 실시예 3A의 절차를 비슷하게 따르지만, (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 화학식 (3)의 다른 화합물로 치환, 및 임의로 2-플루오로페닐을 화학식 R^3-YH의 다른 화합물로 치환하여 화학식 I의 다른 화합물을 수득하였다.

[0266] 실시예 4

[0267] 화학식 (9)의 화합물의 제조

[0268] R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐인 화학식 (9)의 화합물의 제조



[0269] (9)

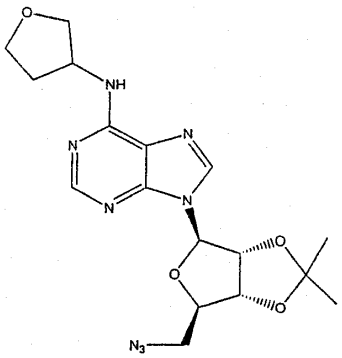
[0270] 1 단계 - 화학식 (9)의 제조

[0271] 염화 메틸설포닐(0.477 ㎖; 4.77 mmol)을 건조 피리딘(15 ㎖) 중의, 화학식 (3)의 화합물(1.5g; 3.9 mmol)인 2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드의 용액에 적가하고 0℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(50 ㎖)에 녹이고, 물로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 증발시켜 화학식 (9)의 화합물 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드 2-메틸설포네이트를 얻었다.

[0272] 실시예 5

[0273] 화학식 (10)의 화합물의 제조

[0274] R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐인 화학식 (10)의 화합물의 제조



(10)

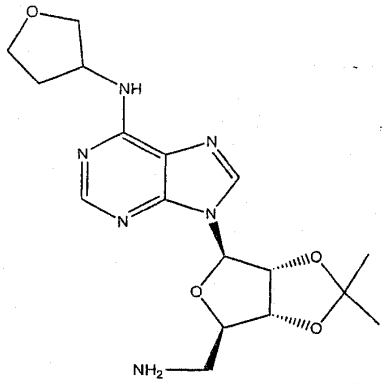
[0275]

[0276] 나트륨 아자이드(300mg; 4.6 mmol)을 건조 디메틸포름아미드(10 ㎖)중의 화학식 (9)의 화합물(1.4g; 3 mmol)인 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드 2-메틸설포네이트의 용액에 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물에 대해 수성 워크업을 실시한 후 플래시 칼럼(100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 화학식 (10)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-아지도메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 제조하였다.

[0277] 실시예 6

[0278] 화학식 (11)의 화합물의 제조

[0279] R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐인 화학식 (11)의 화합물의 제조



(11)

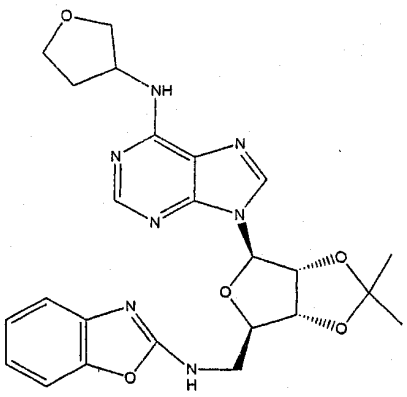
[0280]

[0281] 10% Pd/C(100 mg)을 에탄올(20 ㎖)중의 화학식 (10)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-아지도메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드(314 mg) 용액에 첨가하고 실온, 수소 대기하에서 16 시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 촉매를 제거하고, 용매를 여과물로부터 증발시켜 화학식 (11)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-아미노메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 얻었다.

[0282] 실시예 7

[0283] 화학식 (12)의 화합물의 제조

[0284] R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^3 가 벤족사졸-2-일, 및 T 가 직접결합인 화학식 (12)의 화합물의 제조



(12)

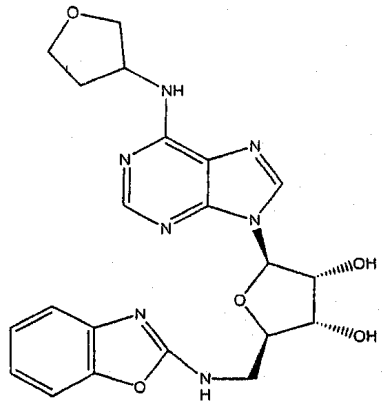
[0285]

[0286] 에탄올(5 ㎖) 중의 화학식 (11)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-아미노메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드(100 mg) 용액에, 트리에틸아민 및 2-클로로벤족사졸을 첨가하고, 상기 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 제조용 TLC(5% MeOH/DCM)에 의하여 정제시켜 화학식 (12)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-(벤족사졸-2-일아미노메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 얻었다.

[0287] 실시예 8

[0288] 화학식 I의 화합물의 제조

[0289] *A. R^1 이 3-테트라히드로퓨라닐, R^2 가 수소, R^3 가 벤족사졸-2-일,Y 가 -NH, T 및 X 가 모두 직접결합이고, Z 가 메틸렌인 화학식 I의 화합물의 제조



화학식 I

[0290]

[0291] 80%의 아세트산 수용액(10 ㎖) 중의 화학식 (12)의 화합물인 (4S,2R,3R,5R)-2-(벤족사졸-2-일아미노메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드 용액을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매는 반응 생성물로부터 증발시키고 잔류물을 제조용 TLC(5% MeOH/DCM)에 의하여 정제하여 백색 포말로서 (4S,2R,3R,5R)-2-(벤족사졸-2-일아미노메틸)-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올을 얻었다. MS (M+1).

[0292] B. R^1 이 시클로펜틸, R^2 가 수소, R^3 가 피리미딘-2-일 또는 3-메틸이속사졸-5-일, Y 가 -NH, T 및 X 가 모두 직접결합이고, Z 가 메틸렌인 화학식 I의 화합물의 제조

[0293] 실시예 4,5,6 및 7의 절차와 비슷하게 따르지만, 임의로 (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 화학식 (12)의 다른 화합물로 치환하여, Y

가 -NH인 화학식 I의 하기의 화합물을 제조하였다:

[0294] 2-(피리미딘-2-일아미노메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올; 및

[0295] 2-(3-메틸이속사졸-5-일아미노메틸)-5-[6-시클로펜틸아미노퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올.

[0296] C. Y가 -NH- 이고, R^1, R^2, R^3, T, X 및 Z 가 다양한 화학식 I의 화합물의 제조

[0297] 상기 실시예 3A의 절차와 비슷하게 따르지만, (4S,2R,3R,5R)-2-히드록시메틸-5-[6-(테트라히드로퓨란-3-일아미노)-퓨린-9-일]-테트라히드로퓨란-3,4-디올 아세토니드를 화학식 (12)의 다른 화합물로 치환하여, 화학식 I의 다른 화합물을 수득하였다.

[0298] 실시예 9

[0299] 하기 성분들을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조하였다:

[0300] | 성분 | 양 (mg/캡슐) |
|---|---|

[0301] | 활성 성분 | 30.0 |

[0302] | 전분 | 305.0 |

[0303] | 마그네슘 스테아레이트 | 5.0 |

[0304] 상기 성분들을 혼합하고 경질 젤라틴 캡슐 내로 충전시켰다.

[0305] 실시예 10

[0306] 하기 성분들을 함유하는 정제 제형을 제조하였다:

[0307] | 성분 | 양 (mg/정제) |
|---|---|

[0308] | 활성 성분 | 25.0 |

[0309] | 미세결정성 셀룰로오스 | 200.0 |

[0310] | 콜로이드성 이산화규소 | 10.0 |

[0311] | 스테아르산 | 5.0 |

[0312] 성분들을 배합하고, 압축하여 정제를 형성하였다.

[0313] 실시예 11

[0314] 하기 성분을 함유하는 건조 분말 흡입제 제형을 제조하였다:

[0315] | 성분 | 중량% |
|---|---|

[0316] | 활성 성분 | 5 |

[0317] | 락토오스 | 95 |

[0318] 상기 활성 성분을 락토오스와 혼합하고, 혼합물을 건조분말 흡입 장치에 첨가하였다.

[0319] 실시예 12

[0320] 각각 30 mg 의 활성 성분을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

[0321] | 성분 | 양 (mg/정제) |
|---|---|

[0322] | 활성 성분 | 30.0 mg |

[0323] | 전분 | 45.0 mg |

[0324] | 미세결정성 셀룰로오스 | 35.0 mg |

[0325] | 폴리비닐피롤리돈 (멸균수 중 10 % 용액) | 4.0 mg |

[0326] | 나트륨 카르복시메틸 전분 | 4.5 mg |

[0327] 마그네슘 스테아레이트 0.5 mg

[0328] 탈크 1.0 mg

[0329] 전체 120 mg

[0330] 상기 활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 No. 20 메쉬 US 체를 통과시키고 철저히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 생성 분말과 함께 혼합한 후, 16 메쉬 US 체를 통과시켰다. 이렇게 제조된 입자들을 50 ℃ 내지 60 ℃ 에서 건조시키고, 16 메쉬 US 체를 통과시켰다. 나트륨 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 미리 30 메쉬 US 체를 통해 통과시킨 후, 상기 입자에 첨가하고, 이를 혼합한 후, 타정기에서 압축하여 각각 120 mg 의 정제를 수득하였다.

[0331] 실시예 13

[0332] 각각 25 mg 의 활성 성분을 함유하는 좌약을 하기와 같이 제조하였다.

[0333] 성분 양

[0334] 활성 성분 25 mg

[0335] 포화 지방산 글리세라이드 2,000 mg 까지

[0336] 상기 활성성분을 No. 60 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 필요한 최소한의 열을 사용하여 미리 용융시킨 포화 지방산 글리세리드 중에 현탁시켰다. 혼합물을 그 후 공칭 2.0 g 용량의 좌약 몰드 내에 부어넣고, 냉각시켰다.

[0337] 실시예 14

[0338] 5.0 ㎖ 투여량 당 각각 50 mg 의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 하기에 따라 제조하였다:

[0339] 성분 양

[0340] 활성 성분 50.0 mg

[0341] 잔탄 검 4.0 mg

[0342] 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 (11 %)

[0343] 미세결정성 셀룰로오스 (89 %) 50.0 mg

[0344] 수크로오스 1.75 g

[0345] 나트륨 벤조에이트 10.0 mg

[0346] 풍미제 및 착색제 q.v.

[0347] 정제수 5.0 ㎖ 까지

[0348] 상기 활성 성분, 수크로오스 및 잔탄 검을 배합하고, 10 메쉬 US 체를 통과시킨 후, 미리 제조한 미세결정성 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스의 수용액과 혼합하였다. 나트륨 벤조에이트, 풍미제 및 착색제를 약간의 물로 희석하고, 교반하며 첨가하였다. 그 후, 충분한 양의 물을 첨가하여 필요한 체적으로 만들었다.

[0349] 실시예 15

[0350] 피하주사용 제형을 하기에 따라 제조할 수 있었다:

[0351] *성분 양

[0352] 활성 성분 5.0 mg

[0353] 옥수수유 1.0 ㎖

[0354] 실시예 16

[0355] 하기 조성을 갖는 주사용 제제를 제조하였다:

[0356] 성분 양

[0357] 활성 성분 2.0 mg/mℓ

[0358] 만니톨, USP 50 mg/mℓ

[0359] 글루콘산, USP q.s. (pH 5~6)

[0360] 물 (증류, 멸균수) 1.0 mℓ 까지 맞춤

[0361] 질소 기체, NF q.s.

[0362] 실시예 17

[0363] 하기 조성을 갖는 국소 제제를 제조하였다:

[0364] 성분 그램 (grams)

[0365] 활성 성분 0.2~10

[0366] Span 60 2.0

[0367] Tween 60 2.0

[0368] 광유 5.0

[0369] 페트로라텀 (Petrolatum) 0.10

[0370] 메틸 파라벤 0.15

[0371] 프로필 파라벤 0.05

[0372] BHA (부틸화 히드록시 아니솔) 0.01

[0373] 물 100 으로 맞춤

[0374] 물을 제외한 상기 모든 성분들을 조합하여, 교반하며 60 ℃ 로 가열하였다. 충분량의 물을 60 ℃ 에서 격렬히 교반하며 첨가하여 성분들을 에멀션화 한 후, 물을 충분량 첨가하여 100 g 으로 하였다.

[0375] 실시예 18

[0376] 서방성 조성물

표 1

[0377]

성분	중량범위 (%)	바람직한 범위 (%)	가장 바람직한범위 (%)
활성 성분	50-95	70-90	75
미세결정성 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

[0378] 본 발명의 서방성 제형을 하기와 같이 제조하였다: 화합물 및 pH 의존성 결합제 및 어떤 임의의 부형제들을 밀접히 혼합하였다 (건조배합). 상기 건조 배합된 혼합물을 그 후 배합된 분말 내로 분무된 강염기 수용액 존재하에 과립화하였다. 과립물을 건조, 스크리닝하고, 임의의 윤활제 (예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트)와 함께 혼합하고, 정제로 압축하였다. 바람직한 강염기의 수용액은 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 바람직하게는 수산화나트륨의 수용액이다 (저급 알코올과 같은 수혼화성 용매를 25 % 이하로 임의로 함유).

[0379] 동정, 맛을 마스킹하기 위한 목적, 및 용이하게 삼킬수 있도록, 생성된 정제를 임의의 필름 형성제로 코팅할 수 있다. 필름 형성제는 전형적으로 2 % 내지 4 % 의 정제 중량 범위의 양으로 존재한다. 적합한 필름 형성제는 당 기술분야에서 공지되어 있으며, 히드록시프로필, 메틸 셀룰로오스, 양이온성 메타크릴레이트 공중합체 (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체-Eudragit®E-Roehm. Pharma) 등을 포함한다. 이들 필름 형성제는 임의로 착색제, 가소화제, 및 기타 보충 성분들을 함유할 수 있다.

[0380] 압축 정제들은 바람직하게는 8 Kp 압축을 견디기에 충분한 경도를 갖는다. 정제 크기는 일차적으로는 정제 중 화합물의 양에 따라 달라질 것이다. 정제는 자유 상태의 화합물을 300 내지 1100 mg 을 포함할 것이다. 바람직하게는, 정제는 400~600 mg, 650~850 mg, 및 900~1100 mg 양의 자유 상태의 화합물을 포함할 것이다.

[0381] 용해 속도에 영향을 미치기 위하여, 분말 함유 화합물이 습식 혼합되는 동안의 시간을 제어한다. 바람직하게는 총 분말 혼합 시간, 즉 분말이 수산화나트륨 용액에 노출되는 동안의 시간은 1 내지 10 분, 바람직하게는 2 내지 5 분의 범위일 것이다. 과립화 후, 과립화기로부터 입자들을 제거하고 유동층 건조기에 넣고 약 60 ℃ 에서 건조시켰다.

[0382] 실시예 19

[0383] 재료

[0384] A_1 아데노신 길항제인 8-시클로펜틸-1,3-디프로필크산틴(CPX) 및 8-시클로펜틸-1,3-디메틸크산틴(CPT), A_1 아데노신 작용제인 N_6-시클로펜틸아데노신(CPA), 2-클로로-N_6-시클로펜틸아데노신(CCPA), 및 N_6-시클로헥실아데노신(CHA), 아데노신 데아미나제 억제제인 에리스로-9-(2-히드록시-3-노닐)아데닌(EHNA), 아데노신 키나아제 억제제인 요오도투버시딘(iodotubercidin), 및 포스콜린(forskolin)은 Research Biochemicals(Natick,MA)에서 구매하였다. 분자량 394.38의 {[(5-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노}퓨린-9-일)(3S,2R,4R)-3,4-디-히드록시옥솔란-2-일]-메톡시}-*N*-메틸카르복사미드는 선택적 A_1 아데노신 수용체의 완전한 작용제 CVT-510의 유도체이며 공동 저자인 J.A. Zablocki 및 V. Palle에 의해 CV Therapeutics에서 합성되었다. 아데노신은 Sigma Chemical(St.Louis, MO)에서 구입하였다. 방사성 리간드인 8-시클로펜틸-1,3-디프로필-[2,3-^{3}H(N)]크산틴([^{3}H]CPX)은 New England Nuclear(Boston, MA)에 구매하였다. CVT-2579, CPX, CPT, CPA, CCPA, CHA 및 포스콜린의 농축된 저장액(10-100 mM)은 디메틸설폭사이드에 용해시켜 -80℃에서 분취물로서 저장하였고, 실험시 사용을 위해서는 생리 식염수로 희석하였다. 실험중 식염수 내의 디메틸설폭사이드의 최종 함량은 0.1% 이하였다. 아데노신 및 EHNA는 사용 직전에 식염수에 용해시켰다.

[0385] 결합 분석 - DDT_1 세포

[0386] 세포 배양

[0387] DDT 세포들 (햄스터의 정관 평활근 세포주)을 2.5 ㎍ mℓ$^{-1}$ 암포테리신 B, 100 U mℓ$^{-1}$ 페니실린 G, 0.1 mg mℓ$^{-1}$ 스트렙토마이신 술페이트 및 5% 태아 소 혈청을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium:DMEM)를 사용하여 95 % 공기 및 5 % CO_2 의 가습된 분위기에서 페트리 접시에 단층으로 배양하였다. 세포들을, 2가 양이온이 없고 1 mM EDTA 를 함유하는 행크 균형 염 용액 (Hank's Balanced Salt Solution:HBSS) 중에 현탁시킴으로써 매주 2 회 계대배양하였다. 그 후 세포들을 배양 배지에 플레이트 당 1.2×10^5 의 세포 밀도로 접종하고 실험을 약 1일 예비융합(preconfluence)해 4일 후에 수행하였다.

[0388] 막 제조

[0389] 세포층을 HBSS (2 ×10 mℓ)로 2 회 세정하고, 50 mM 트리스-HCl 버퍼 5 mℓ 중, pH 7.4, 4 ℃ 에서, 고무슬리브가 달린 유리막대 (rubber policeman)를 사용하여 플레이트로부터 긁어내고, 이 현탁액을 10 초 동안 균질화하였다. 그 후 균질물을 10 분 동안 27,000 ×g 에서 원심분리하고, 버퍼 중에 재현탁하고, 상기와 같이 다시 원심분리하였다. 단백질 함량은 소 혈청 알부민을 표준으로 사용하여 바이오라드(Biorad) 단백질 분석 키트(Richmond, CA)로 결정하였다. 상기 막 현탁액을 HE 버퍼(10 mM HEPES, 1uM EDTA, pH 7.4) 중의 디메틸설폭사이드(DMSO)에 저장하고 -80℃에서 액체 질소에 저장하였다.

[0390] 경쟁적 결합 분석:

[0391] 화학식 I 의 화합물을 분석하여 DDT 세포들의 막 상의 아데노신 A_1 수용체 부위에 대한 그들의 친화도를 결정하였다. 간략하게는, 50-70 ug 의 막단백질을 유리 시험관내에서 2U/mℓ의 아데노신 데아미나제, 5 mM $MgCl_2$ 을 포함하는 5 mM HE 버퍼 중의 10 mM GTP-γS를 포함하는 혼합물에서 배양시켰다. 본 발명의 화합물의 원액 용액을 HE 버퍼중에서 연속적으로 희석시킨 것(10^{-10} M 에서 10^{-4} M) 또는 HE 버퍼 단독(비특이적 결합을 검출하기 위한 대조군)을 배양 혼합물에 첨가하였다. 마지막으로, 삼중수소화 8-시클로펜틸아데노신(^{3}H-CPX)를 첨가하여

1.5 nM를 최종 농도로 하였다. 23℃에서 90분간 배양후, Brandel MR24 세포 수확기(harvester) 상에서의 여과에 의해 반응을 중지시키고 Whatman GF/B 필터(0.3%의 폴리에틸렌이민에 미리 1 시간 동안 담가두어 비특이적 결합을 감소시킴)에 대하여 빙냉 트리스-EDTA 버퍼(3회, 부피 약 10㎖/세척)로 세척하였다. 필터는 신틸레이션 바이알으로 옮기고 5 ㎖의 Scintisafe(VWR, Brisbane, CA)를 첨가하였다. 필터에 남아있는 방사능 활성의 양은 액체 신틸레이션 분광 분석계에 의해 결정하였다. 단백질 결정은 소 혈청 알부민을 표준으로 사용하는 Bradford(1976. Anal. Biochem. 72:248)의 방법에 의했다. 결과는 비특이적인 결합으로 인한 방사능 활성의 양을 차감한 후의 3벌 + SEM의 평균치로서 표현된다.

[0392] 실시예 20

[0393] [^{35}S]GTPγS 결합 분석

[0394] 작용제의 G 단백질을 활성화하는 능력은 방사능 표지된 GTP([^{35}S]GTPγS)를 이용하여 결정하였다. 간단하게, 막 단백질들(30~50 ㎍/분석 시험관)을 50 mM 트리스-HCl 버퍼 pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 1 mM 디티오트레이톨, 0.2 단위 $m\ell^{-1}$ 아데노신 데아미나제, 0.5 % BSA, 1 mM EDTA, 10 mM GDP, 및 0.3 nM [^{35}S]GTPγS 를 함유하는 유리 시험관에 넣었다. 본 발명의 화합물 (추정되는 A_1 아데노신 수용체 작용제)의 농도를 달리하여, 공지된 A_1 아데노신 수용체의 완전한 작용제인 N 시클로펜틸아데노신(CPA) 또는 10 μM의 GTPγS를 포함하지만 작용제를 포함하지 않는(비특이적 결합을 결정하기 위해) 대조군 시험관을 별개의 시험관에 첨가하였다. 상기 분석 시험관을 37℃에서 90분간 배양하였다. 작용제에 의해 자극된 결합은, 추정되는 작용제의 존재하의 총 결합과 CPA 부재하에서 결정된 기저 결합사이의 차이를 결정함으로써 평가된다. 결과는 비특이적 결합을 제외한 후의 완전한 작용제인 CPA에 대한, 추정되는 작용제의 자극 퍼센트로서 표현된다.

[0395] 기니아 피그의 단리시킨 관류된 심장

[0396] 300-350g 중량의 각 성별의 기니아 피그(Hartley)를 메톡시플루란으로 마취시키고 단두술(decapitation)에 의해 희생시켰다. 가슴 부위를 절단하여 개봉하고, 심장을 재빨리 제거한 후 빙냉 개질 Krebs-Henseleit(K-H) 용액에서 헹구었다. 개질 K-H 용액의 함유된 성분은 (mM 로) 117.9 NaCl, 4.8 KCl, 2.5 $CaCl_2$, 1.18 $MgSO_2$, 1.2 KH_2PO_4, 0.5 Na_2 EDTA, 0.14 아스코르브산, 5.5 덱스트로스, 2.0 피루브산(나트륨 염), 및 25 $NaHCO_3$ 이다. 상기 K-H 용액은 95% O_2-5% CO_2 으로 연속적으로 가스처리되었고, pH는 7.4의 값까지 조정되었다. Langendorff 방법에 의해 심장을 관류시키기 위해, 가로로 절개된 대동맥을 유리 캐뉼러(cannula)에 끼워 넣고 봉합사로 고정시켰다. 역행하는 대동맥의 관류는 36.0±0.5℃로 데워진 개질 K-H 용액의 10 ㎖/min 의 정상류(constant flow)에서 즉시 개시된다. 캐뉼러의 측면 포트(side port)를 사용해 관상 동맥의 관류압 측정을 위한 굴드(Gould) 압력 변환기에 관류 라인을 연결했다. 관상 동맥 관류 압력은 각 실험들 전부에 대해 연속적으로 스트립 차트(Gould RS3400, Cleveland, OH)에 기록되었다. 관상 동맥의 전도성($m\ell\ min^{-1}\ mmHg^{-1}$)은 관류 압력(mmHg)에 대한 관상 동맥혈류(10 ㎖/분)의 비율로서 계산되었다. 좌심실로부터 혈류의 방출을 촉진시키기 위해, 승모판의 첨판들은 스프링으로 조종되는 섬세한 가위로 다듬어 진다. 적절한 시기에, 외부전극을 사용하여 일정한 속도로 심장의 페이스(pace)를 조절한다. 해부 및 기구 조작이 완결된 후, His 다발에 대한 자극(S-H) 간격 및 관상 동맥의 관류 압력은 연속적으로 모니터되었고, 각 심장은 약의 투여 전에 20-40 분간 균형을 유지하도록 했다. 실험적인 개입은 항상 선행되었고 대조군 측정이 후속되었다. 연구로부터 심장의 배제 기준들은 1) 50 mmHg 미만의 관상 동맥의 관류 압력, 2) 평형을 유지하는 동안 안정적인 관상 동맥의 관류 압력의 부재, 및 3) 실험 내내 일정한 속도로 심장의 페이스를 조절할 수 없는 무능 등이 있다.

[0397] 심장의 전기적인 페이스 조절을 위해서, 양극에 테플론(Teflon) 코팅된 전극을 심방 내부 격막(septum)의 벽에 위치시켰다. 동방 결절의 부위를 포함하는, 좌 및 우심방 조직의 부위는, 제거되어 자발적 심박률을 감소시키고 또한 전극 배치를 위해 심방 격막을 노출시킨다. 심장은 3.2 HZ의 고정된 속도로 전기적으로 페이스가 조절되었다. 자극은 간격 발생기(interval generator, 모델 1830, WPI, Sarasota, FL)에 의해 제공되었고 자극 절연 단위(stimulus isolation unit, model 1880, WPI)를 통해 3 ms로 지속되며, 2회 이상의 역치 세기를 가진 사각파 파동으로서 전달되었다.

[0398] *S-H 간격*. S-H 간격의 연장은 AV 결절성 전도성에 대한 A_1 아데노신 작용제의 음성적 드로모트로픽 효과의 측정으로서 이용되었다. His 다발 전기 기록도(electrogram)은 AV 접합부에 근접한 심방내 격막의 우측에 위치한 단극성 전극으로부터 기록된다. 신호는 10 ms/cm의 스윕속도(sweep rate)로 오실로스코프 화면에 실시간으로

연속적으로 표시된다. His 다발 신호의 최초 조율 인공물부터 최대 상승 편향까지의 지속시간은 S-H 간격으로 사용된다.

[0399] 심장은 S-H 간격과 CCP가 일정하게 되면 평형을 이루게 된다. 약물은 최종 농도 0.3, 3, 10의 관류 라인에 사용되며, 일부 심장에서는 30 μM까지 된다. 제 2단계 수준 AV 블록이 30 μM 이전의 임의의 농도에서 발생하게 되면, 약물은 세척을 위해 중단했다. 첫번째 화합물의 세척 후에, 두번째 화합물은 오직 S-H 간격 및 CPP가 대조군 수준으로 회복되거나 또는 S-H 간격이 대조군에 비해서 2 ms미만으로 연장된 경우가 아닌 경우에만 동일한 심장에 쓰일 수 있다. 동일한 심장에 화합물은 3개까지 쓰일 수 있다.

[0400] *본 발명을 특정 구현예를 참조하여 기술하였으나, 당업자는 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화를 시도할 수 있고 대등물을 치환할 수 있음을 유념해야 한다. 또한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 방법, 공정 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 맞추기 위해 다양한 변화를 시도할 수 있다. 그러한 모든 변화는 본원에 첨부된 청구범위 내인 것으로 의도된다. 상기 인용된 모든 특허 및 참조문헌은 본원에 참조로서 포함된다.