



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0103313
(43) 공개일자 2012년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07H 19/16 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0021500

(22) 출원일자 2011년03월10일

심사청구일자 2011년03월10일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

정낙신

서울특별시 강남구 역삼로 314, 305동 1003호 (역삼동, 개나리 푸르지오)

이혁우

경기도 화성시 반송동 시범 한빛마을한화꿈에그린 아파트 234동 701호

(74) 대리인

손민

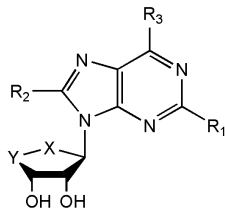
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 A 2 A 아데노신 수용체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

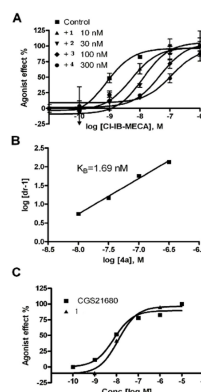
(57) 요약

본 발명은 A_{2A} 아데노신 수용체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 하기 화학식 1의 화합물은 A_{2A} 아데노신 수용체에 대해 높은 결합 친화도 및 선택성을 나타내므로, 염증성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[화학식 1]



대표도 - 도1

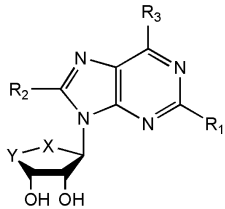


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 S 또는 O이고, Y는 CH₂이거나; 또는 X와 Y가 함께 사이클로프로필을 형성하고;

R₁은 수소, C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알키닐이고;

R₂는 수소, C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, C₄₋₈ 알키닐, 또는 퓨라닐이고; 및

R₃는 아민 또는 C₄₋₈ 알키닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R₁은 수소이고,

상기 R₂는 C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알키닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R₁은 C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알키닐이고,

상기 R₂는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R₁은 수소, 헥실, (E)-1-헥스-1-에닐, 또는 1-헥스-1-이닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 R₂는 수소, 헥실, (E)-1-헥스-1-에닐, 1-헥스-1-이닐, 또는 퓨란-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 R₃는 아민 또는 1-헥스-1-이닐인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화학식 1은

- 1) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- 2) (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- 3) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- 4) (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- 5) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 6) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 7) (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 8) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 9) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 10) (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 11) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- 12) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올,
- 13) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올,
- 14) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(2-(헥스-1-에닐)-6-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올, 및
- 15) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올

로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 A_{2A} 아데노신 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 A_{2A} 아데노신 수용체 관련 질환은 염증성 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 염증성 질환은 변질성 염증, 삼출성 염증, 화농성 염증, 출혈성 염증 및 증식성 염증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 A_{2A} 아데노신 수용체에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 A_{2A} 아데노신 수용체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아데노신(adenosine)은 특수한 세포막의 수용체를 통해서 많은 생리학적 기능을 수행하는 물질로서, 수용체에 의해 매개되어 4가지 유형 이상의 혈장 막 수용체와 상호반응하는 것과 관련이 있는 면역 및 염증 반응을 비롯한 광범위한 생리학적 활성을 갖는다.

[0003] 아데노신 수용체는 현재까지 약리학적 연구 및 분자 클로닝을 통해서 각각 P1과 P2 수용체로 분류된다. P1 수용체는 아데노신이 기질로 작용하며, P2 수용체는 ATP, ADP, UTP 및 UDP가 기질로 작용하여 생리활성을 발현하게 된다. 그 중에서 P1 수용체는 4 개의 서로 다른 서브타입의 아데노신 수용체가 확인되었으며, 리간드(ligand)에 대한 친화력, 체내 분포, 작용 경로 등에 따라 A_1 , A_2 또는 A_3 로 분류되고, A_2 는 다시 A_{2A} 와 A_{2B} 로 분류된다.

[0004] 또한, 아데노신 작용은 G 단백질과 결부된 수용체 군에 속한 다른 세포막의 특효 수용체와 상호작용함으로써 조절된다. 분자생물학이 진척된 것과 더불어 생물학적 및 약리학적 연구는 최소한 아데노신 수용체의 네 가지 아류형, 예로서, A_1 과 A_{2A} 수용체가 높은 친화력을 갖고 A_{2B} 와 A_3 수용체가 낮은 친화력을 갖는 아데노신 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 및 A_3 수용체의 동일성을 허용하여 왔다. 아데노신의 유사물은 길항제로서 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 와 상호작용할 수 있고 A_3 수용체는 동일시되어왔다.

[0005] 아데노신 수용체 중 A_1 및 A_2 효능제들은 주로 아데노신의 유도체로, 혈압강하제, 정신병 치료제, 부정맥 치료제, 지방대사 억제제(당뇨병 치료제), 뇌보호제로서 많이 연구된 바 있으며, 그의 길항제(antagonist)들은 크산틴(xanthine) 유도체이거나 여러 이환 고리들이 접합된 것으로, 천식 치료제, 항우울제, 부정맥 치료제, 신장 보호제, 파킨슨씨병 치료제, 지능 개발제 등으로서 개발되고 있다.

[0006] 또한, A_{2A} 아데노신 수용체는 림프구, 호중구, 호산구, 호염구, 단핵구/대식구, 상피 세포, 및 그들과 상호작용하는 혈관 내피 조직에 존재하는 것으로 알려져 있다. A_{2A} 수용체에 결합하는 아데노신은 수많은 이들 유형의 세포 활성화에 영향을 미쳐 염증을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, A_{2A} 수용체 작용제는 호중구 화학주성물질, 시토킨 및 지질 생성물과 같은 생리학적 자극인자에 의해 유도되는 산화종을 현저히 억제하는 것으로 알려져 있다.

[0007] A_3 아데노신 효능제는 염증 매개체인 종양괴사인자 TNF- α (tumor necrosis factor)의 방출을 억제하며, 염증 매개체인 MIP-1 α , 인터루킨-12(interleukin-12) 및 인터페론-(interferon-)의 생성을 억제하고, 간질과 같은 뇌 질환 및 심장에 대해 보호 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[0008] 종래에 개발된 물질 중, 대표적인 인간 아데노신 A₃ 효능제는 N6-(3-요오도벤질)-2-클로로-5'-(N-메틸카바모일)-아데노신(CI-IB-MECA)으로, 아데노신 A₁ 및 A₂ 수용체에 비교하여, A₃ 수용체에 대해서 높은 친화력과 선택성을 나타낸다.

[0009] 또한, CI-IB-MECA와 유사한 4'-티오아데노신 유도체는 결합 친화도(Ki)가 1.66 nM이며, A₃ 길항제로 작용하여 높은 친화력 및 선택성을 나타낸다. 따라서, 뉴클레오시드 계열의 A₃ 길항제는 천식, 염증, 뇌허혈, 심장질환, 암 등 여러 질병에 대한 새로운 치료약물에 적용이 가능하다.

[0010] 이에, 본 발명자는 CI-IB-MECA 및 4'-티오아데노신 유도체와 유사한 A_{2A} 아데노신 수용체의 제조방법을 연구한 결과, A_{2A} 아데노신 수용체가 높은 친화력 및 선택성을 나타내며, A_{2A} 효능제 및 A₃ 길항제로 작용함으로써 염증성 질환을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

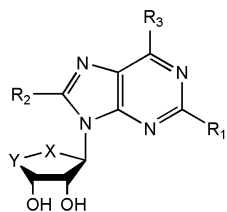
[0011] 본 발명은 A_{2A} 아데노신 수용체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 또한, 본 발명은 A_{2A} 아데노신 효능제로서 높은 결합 친화도 및 선택성을 갖는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 하나의 양태로서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] X는 S 또는 O이고, Y는 CH₂이거나; 또는 X와 Y가 함께 사이클로프로필을 형성하고;

[0018] R₁은 수소, C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알킬닐이고;

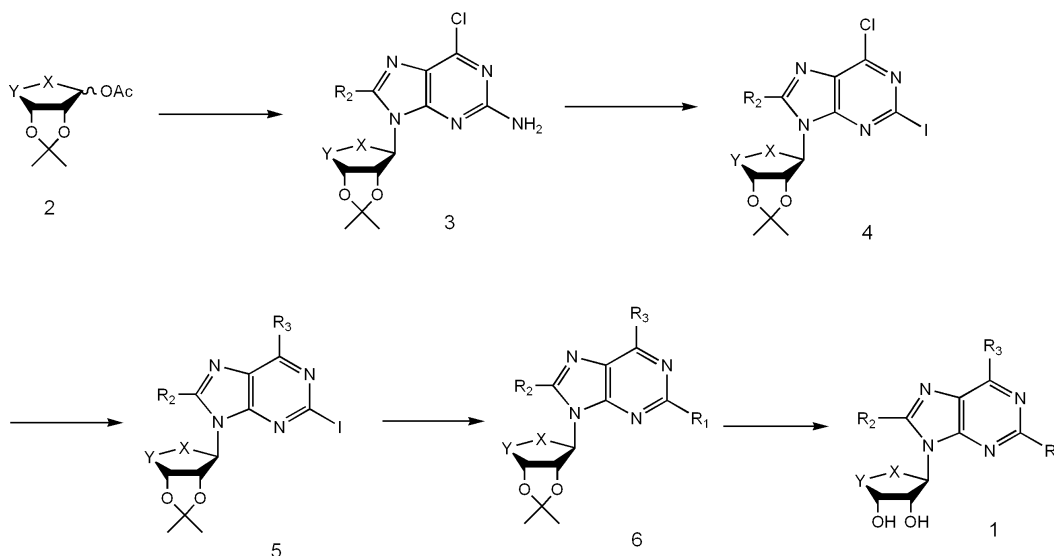
[0019] R₂는 수소, C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, C₄₋₈ 알킬닐, 또는 퓨라닐이고; 및

[0020] R₃는 아민 또는 C₄₋₈ 알킬닐이다.

- [0021] 바람직하게는, 상기 R₁은 수소이고, 상기 R₂는 C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알키닐이다.
- [0022] 또한 바람직하게는, 상기 R₁은 C₄₋₈ 알킬, C₄₋₈ 알케닐, 또는 C₄₋₈ 알키닐이고, 상기 R₂는 수소이다.
- [0023] 또한 바람직하게는, 상기 R₁은 수소, 헥실, (E)-1-헥스-1-에닐, 또는 1-헥스-1-이닐이다.
- [0024] 또한 바람직하게는, 상기 R₂는 수소, 헥실, (E)-1-헥스-1-에닐, 1-헥스-1-이닐, 또는 퓨란-3-일이다.
- [0025] 또한 바람직하게는, 상기 R₃는 아민 또는 1-헥스-1-이닐이다.
- [0026] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 일례는 하기와 같다.
- [0027] 1) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- [0028] 2) (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- [0029] 3) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- [0030] 4) (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올,
- [0031] 5) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0032] 6) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0033] 7) (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0034] 8) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0035] 9) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0036] 10) (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0037] 11) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올,
- [0038] 12) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올,
- [0039] 13) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올,
- [0040] 14) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(2-(헥스-1-에닐)-6-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올, 및
- [0041] 15) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올.
- [0042] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 일례로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 반응식 1과 같이 제공한다. 하기 반응식 1에서 화학식 2의 화합물은 D-만노오스(Mannose)로부터 J. Med. Chem (2006) 49, 273-281에 기재된 공지의 방법으로 제조한다.
- [0043] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 1) 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 실릴화된 2-아미노-6-클로로퓨린(2-amino-6-chloropurine)과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 수득하는 단계; 2) 상기 화학식 3의 화합물에 할로젠화 화합물과 이소아밀니트라이트(isoamyl nitrite)를 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; 3) 상기 화학식 4의 화합물에 암모니아를 첨가하여 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계; 4) 상기 화학식 5의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 1-헥신(1-Hexyne)을 반응시켜 화학식 6의

화합물을 수득하는 단계; 5) 상기 화학식 6의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 1a의 화합물을 수득하는 단계; 6) 상기 화학식 5의 화합물을 팔라듐 촉매 존재 하에 무기 염기와 (E)-1-카테콜보라닐헥센((E)-1-catecholboranylhexene)을 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계; 7) 상기 화학식 7의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 1b의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[반응식 1]



상기 단계 1)은 디클로로에탄(dichloroethane, DCE) 용매하에 반응시키는 것이 바람직하며, 상기 단계 2), 5)는 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF) 용매하에 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 상기 단계 4)는 디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF), 트리에틸아민(triethylamine, TEA) 용매하에 반응시키는 것이 바람직하다.

본 발명에서 상기 단계 1)은 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 실릴화된 2-아미노-6-클로로퓨린(2-amino-6-chloropurine)과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 수득하는 단계를 의미한다.

상기 루이스산으로는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, TMSOTf)를 사용하는 것이 바람직하다.

구체적으로, 상기 단계 1)은 화학식 2의 화합물을 TMSOTf의 존재 하에서 2-아미노-6-클로로퓨린과 헥사메틸디실라잔(Hexamethyldisilazane, HMDS) 및 암모늄 설페이트를 밤새 환류시킨 반응혼합물에 첨가하여 0℃에서 30분간, 실온에서 1시간, 90℃에서 2시간 반응시켜 화학식 3의 화합물을 수득한다.

본 발명에서 상기 단계 2)는 화학식 3의 화합물에 할로젠화 화합물과 이소아밀나이트라이트(isoamyl nitrite)를 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계로서, 상기 할로젠화 화합물은 CuI, I₂, CH₂I₂를 사용하는 것이 바람직하다.

구체적으로, 상기 단계 2)는 화학식 3의 화합물에 CuI, I₂, CH₂I₂와 이소아밀나이트라이트를 첨가하여 실온에서 교반한 후, 45분간 환류시킨 다음 실온에서 냉각하여 화학식 4의 화합물을 수득한다.

상기 단계 3)은 화학식 4의 화합물에 아민 화합물 또는 알켄을 첨가하여 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계로

서, 상기 아민 화합물은 암모니아(NH₃)를 사용하는 것이 바람직하며, 반응 용매로는 메탄올을 사용할 수 있다.

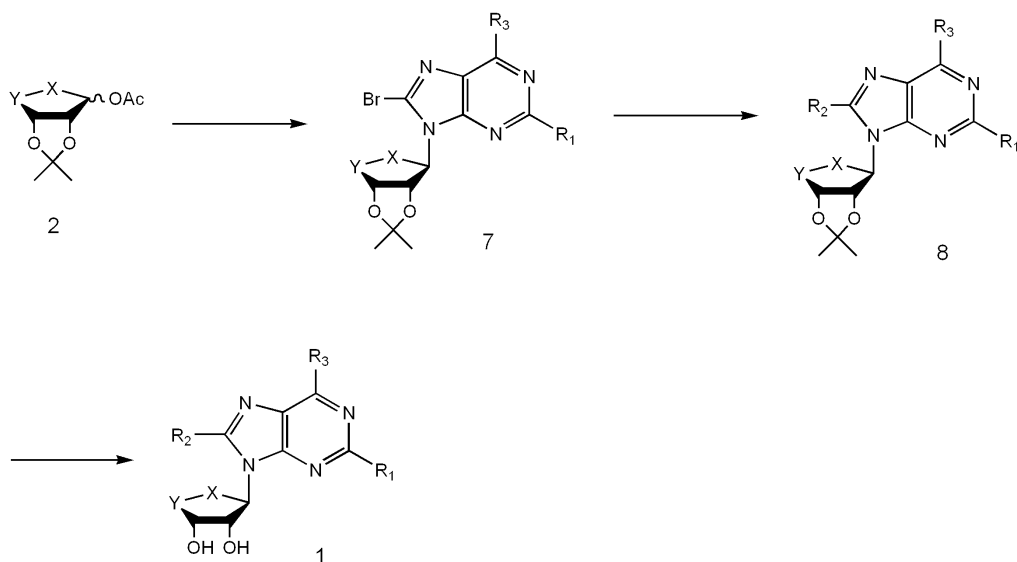
[0053] 상기 단계 4)는 화학식 5의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 알킨 또는 알켄을 반응시켜 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계를 의미한다.

[0054] 상기 팔라듐 촉매로는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, (PPh₃)₂PdCl₂) 또는 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0))를 사용하는 것이 바람직하며, 상기 요오드 화합물은 CuI를 사용하는 것이 바람직하다.

[0055] 상기 단계 5)는 화학식 6의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계로서, 상기 화학식 6의 화합물을 THF에 녹인 후 1N 염산을 첨가하여 실온에서 하루 동안 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득한다.

[0056] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 일례로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 반응식 2와 같이 제공한다.

[0057] [반응식 2]



[0058]

[0059] 본 발명은 상기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 1) 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 실릴화된 8-브로모아데닌(8-Bromoadenine)과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계; 2) 상기 화학식 7의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 알켄, 알킨 또는 퓨란을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계; 3) 상기 화학식 8의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0060] 상기 단계 1)은 디클로로에탄 용매하에 반응시키는 것이 바람직하며, 상기 단계 2)는 디메틸포름아미드, 트리에틸아민 용매하에 반응시키는 것이 바람직하다. 또한, 상기 단계 3)은 테트라하이드로퓨란 용매하에 반응시키는 것이 바람직하다.

[0061] 본 발명에서 상기 단계 1)은 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 실릴화된 8-브로모아데닌(8-Bromoadenine)과 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계를 의미한다.

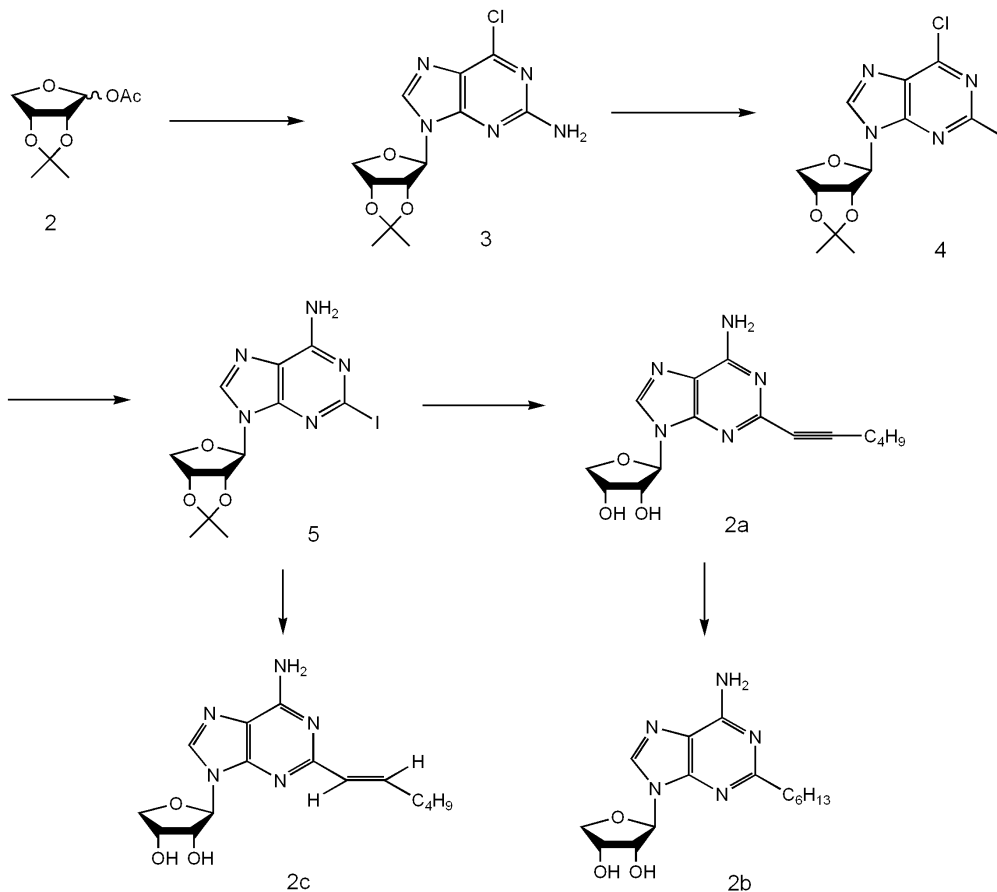
[0062] 구체적으로, 상기 단계 1)은 화학식 2의 화합물을 TMSOTf의 존재 하에서 8-브로모아데닌과 헥사메틸디실라잔 및 암모늄 설페이트를 밤새 환류시킨 반응혼합물에 첨가하여 0℃에서 30분간, 실온에서 1시간, 90℃에서 2시간 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득한다.

[0063] 상기 단계 2)는 화학식 8의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 알켄, 알킨 또는 퓨란을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계이다.

[0064] 상기 단계 3)은 화학식 8의 화합물에 염산을 첨가하여 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계로서, 상기 화학식 8의 화합물을 THF에 녹인 후 1N 염산을 첨가하여 실온에서 하루 동안 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득한다.

[0065] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 일례로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 반응식 3과 같이 제공한다.

[0066] [반응식 3]



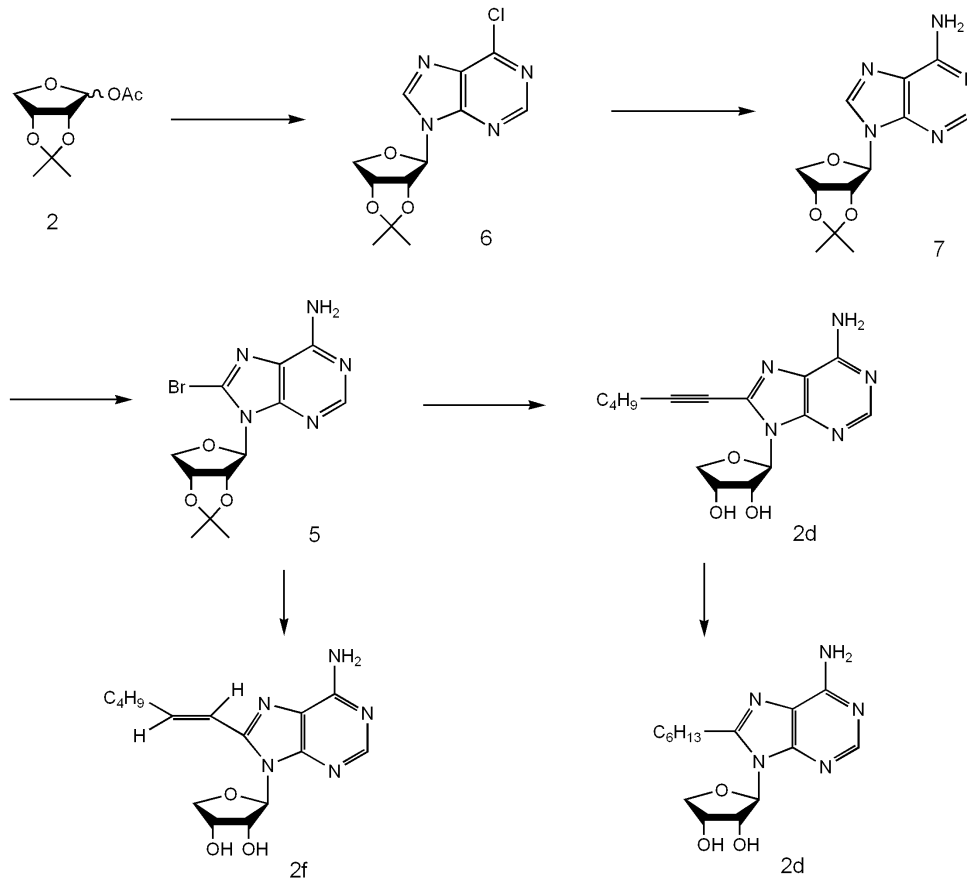
[0067]

[0068] 본 발명은 상기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 1) 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 실릴화된 2-아미노-6-클로로퓨린(2-amino-6-chloropurine)과 반응시켜 화학식 3의 화합물을 수득하는 단계; 2) 상기 화학식 3의 화합물에 할로겐화 화합물과 이소아밀니트라이트(isoamyl nitrite)를 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; 3) 상기 화학식 4의 화합물에 암모니아를 첨가하여 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계; 4) 상기 화학식 5의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 1-헥신(1-Hexyne)을 반응시킨 후, 염산을 첨가하여 화학식 2a의 화합물을 수득하는 단계; 5) 상기 화학식 2a의 화합물을 Pd/C촉매의 존재하에 화학식 2b의 화합물을 수득하는 단계; 6) 상기 화학식 5의 화합물을 팔라듐 촉매 존재 하에 무기 염기와 (E)-1-카테콜보라닐

헥센((E)-1-catecholboranylhexene)을 반응시킨 후, 염산을 첨가하여 화학식 2c의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0069] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 일례로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 반응식 4와 같이 제공한다.

[0070] [반응식 4]



[0071]

[0072] 본 발명은 상기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 1) 화학식 2의 화합물을 루이스산 촉매의 존재 하에서 6-클로로퓨린(6-Chloropurine)과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 2) 상기 화학식 6의 화합물에 암모니아를 첨가하여 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계; 3) 상기 화학식 7의 화합물에 브롬(Br₂)을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계; 4) 상기 화학식 8의 화합물을 팔라듐 촉매의 존재 하에서 요오드 화합물 및 1-헥신(1-Hexyne)을 반응시킨 후, 염산을 첨가하여 화학식 2d의 화합물을 수득하는 단계; 5) 상기 화학식 2d의 화합물을 Pd/C촉매의 존재하에 화학식 2e의 화합물을 수득하는 단계; 6) 상기 화학식 2e의 화합물을 팔라듐 촉매 존재 하에 무기 염기와 (E)-1-카테콜보라닐헥센((E)-1-catecholboranylhexene)을 반응시켜 화학식 2f의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0073] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 결합 친화도 및 선택성을 평가한 결과, 인간 A_{2A} 및 A₃ 아데노신 수용체에서 높은 결합 친화도 및 선택성을 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0074] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 A₃ 아데노신 수용체에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 효과를 분석한 결과, 인간 A_{2A} 아데노신 수용체로서 선택적 효능제로 작용하며, 인간 A₃ 아데노신 수용체에 대해 경쟁적 길항제로 작용하는

것을 확인할 수 있었다.

- [0075] 따라서, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 A_{2A} 및 A_3 아데노신 수용체에 대해 높은 친화도 및 선택성을 보이므로, A_{2A} 아데노신 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료를 위하여 이용될 수 있다.
- [0076] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 A_{2A} 아데노신 수용체 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0077] 또한, 본 발명에서 상기 A_{2A} 아데노신 수용체 관련 질환은 염증성 질환일 수 있으며, 구체적으로는 상기 염증성 질환은 변질성 염증, 삼출성 염증, 화농성 염증, 출혈성 염증 및 증식성 염증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환을 포함할 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.
- [0078] 본 발명에서 사용되는 용어 "질환의 예방 또는 치료"란, 상기 질환의 예방, 완전한 또는 부분적인 치료를 의미한다. 이는 또한 증상의 감소, 증상의 개선, 증상의 고통 경감, 질환의 발생을 감소를 포함한다.
- [0079] 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 상기 조성물은 경구 또는 비경구의 여러가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0080] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 트로키제(troches), 로렌지(lozenge), 수용성 또는 유성현탁액, 조제분말 또는 과립, 에멀전, 하드 또는 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭실제(elixirs) 등이 포함된다. 정제 및 캡슐 등의 제형으로 제제하기 위해 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분과 같은 붕괴제; 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아릴푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌글리콜 왁스와 같은 윤활유가 함유된다. 캡슐 제형의 경우, 상기에서 언급한 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 담체를 사용할 수 있다.
- [0081] 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서, 상기 화학식 1의 화합물에 안정제, 완충제, 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제 등을 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플이나 바이알의 단위 투여형으로 제제한다. 비수성용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 조성물은 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 전신적 또는 국부적으로 투여될 수 있으며, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.
- [0083] 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 활성 성분의 투여량은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 경증, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따른다. 유효 성분인 화학식 1의 화합물은 1일 0.001 ~ 100 mg /kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 투여할 수 있고, 투여 경로는 환자의 상태 및 그의 증증도에 따라 변화할 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0084] 본 발명의 A_{2A} 아데노신 수용체는 A_{2A} 및 A₃ 수용체에 대해 높은 친화력 및 선택성을 나타내며, A_{2A} 효능제 및 A₃ 길항제로 작용하여 항염증 활성을 나타내므로, 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 염증성 질환의 예방 및 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0085] 도 1(a)는 본 발명의 실시예 1에서 제조된 1a 화합물의 CHO 세포에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 실험을 나타낸 것이고, 1(b)는 본 발명의 실시예 1~4에서 제조된 1a~1d 화합물의 Schild 분석에 따른 해리상수 K_b 값을 나타낸 것이며, 1(c)은 CGS21680과 비교하여 CHO에서 발현된 인간 A_{2A} 아데노신 수용체의 효능제로서 1a 화합물의 활성을 나타낸 것이다.

도 2(a), (b)는 인간 A_{2A} 아데노신 수용체 결정 구조에서 1a, 1b 화합물의 예측된 결합 모드를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의하여 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0087] 실시예 1: (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조

[0088] 단계 1) 6-클로로-9-((3aS,4R,6aR)-테트라하이드로-2,2-디메틸티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린-2-아민의 제조

[0089] 헥사메틸디실라잔(HMDS) 10 mL에 2-아미노-6-클로로퓨린(2-amino-6-chloropurine) 0.91 g (5.35 mmol)와 암모늄 설페이트(ammonium sulfate) 106 mg(0.80 mmol)을 녹여 불활성의 건조된 조건에서 하룻밤 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, 얻은 고체 혼합물을 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane) 5 mL에 녹여 0℃에서 냉각하였다. (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트 0.58 g(2.68 mmol)를 1,2-디클로로에탄 5 mL에 녹여 상기 반응 혼합물에 적가(dropwise)하였다. 상기 반응 혼합물에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf) 0.97 mL(5.35 mmol)를 적가하여 0℃에서 30분간 교반하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 90℃로 가열하여 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 디클로로메탄(CH₂Cl₂)으로 희석하고 포화된 중탄산나트륨(NaHCO₃) 수용액으로 씻어주었다. 상기 유기층을 무수 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 건조 및 여과하고, 감압하에 농축하여 헥산(Hexane):에틸아세테이트(EtOAc) 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(flash silica gel column chromatography)를 이용하여 표제 화합물(0.27 g, 30%)을 얻었다.

[0090] Solid. mp 199.1-199.2; UV (CH₂Cl₂)_{max} 305.0 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.29 (brs, 2H, NH₂), 5.16-5.21 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 4.4, 13.2 Hz), 3.20 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.14, 153.21, 151.91, 141.14, 126.24, 111.96, 89.50, 84.23, 69.48, 40.78, 26.54, 24.83; [a]_D²⁵-42.23 (c 0.16, CH₂Cl₂); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 350.04.

[0091] 단계 2) 6-클로로-9-(3aS,4R,6aR)-테트라하이드로-2,2-디메틸티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-yl)-2-아이오도-9H-퓨린의 제조

[0092] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 248 mg(0.76 mmol)과 I₂ 192 mg(0.76 mmol), CH₂I₂ 0.95 mL(7.60 mmol) 및 CuI 159 mg(0.83 mmol)에 이소아밀니트라이트(Isoamylnitrite) 0.55 mL(4.06 mmol)를 첨가한 후 테트라히드로퓨란(THF) 10 mL에 녹여 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 45분간 환류시킨 후 실온에서 냉각하였다. 녹지 않은 물질은 여과기로 제거하였고, 얻어진 여과 액체는 건조 및 농축하여 아이오딘의 색이 사라질 때까지 헥산으로 씻어주었다. 상기 잔류물은 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(7:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬

럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(233 mg, 72%)을 얻었다.

[0093] syrup. UV (CH₂Cl₂)_{max} 282.0 nm; ¹H NMR (CDCl₃) d 8.06 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (pseudo t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.21 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 4.4, 12.8 Hz), 3.26 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 1.59 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) d 151.91, 151.21, 144.39, 132.65, 116.74, 112.13, 89.97, 84.85, 70.73, 41.48, 26.60, 24.78; [a]_D²⁵-66.33 (c 0.10, CH₂Cl₂); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 438.94.

[0094] 단계 3) 9-((3aS,4R,6aR)-테트라하이드로-2,2-디메틸티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-yl)-2-아이오도-9H-퓨린-6-아민의 제조

[0095] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 535 mg(1.22 mmol)을 NH₃/MeOH 5 mL에 녹여 80℃에서 2시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 건조하여 농축하였고, 잔류물은 hexan:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 하기 화합물(439 mg, 85%)을 얻었다.

[0096] syrup: UV (CH₂Cl₂)_{max} 267.0 nm; ¹H NMR (CD₃OD) d 8.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.30 (pseudo t, 1H, J = 5.2 Hz), 5.23 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 4.4, 12.8 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 1.54 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD) d 156.11, 150.37, 141.97, 119.96, 117.99, 112.68, 91.19, 86.37, 71.30, 41.58, 26.84, 24.86; [a]_D²⁵-61.90, (c 0.08, CH₂Cl₂); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 419.99.

[0097] 단계 4) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-2-(hex-1-enyl)-9H-퓨린-9-yl)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조

[0098] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 96 mg(0.23 mmol)을 트리에틸아민(Triethylamine, TEA) 1.5 mL과 DMF 1.5 mL에 녹여 질소로 퍼징한 후, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, (PPh₃)₂PdCl₂) 16 mg(0.023 mmol)과 CuI 4.3 mg(0.023 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 1-hexyn(1-Hexyne) 0.065 mL(0.57 mmol)를 적가한 후, 실온에서 3시간 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 제거하여 crude 화합물을 얻었고, THF 5 mL에 녹인 후, 1 N HCl 5 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄(CH₂Cl₂):메탄올(MeOH) 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(50 mg, 65%)을 얻었다.

[0099] white solid. mp 234.2-234.8; UV (MeOH)_{max} 289.5 nm; ¹H NMR (CD₃OD) d 8.45 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.44 (dd, 1H, J = 4.4, 8.0 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 4.8, 10.8 Hz), 2.96 (dd, 1H, J = 4.0, 10.8 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) d 157.08, 151.32, 147.94, 142.27, 119.80, 88.50, 81.20, 80.90, 74.37, 63.94, 35.11, 31.55, 23.11, 19.46, 13.97; [a]_D²⁵-28.36 (c 0.20, MeOH); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 334.1335.

[0100] 실시예 2: (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-2-(hex-1-enyl)-9H-퓨린-9-yl)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조

[0101] 상기 실시예 1의 단계 3)에서 제조한 화합물 46 mg(0.11 mmol)과 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)) 13 mg(0.011 mmol), 소듐카보네이트(Na₂CO₃) 35 mg(0.33

mmol) 및 (E)-1-카테콜보라닐헥센((E)-1-catecholboranylhexasane) 67 mg(0.33 mmol)을 DMF:H₂O(8 :1) 5 mL에 녹여 90℃에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트(celite bed)로 여과 및 농축하여 crude 화합물을 얻었고, THF 5 mL에 녹인 후, 1 N HCl 5 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압 하에서 농축하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(23 mg, 63%)을 얻었다.

[0102] white solid. mp 209.1-209.6; UV (MeOH) _{max} 274.5 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.11 (brs, 2H, NH₂), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 5.89 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.52 (d, 1H, OH, J = 6.0 Hz), 5.36 (d, 1H, OH, J = 4.0 Hz), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.37 (pseudo t, 1H, J = 3.2 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 4.4, 10.8 Hz), 2.80 (dd, 1H, J = 2.8, 10.8 Hz); 2.20-2.26 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2 H), 0.90 (t, 3H, J = 7.2 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 158.20, 155.49, 150.61, 139.60, 138.18, 130.44, 117.70, 78.51, 72.28, 61.02, 34.39, 31.40, 30.54, 21.73, 13.75. [α]_D²⁵-28.36 (c 0.20, MeOH); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 336.1494; [α]_D²⁵-44.80 (c 0.12, MeOH).

[0103] **실시예 3: (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조**

[0104] 단계 1) 8-브로모-9-((3aR, 6R, 6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일)-9H-퓨린-2-아민

[0105] 헥사메틸디실라잔(HMDS) 10 mL에 8-브로모아데닌(8-Bromoadenine) 0.40 g(1.84 mmol)과 암모늄 설페이트 37 mg(0.27 mmol)을 녹여 불활성의 건조된 조건에서 밤새 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, 얻은 고체 혼합물을 1,2-디클로로에탄 5 mL에 녹여 0℃에서 냉각하였다. (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트 0.20 g(0.92 mmol)을 1,2-디클로로에탄 5 mL에 녹여 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물에 TMSOTf 0.33 mL(1.84 mmol)를 적가하여 0℃에서 30분간 교반하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 90℃로 가열하여 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, CH₂Cl₂로 희석하고 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 씻어주었다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고, 감압하에 농축하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(69 mg, 20%)을 얻었다.

[0106] syrup. UV (MeOH) _{max} 263.5 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.81 (brs, 2H, NH₂), 5.54 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.50 (pseudo t, 1H, J = 5.2 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 4.0, 12.4 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 1.60 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.29, 153.03, 150.70, 127.76, 120.42, 111.41, 88.98, 85.99, 71.91, 41.35, 26.59, 24.65. [α]_D²⁵-77.07 (c 0.16, CH₂Cl₂); (ESI⁺) (M+Na⁺) m/z 373.01.

[0107] 단계 2) (2R,3S,4R)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조

[0108] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 69 mg(0.19 mmol)을 TEA 1.5mL과 DMF 1 mL에 녹여 질소로 퍼징한 후, (PPh₃)₂PdCl₂ 14 mg(0.019 mmol)과 CuI 3.7 mg(0.019 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 1-헥신 0.056 mL(0.48 mmol)를 적가한 후, 실온에서 3시간 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 제거하여 crude 화합물을 얻었고, THF 3 mL에 녹인 후, 1 N HCl 3 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(36 mg, 58%)을 얻었다.

[0109] white solid. mp 233.8-234.9; UV (MeOH) max 294.0 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6) d 8.16 (s, 1H), 7.40 (brs, 2H, NH_2), 6.03 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.44 (d, 1H, -OH, $J = 6.4$ Hz), 5.33 (d, 1H, OH, $J = 4.0$ Hz), 5.24-5.29 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 3.42 (dd, 1H, $J = 3.6, 11.2$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J = 2.0, 11.2$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) d 55.71, 153.11, 149.10, 133.74, 118.91, 97.97, 76.51, 72.33, 70.72, 63.18, 35.52, 29.59, 21.38, 18.31, 13.41. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -112.2 (c 0.14, MeOH); (ESI $^+$) (M+Na $^+$) m/z 334.1339.

[0110] **실시예 4: (2R,3S,4R,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로티오펜-3,4-디올의 제조**

[0111] 상기 실시예 3의 단계 1)에서 제조한 화합물 42 mg(0.12 mmol)을 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0) 14 mg(0.012 mmol), 소듐카보네이트 37 mg(0.35 mmol) 및 (E)-1-카테콜보라닐헥센 72 mg(0.35 mmol)을 DMF:H $_2$ O(8:1) 5 mL에 녹여 90℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 celite bed로 여과 및 농축하여 crude 화합물을 얻었고, THF 3 mL에 녹인 후, 1 N HCl 3 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(25 mg, 65%)을 얻었다.

[0112] white solid. mp 248.6-248.8; UV (MeOH) max 297.5 nm; ^1H NMR (CD $_3$ OD) d 8.15 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 6.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.27 (dd, 1H, $J = 3.6, 8.0$ Hz), 4.48-4.50 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H, $J = 3.6, 11.6$ Hz), 2.93 (dd, 1H, $J = 1.6, 11.6$ Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (CD $_3$ OD) d 153.00, 144.03, 117.51, 78.91, 74.49, 64.05, 36.36, 34.04, 32.11, 23.47, 14.38; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -71.56 (c 0.10, MeOH); (ESI $^+$) (M+Na $^+$) m/z 336.14.

[0113] **실시예 5: (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0114] 단계 1) 6-클로로-9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린-2-아민의 제조

[0115] 헥사메틸디실라잔(HMDS) 10 mL에 2-아미노-6-클로로퓨린(2-amino-6-chloropurine) 0.84 g(4.94 mmol)와 암모늄 설페이트(ammonium sulfate) 98 mg(0.74 mmol)을 녹여 불활성의 건조된 조건에서 밤새 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, 얻은 고체 혼합물을 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane) 5 mL에 녹여 0℃에서 냉각하였다. (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라하이드로티오펜[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트 0.50 g(2.47 mmol)을 1,2-디클로로에탄 10 mL에 녹여 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf) 0.89 mL(4.94 mmol)를 적가하여 0℃에서 30분간 교반하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 75℃로 가열하여 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 디클로로메탄(CH_2Cl_2)으로 희석하고 포화된 중탄산나트륨(NaHCO_3) 수용액으로 씻어주었다. 상기 유기층을 무수 황산 마그네슘(MgSO_4)으로 건조 및 여과하고, 감압하에 농축하여 헥산(Hexane):에틸아세테이트(EtOAc) 혼합용매(2:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(0.20 g, 26%)을 얻었다.

[0116] solid. UV (CH_2Cl_2) max 306.0 nm; ^1H NMR (CDCl $_3$) d 7.80 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.41 (d, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 5.22 (brs, 2 H, NH_2), 5.16-5.18 (m, 1H), 4.23 (dd, 2 H, $J = 10.4, 13.2$ Hz), 1.57 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl $_3$) d 159.11, 153.29, 152.05, 141.85, 126.04, 113.54, 91.50, 84.38, 81.47,

75.93, 26.62, 24.14; $[a]_D^{25}$ -28.41 (c 0.09, CH_2Cl_2); (ESI+) (M+Na+) m/z 340.690.

[0117] 단계 2) 6-클로로-9-(3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-2-아이오도-9H-퓨린의 제조

[0118] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 422 mg(1.35 mmol)과 I_2 343 mg(1.35 mmol), CH_2I_2 1.70 mL(13.5 mmol) 및 CuI 258 mg(1.35 mmol)에 이소아밀니트라이트(Isoamylnitrite) 0.55 mL(4.06 mmol)를 첨가한 후 테트라히드로퓨란(THF) 10 mL에 녹여 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 45분간 환류시킨 후 실온에서 냉각하였다. 녹지 않은 물질은 여과기로 제거하였고, 얻어진 여과 액체는 건조 및 농축하여 아이오딘의 색이 사라질 때까지 헥산으로 씻어주었다. 상기 잔류물은 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(3:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(403 mg, 70%)을 얻었다.

[0119] white solid. UV (CH_2Cl_2)_{max} 282.5 nm; ^1H NMR (CDCl_3) d 8.06 (s, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 5.41 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 5.26-5.28 (m, 1 H), 4.25-4.31 (m, 2 H), 1.58 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) d 152.15, 151.32, 145.11, 132.48, 116.77, 113.81, 92.18, 84.75, 81.52, 76.80, 26.65, 25.11; $[a]_D^{25}$ -3.05 (c 0.13, CH_2Cl_2); (ESI+) (M+H+) m/z 422.97

[0120] 단계 3) 9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-2-아이오도-9H-퓨린-6-아민의 제조

[0121] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 303 mg(0.72 mmol)을 NH_3/MeOH 5 mL에 녹여 100℃에서 1시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 건조하여 농축하였고, 잔류물은 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물(205 mg, 71%)을 얻었다.

[0122] white solid. UV (CH_2Cl_2)_{max} 262.0 nm; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d 8.16 (s, 1 H), 7.74 (br s, 2 H, NH_2), 6.11 (s, 1 H), 5.27 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 5.13-5.15 (m, 1 H), 4.06-4.12 (m, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$)d 155.93, 149.34, 139.76, 120.92, 118.85, 112.00, 89.18, 83.97, 80.66, 74.47, 26.22, 24.62; $[a]_D^{25}$ -13.25 (c 0.08, CH_2Cl_2); (ESI+) (M+H+) m/z 404.02.

[0123] 단계 4) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조

[0124] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 96 mg(0.23 mmol)을 트리에틸아민(Triethylamine, TEA) 1.5 mL과 DMF 1.5 mL에 녹여 질소로 퍼징한 후, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$) 16 mg(0.023 mmol)과 CuI 4.3 mg(0.023 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 1-헥신(1-Hexyne) 0.065 mL(0.57 mmol)를 적가한 후, 실온에서 3시간 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 제거하여 crude 화합물을 얻었고, THF 5 mL에 녹인 후, 1 N HCl 5 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄(CH_2Cl_2):메탄올(MeOH) 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(50 mg, 65%)을 얻었다.

[0125] white solid. mp 234.2-234.8; UV (MeOH)_{max} 289.5 nm; ^1H NMR (CD_3OD) d 8.19 (s, 1 H), 6.14 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 5.33 (dd, 1 H, J = 4.8, 6.4 Hz), 4.57 (dd, 1 H, J = 3.2, 9.2 Hz), 4.43-4.45 (m, 1 H), 3.99 (dd, 1 H, J = 1.6, 10.0 Hz), 2.60 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 1.64-1.72 (m, 2 H), 1.50-1.59 (m, 2 H), 1.00

(t, 3 H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) d 157.16, 151.08, 148.12, 142.29, 120.10, 99.38, 88.39, 81.39, 76.58, 75.40, 72.31, 31.65, 23.20, 19.55, 14.06; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -39.50 (c 0.16, MeOH); (ESI+) (M+H) $^+$ m/z 334.13.

[0126] **실시예 6: (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-2-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0127] 상기 실시예 5에서 제조한 화합물 22 mg(0.069 mmol)과 에탄올 5 mL, 10% 팔라듐/탄소 5 mg을 40 psi 압력에서 Parr apparatus로 밤새 수소처리하였다. 상기 혼합물을 여과하여 농축한 후, 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(15 mg, 68%)을 얻었다.

[0128] white solid. ^1H NMR (CD_3OD) d 8.19 (s, 1 H), 5.95 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 4.94 (dd, 1 H, J = 4.8, 6.4 Hz), 4.52 (dd, 1 H, J = 4.0, 9.6 Hz), 4.42-4.44 (m, 1 H), 3.99 (dd, 1 H, J = 1.6, 9.6 Hz), 2.74 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.74-1.80 (m, 2 H), 1.30-1.39 (m, 6 H), 0.88-0.92 (m, 3 H); ^{13}C NMR (CD_3OD) d 167.24, 157.14, 151.75, 141.47, 118.97, 90.48, 76.56, 75.51, 72.52, 39.95, 33.03, 30.28, 29.96, 23.80, 14.56; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -54.05 (c 0.11, MeOH); (ESI+) (M+H) $^+$ m/z 334.13.

[0129] **실시예 7: (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0130] 상기 실시예 5의 단계 3)에서 제조한 화합물 96 mg(0.24 mmol)과 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)) 28 mg(0.024 mmol), 소듐카보네이트(Na_2CO_3) 76 mg(0.72 mmol) 및 (E)-1-카테콜보라닐헥센((E)-1-catecholboranylhene) 67 mg(0.33 mmol)을 $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ (8 : 1) 5 mL에 녹여 90°C에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트(celite bed)로 여과 및 농축하여 crude 화합물을 얻었고, THF 5 mL에 녹인 후, 1 N HCl 5 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(48 mg, 63%)을 얻었다.

[0131] white solid. mp 209.1-209.6; UV (MeOH) $_{\text{max}}$ 293.0 nm; ^1H NMR (CD_3OD) d 8.20 (s, 1 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 6.36 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 5.97 (d, 1 H, J = 6.4 Hz), 4.94 (dd, 1 H, J = 4.8, 6 Hz), 4.53 (dd, 1 H, J = 4.0, 9.6 Hz); 4.43-4.46 (m, 1 H), 3.99 (dd, 1 H, J = 2.0, 9.6 Hz), 2.25-2.31 (m, 2 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.36-1.45 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD) d 160.87, 156.94, 151.70, 141.55, 141.31, 130.66, 90.33, 76.42, 75.36, 72.40, 57.90, 33.31, 32.27, 23.39; 14.29; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -47.05 (c 0.12, MeOH); (ESI+) (M+H) $^+$ m/z 330.1717; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -44.80 (c 0.12, MeOH).

[0132] **실시예 8: (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0133] 단계 1) 6-클로로-9-((3aS,6R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일)-9H-퓨린의 제조

[0134] 헥사메틸디실라잔(HMDS) 15 mL에 6-클로로퓨린(6-Chloropurine) 618 mg(4.00 mmol)과 암모늄 셀레이트 79 mg(0.60 mmol)을 녹여 불활성의 건조된 조건에서 밤새 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축한 다음, 얻은 고체 혼합물을 1,2-디클로로에탄 10 mL에 녹여 0°C에서 냉각하였다. (3aR,4R,6aS)-2,2-디메틸테트라히드로티에노[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일 아세테이트 404 g(2.00 mmol)을 1,2-디클로로에탄 10 mL에 녹여 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 TMSOTf 0.72 mL(4.00 mmol)를 dropwise 방법으로 첨가하여 0°C에서 30 분간 교반하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 75°C로 가열하여 5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, CH_2Cl_2 로 희석하고 포화된 NaHCO_3 수용액으로 씻어주었다. 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 여과하고, 감압하에 농축하

여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(2:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(420 mg, 71%)을 얻었다.

[0135] white solid. UV (CH₂Cl₂)_{max} 264 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.74 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.50 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 5.28-5.30 (m, 1 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 1.59 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.35, 151.83, 151.34, 145.08, 132.47, 113.71, 92.26, 84.69, 81.50, 76.32, 26.62, 25.04; [α]_D²⁵-37.03 (c 0.17, CH₂Cl₂); (ESI+) (M+H)⁺ m/z 297.07.

[0136] 단계 2) 9-((3aS, 6R, 6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일)-9H-퓨린-6-아민의 제조

[0137] 상기 단계 1)에서 제조한 화합물 370 mg(1.25 mmol)을 NH₃/MeOH 5 mL에 녹여 80℃에서 2시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 건조하여 농축하였고, 잔류물은 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 표제 화합물(270 mg, 78%)을 얻었다.

[0138] white solid. UV (CH₂Cl₂)_{max} 255 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.19 (brs, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 5.48 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 5.26-5.28 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 2 H), 1.58 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.74, 151.30, 149.47, 141.18, 120.29, 113.47, 91.91, 84.76, 81.68, 76.07, 26.64, 25.06; [α]_D²⁵-35.48 (c 0.09, CH₂Cl₂); (ESI+) (M+H)⁺ m/z 278.12.

[0139] 단계 3) 8-브로모-9-((3aS,6R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-6-일)-9H-퓨린-6-아민의 제조

[0140] 상기 단계 2)에서 제조한 화합물 89 g(0.32 mmol)을 MeOH(10 mL)/ 1M 소듐아세테이트(sodium acetate)(1.7 mL)에 녹인 후, 브로민(bromine) 0.033 mL(0.64 mmol)을 첨가하여 실온에서 40분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 메타중아황산나트륨(sodium Metabisulfite)으로 희석한 후, 빨간색이 사라질 때까지 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하였고, 얻어진 용액 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 증류수로 씻어준 후, MgSO₄로 건조하고, 옅은 노란색 형태가 될 때까지 감압하에 농축하여 헥산:에틸아세테이트 혼합용매(1:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(63 mg, 55%)을 얻었다.

[0141] solid. (63 mg, 55%). UV (CH₂Cl₂)_{max} 262 nm; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.26 (s, 1 H), 6.20 (brs, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 5.61 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 5.36-5.38 (m, 1 H), 4.20-4.21 (m, 2 H), 1.59 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.81, 151.93, 150.91, 128.80, 120.02, 113.24, 92.35, 84.25, 82.18, 76.51, 26.60, 24.96; [α]_D²⁵-28.08 (c 0.26, CH₂Cl₂); (ESI+) (M+H)⁺ m/z 356.03.

[0142] 단계 4) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조

[0143] 상기 단계 3)에서 제조한 화합물 605 mg(0.19 mmol)을 트리에틸아민(Triethylamine, TEA) 10 mL과 DMF 10 mL에 녹여 질소로 퍼징한 후, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(bis(triphenylphosphine)palladium dichloride, (PPh₃)₂PdCl₂) 238 mg(0.34 mmol)과 CuI 65 mg(0.34 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 1-헥신(1-Hexyne) 0.49 mL(4.25 mmol)를 적가한 후, 실온에서 3시간 교반하였다. 상기 용액을 감압하에 제거하여 crude 화합물을 얻었고, THF 10 mL에 녹인 후, 1 N HCl 10 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄(CH₂Cl₂):메탄올(MeOH) 혼합용매(10:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(334 mg, 62%)을 얻

었다.

[0144] white solid: UV (MeOH)_{max} 291.5 nm; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.19 (s, 1 H), 6.14 (d, 1 H, J = 7.2 Hz), 5.32 (dd, 1 H, J = 4.8 Hz, 6.8 Hz), 4.57 (dd, 1 H, J = 3.2 Hz, 9.6 Hz), 4.27-4.45 (m, 1 H), 3.99 (dd, 1 H, J = 1.2 Hz, 9.6 Hz), 2.59 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 1.64-1.70 (m, 2 H), 1.52-1.58 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 156.90, 154.44, 150.57, 136.73, 120.25, 99.98, 91.14, 76.05, 75.11, 72.86, 70.79, 31.21, 23.11, 19.74, 13.91; [α]_D²⁵-42.75 (c 0.14, MeOH).

[0145] **실시예 9: (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-헥실-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0146] 상기 실시예 8에서 제조한 화합물 116 mg(0.36 mmol)과 에탄올 20 mL, 10% 팔라듐/탄소 20 mg을 40 psi 압력에서 Parr apparatus로 밤새 수소처리하였다. 상기 혼합물을 여과하여 농축한 후, 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(81 mg, 69%)을 얻었다.

[0147] white solid. UV (MeOH)_{max} 259.5 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1 H), 7.41 (brs, 2 H, NH₂), 5.76 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 5.37 (brs, 1 H, OH), 5.25 (brs, 1 H, OH), 5.13-5.15 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H, J = 3.2, 9.2 Hz), 4.28 (pseudo t, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.83 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 2.82-2.87 (m, 2 H), 1.69-1.77 (m, 2 H), 1.32-1.39 (m, 2 H), 1.26-1.31 (m, 4 H), 0.86 (t, 3 H, J = 6.8 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 154.27, 152.94, 150.45, 150.05, 118.11, 88.30, 74.25, 73.20, 70.67, 30.92, 28.35, 27.57, 27.36, 22.00, 13.92; [α]_D²⁵-36.50 (c 0.13, MeOH).

[0148] **실시예 10: (2R,3S,4S,E)-2-(6-아미노-8-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0149] 상기 실시예 8의 단계 3)에서 제조한 화합물 78.8 mg(0.22 mmol)과 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0)(tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)) 26 mg(0.022 mmol), 소듐카보네이트(Na₂CO₃) 70 mg(0.66 mmol) 및 (E)-1-카테콜보라닐헥센((E)-1-catecholboranylhexene) 134 mg(0.66 mmol)을 DMF:H₂O(8 :1) 5 mL에 녹여 90℃에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트(celite bed)로 여과 및 농축하여 crude 화합물을 얻었고, THF 3 mL에 녹인 후, 1 N HCl 3 mL를 첨가하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1 N NaOH 용액으로 중화한 후, 감압하에서 농축하여 디클로로메탄:메탄올 혼합용매(20:1, v / v)를 전개용매로 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 표제 화합물(41 mg, 58%)을 얻었다.

[0150] white solid. UV (MeOH)_{max} 296.5 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1 H), 7.18 (brs, 2 H, NH₂), 6.84-6.92 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H, J = 15.6 Hz), 5.91 (d, 1 H, J = 6.8 Hz), 5.36 (d, 1 H, OH, J = 6.8 Hz), 5.21 (d, 1 H, OH, J = 4.0 Hz), 5.05-5.06 (m, 1 H), 4.37 (dd, 1 H, J = 3.6, 9.6 Hz), 4.28 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 3.82 (dd, 1 H, J = 1.2, 9.6 Hz); 2.28-2.34 (m, 2 H), 1.43-1.50 (m, 2 H), 1.31-1.40 (m, 2 H), 0.91 (t, 3 H, J = 7.6 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 155.39, 151.92, 150.21, 147.97, 140.77, 118.82, 116.59, 87.60, 74.05, 73.28, 70.51, 31.97, 30.33, 21.71, 13.73; [α]_D²⁵-24.76 (c 0.11, MeOH).

[0151] **실시예 11) (2R,3S,4S)-2-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)-테트라하이드로퓨란-3,4-디올의 제조**

[0152] 단계 1) 8-브로모-6-클로로-9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린-2-아민의 제조

- [0153] 6-클로로-9-((3aS,4R,6aS)-2,2-디메틸-테트라하이드로피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린-2-아민의 메탄올 (6 mL)/1 M 소듐 아세테이트 용액(50g, 0.16 mmol)에 브로민(0.016 mL, 0.32 mmol)을 상온에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합액을 포화 소듐 메타바이 설페이트 용액으로 희석하고 붉은 색이 사라질 때까지 교반하였다. 휘발성분을 증발시키고, 수득된 수 층을 EtOAc로 추출하였다. 함께 추출된 유기 층을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 증발시켜 탁한 노란색 형태를 얻었다. 이를 컬럼크로마토그래피(헥산 : EtOAc = 3 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다(34 mg, 54%)
- [0154] ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.10 (s, 1 H), 5.54 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 5.27-5.29 (m, 1H), 5.10 (br s, 2 H, NH₂), 4.20 (d, 2 H, *J* = 2.0 Hz), 1.58 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H);
- [0155] 단계 2) 6-클로로-8-(퓨린-2-일)-9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-9H-퓨린-2-아민의 제조
- [0156] 단계 1에서 제조된 화합물(27 mg, 0.069 mmol)을 THF(3.0 mL)에 용해시키고, (PPh₃)₂PdCl₂(9.7 mg, 0.014 mmol) 및 2-(트리부틸스틸릴)퓨린(0.024 mL, 0.076 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 : EtOAc = 2 : 1)로 정제하여 표제 화합물을 고체로 수득하였다.
- [0157] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 1.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 0.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 6.39 (s, 1 H), 5.63 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz), 5.32 (dd, 1H, *J* = 3.2, 6.0 Hz), 5.09 (br s, 2 H, NH₂), 4.20-4.28 (m, 2 H), 1.58 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H);
- [0158] 단계 3) 6-클로로-8-(퓨린-2-일)-9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-2-아이오도-9H-퓨린의 제조
- [0159] 상기 단계 2에서 제조된 화합물(13.3 mg, 0.035mmol), I₂(8.9 mg, 0.035 mmol), CH₂I₂(0.044 mL, 0.35 mmol) 및 CuI(7.3 mg, 0.035mmol)의 5 mL THF 혼합용액에 이소아밀니트라이트(0.014 mL, 0.105 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 45분간 환류시킨 후 최종적으로 상온으로 냉각하였다. 비용해 물질들은 필터로 제거한 후, 건조시켜 농축하였다. 아이오딘의 색이 사라질 때까지 헥산으로 세척한 후 Hexane : EtOAc = 3 : 1로 분리하는 방법으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다(12mg 71%).
- [0160] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 2.0 Hz), 7.45 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 4.0 Hz), 6.68 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 6.56 (s, 1 H), 5.60 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 5.39 (dd, 1H, *J* = 3.2, 6.0 Hz), 4.24-4.28 (m, 2 H), 1.60 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H);
- [0161] 단계 4) 8-(퓨린-2-일)-9-((3aS,4R,6aS)-테트라하이드로-2,2-디메틸피로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)-2-아이오도-9H-퓨린-6-아민의 제조
- [0162] 단계 3에서 제조된 화합물(74 mg, 0.15 mmol)의 메탄올릭 암모니아(5 mL)를 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 건조시켜 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc=1:1)로 표제 화합물을 수득하였다(43 mg, 61%).
- [0163] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1 H, *J* = 0.4, 3.6 Hz), 6.61 (dd, 1 H, *J* =

1.6, 3.6 Hz), 6.32 (s, 1 H), 6.23 (br s, 2 H, NH₂), 5.60 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 5.36 (dd, 1H, *J* = 2.0, 5.6 Hz), 4.21-4.27 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H);

[0164] 단계 5) 2-(6-아미노-8-퓨란-2-일-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일)-테트라하이드로-퓨란-3,4-디올의 제조

[0165] 단계 4에서 제조된 화합물(43 mg, 0.092 mmol)을 Et₃N(1.5 mL) 및 DMF(1.5 mL)에 용해시켰다. 상기 용액을 질소로 퍼징한 후, (PPh₃)₂PdCl₂(6.4 mg, 0.0092 mmol) 및 CuI(1.8 mg, 0.0092 mmol)를 첨가하였다. 1-헥신(0.026 mL, 0.23 mmol)을 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 셀라이트로 필터한 후, 잔류 물을 농축하였다. 농축물의 THF(3 mL) 용액에 1N 염산(3 mL)을 첨가하고, 하루 동안 상온에서 교반하였다. 1N NaOH으로 중화한 후, 감압하에 제거하였다. 상기 혼합물로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1)를 수행하여 표제 화합물을 흰색 고체로 수득하였다(64%).

[0166] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.69 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 2.0 Hz), 7.16 (dd, 1 H, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 6.62 (dd, 1 H, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 6.35 (s, 1 H), 5.69 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 5.57(br s, 2 H, NH₂), 5.46 (dd, 1H, *J* = 3.6, 6.0 Hz), 4.48(m, 2H), 4.29 (dd, 1 H, *J* = 3.6, 10.4 Hz) 4.22 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz), 2.46 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 1.62-1.69 (m, 2 H), 1.49-1.54 (m, 2 H), 0.97 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz);

[0167] **실시예 12) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조**

[0168] 단계 1) 3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-올의 제조

[0169] (3aS,4S,6aR)-2,2-디메틸-4,6a-디하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-올(2.07 g, 13.26 mmol)의 메틸렌 클로라이드 용액(28 mL)에 디에틸징크(26.52 mL, 26.52 mmol, 헥산의 1.0 M 용액)를 0℃에서 첨가한 후 30 분동안 교반하고, 디아이오도메탄(4.28 mL, 53.05 mmol)을 0℃에서 첨가한 후 1.5시간 동안 교반하였다. 아이스 배스를 제거하고 상기 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 차가운 암모니아 클로라이드 용액으로 퀀칭한 후, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 건조(MgSO₄), 필터 및 감압한 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 시럽으로 수득하였다(1.94 g 92.4%)

[0170] ¹H NMR (CDCl₃) δ0.59 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.43 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.84 (t, 1H); FAB-MS *m/z* 190.08 [M+Na]⁺.

[0171] 단계 2) 6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-9H-퓨린-2-일아민의 제조

[0172] 단계 1에서 제조된 화합물(301 mg, 1.9 mmol), PPh₃(1.5 g, 5.7 mmol), 및 2-아미노-6-클로로퓨린(1 g, 5.7 mmol)의 무수 THF 용액(14 mL)에 디에틸 아조디카르복실레이트(1 mL, 5.7 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 상기 반응 용액을 상온에서 3시간 동안 교반하고, 진공에서 농축한 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(343 mg, 56 %).

[0173] ¹H NMR (CDCl₃) δ0.96 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.27 (t, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.82 (s, 1H); FAB-MS *m/z* 322.11 [M+H]⁺.

- [0174] 단계 3) 6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-2-아이오도-9H-퓨린의 제조방법
- [0175] 단계 2에서 제조된 화합물(155 mg, 0.48 mmol), I₂(124 mg, 0.48 mmol), 디아이오도메탄(6.2 mL, 48 mmol) 및 CuI(93 mg, 0.48 mmol)의 THF 용액(15 mL)에 이소아밀니트라이트(0.2 mL, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40분 동안 환류시킨 후, 상온으로 냉각하였다. 비용해 물질들은 필터로 제거한 후, 건조시켜 농축하였다. 아이오딘의 색이 사라질 때까지 헥산으로 세척한 후 헥산/에틸 아세테이트 = 5/1로 분리하는 방법으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 80%의 수율로 수득하였다.
- [0176] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.32 (t, 1H), 8.06 (s, 1H); FAB-MS m/z 432.99 [M+H]⁺.
- [0177] 단계 4) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-2-아이오도-9H-퓨린-6-일아민의 제조
- [0178] 단계 3에서 제조된 화합물(291.5 mg, 0.67 mmol) 및 포화 메탄올릭 암모니아 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 5/1)로 불순물을 제거한 후, 메틸렌 클로라이드/메탄올 = 20/1로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(수율 48%).
- [0179] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.31 (t, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.72 (s, 1H); FAB-MS m/z 414.04 [M+H]⁺.
- [0180] 단계 5) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-시아클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-2-헥스-1-이닐-9H-퓨린-6-일아민의 제조
- [0181] 단계 4에서 제조된 화합물(69 mg, 0.17 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(12 mg, 0.017 mmol) 및 CuI(3.2 mg, 0.017 mmol)의 Et₃N(2 mL)/DMF(1.5 mL)의 혼합용매에 1-헥신(48 μL, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올 = 40/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(55 mg, 88%).
- [0182] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.65 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.45 (t, 2H), 4.61 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.33 (t, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.89 (s, 1H); FAB-MS m/z 368.21 [M+H]⁺.
- [0183] 단계 6) 4-(6-아미노-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일)-바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조
- [0184] 단계 5에서 제조된 화합물(56 mg, 0.15 mmol)의 THF 용액(2.5 mL)에 1N HCl (2.5 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후, NaOH로 중화하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올 = 40/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(83%).
- [0185] ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.76 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 1.35 (q, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.45 (t, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H); FAB-MS m/z 328.12

$[M+H]^+$.

[0186] 실시예 13) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(6-아미노-2-(헥스-1-에닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조

[0187] 단계 1) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-2-헥스-1-에닐-9H-퓨린-6-일아민의 제조

[0188] 실시예 12의 단계 4)에서 제조된 화합물(111 mg, 0.27 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(31 mg, 0.027 mmol) 및 Na_2CO_3 (86 mg, 0.81 mmol)의 DMF(20 mL)/ H_2O (2.5 mL) 혼합용액에 (E)-1-카테콜보라닐헥센(164 mg, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 비용해 물질들을 필터로 제거하고 건조시켜 농축한 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올 = 40/1)로 정제하여 표제 화합물(72 mg, 72%)을 수득하였다.

[0189] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.93 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (q, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.41 (t, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.76 (s, 1H); FAB-MS m/z 370.22 $[M+H]^+$.

[0190] 단계 2) 4-(6-아미노-2-헥스-1-에닐-퓨린-9-일)-바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조

[0191] 단계 1에서 제조된 화합물(177 mg, 0.48 mmol)의 THF 용액(5 mL)에 1N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후, NaOH로 중화하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올 = 40/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(수율 79%).

[0192] ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.76 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 1.31 (q, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.28 (q, 2H), 3.91 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.05 (m, 1), 8.14 (s, 1H); FAB-MS m/z 330.19 $[M+H]^+$.

[0193] 실시예 14) (1R,2R,3S,4R,5S,E)-4-(2-(헥스-1-에닐)-6-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조

[0194] 단계 1) 8-브로모-6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-9H-퓨린-2-일아민의 제조

[0195] 6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-9H-퓨린-2-일아민(200 mg, 0.62 mmol)의 CH_3CN 의 용액에 0℃에서 N-브로모석신이미드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 반응물을 $NaHCO_3$ 로 퀀칭한 후 에틸 아세테이트로 추출하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(129 mg, 50%).

[0196] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.91 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.46 (t, 1H); FAB-MS m/z 400.02 $[M+H]^+$.

[0197] 단계 2) 6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-시아클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-8-퓨린-2-일-9H-퓨린

-2-일 아민의 제조

- [0198] 단계 1에서 제조한 화합물(68 mg, 0.17 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)-Pd(II)(24 mg, 0.034 mmol)의 무수 테트라하이드로퓨란 용액(6 mL)에 2-(트리부틸스탄닐)퓨란(107 μ L, 0.34 mmol)을 압력 튜브로 첨가하고, 하룻밤 동안 60°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 증발시키고 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(56 mg, 85%).
- [0199] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.51 (t, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.68 (s, 1H); FAB-MS m/z 388.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0200] 단계 3) 6-클로로-9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-8-퓨란-2-일-2-아이오도-9H-퓨린의 제조
- [0201] 단계 2)의 화합물(50 mg, 0.13 mmol), I_2 (33 mg, 0.13 mmol), 이아이오도메탄(163 μ L, 1.3 mmol) 및 CuI(25 mg, 0.13 mmol)의 THF 용액(6 mL)에 아소아밀니트라이트(52 μ L, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류시킨 후, 상온으로 냉각시켰다. 비용해 물질들은 필터로 제거한 후, 건조시켜 농축하였다. 아이오딘의 색이 사라질 때까지 헥산으로 세척한 후 헥산/에틸 아세테이트 = 6/1로 분리하는 방법으로 실리카 겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 70%의 수율로 수득하였다.
- [0202] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.56 (t, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (s, 1H); FAB-MS m/z 499.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0203] 단계 4) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-8-퓨란-2-일-2,6-디-헥스-1-이닐-9H-퓨린의 제조
- [0204] 단계 3)에서 제조된 화합물(66 mg, 0.13 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(9 mg, 0.013 mmol) 및 CuI(2.5 mg, 0.013 mmol)의 Et_3N (2 mL)/DMF(1.5 mL) 혼합용매에, 1-헥신(37 μ L, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/메탄올 = 50/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(74%).
- [0205] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.94 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.62 (m, 6H), 2.13 (m, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 5.04 (d, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.65 (t, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.72 (s, 1H); FAB-MS m/z 499.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0206] 단계 5) 4-(8-퓨린-2-일-2,6-디-헥스-1-이닐-퓨린-9-일)-바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조
- [0207] 단계 4)에서 제조된 화합물(28 mg, 0.056 mmol)의 THF 용액(2.5 mL)에 1N HCl(2.5 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 1N NaOH로 중화한 후, 진공에서 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(80%).
- [0208] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.81 (m, 1H), 0.97 (m, 6H), 1.03 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.48 (t, 2H), 3.11 (s, 1H), 3.32 (t, 2H), 4.58 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.46

(s, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.72 (s, 1H); FAB-MS m/z 459.24 [M+H]⁺.

[0209] **실시예 15) (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(6-아미노-8-(퓨란-3-일)-2-(헥스-1-이닐)-9H-퓨린-9-일)-바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조**

[0210] 단계 1) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-8-퓨란-2-일-2-아이오도-9H-퓨린-6-일아민의 제조

[0211] 실시예 14의 단계 3)에서 제조된 화합물(45 mg, 0.09 mmol) 및 포화 메탄올릭 암모니아의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반하고 증발시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(40%).

[0212] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1. (s, 3H), 1.60 (m, 1H), (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.56 (t, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.69 (s, 1H); FAB-MS m/z 480.05 [M+H]⁺.

[0213] 단계 2) 9-(3,3-디메틸-헥사하이드로-2,4-디옥사-사이클로프로파[a]펜탈렌-5-일)-8-퓨란-2-일-2-헥스-1-이닐-9H-퓨린-6-일아민의 제조

[0214] 단계 1의 화합물(17 mg, 0.035 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드(2.5 mg, 0.035 mmol) 및 CuI(0.67 mg, 0.0035 mmol)의 Et₃N(1 mL)/DMF(0.5 mL) 혼합용매에 1-헥신(10 μL, 0.0035 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(20%).

[0215] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.65 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.47 (t, 2H), 5.05 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.65 (t, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.69 (s, 1H); FAB-MS m/z 434.22 [M+H]⁺.

[0216] 단계 3) 4-(6-아미노-8-퓨란-2-일-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일)-바이사이클로[3.1.0]헥산-2,3-디올의 제조

[0217] 단계 2에서 제조된 화합물(25 mg, 0.059 mmol)의 THF 용액(2.5 mL)에 1N HCl(2.5 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 1N NaOH로 중화한 후, 진공에서 농축하였다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(70%).

[0218] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80 (m, 1H), 0.94 (m, 3H), 1.00 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.85 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H); FAB-MS m/z 396.19 [M+H]⁺.

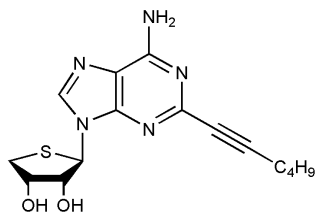
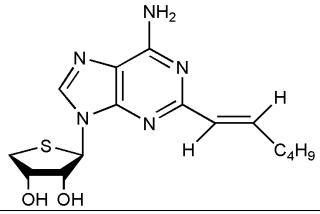
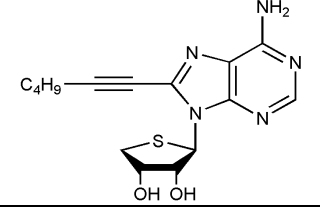
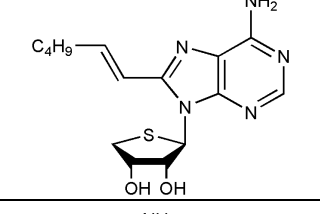
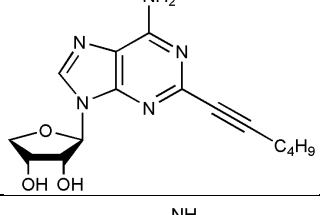
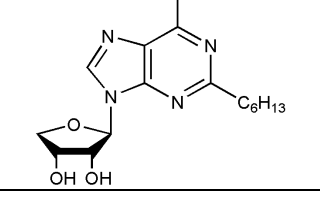
[0219] **실험예 1 : 결합 친화도 평가**

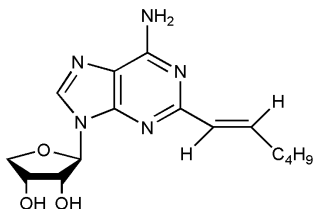
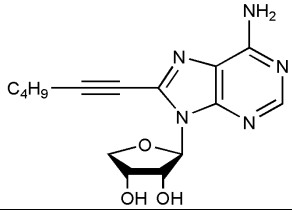
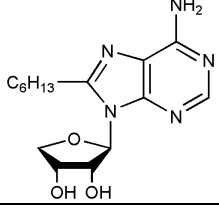
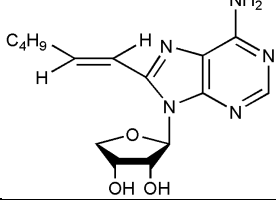
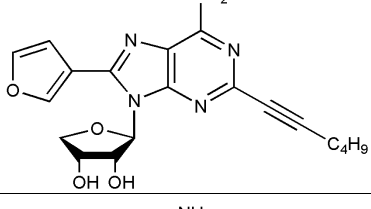
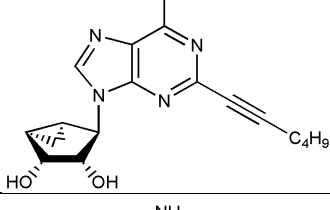
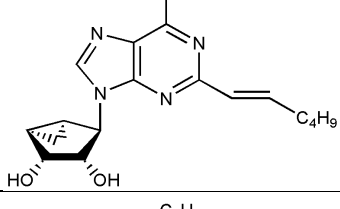
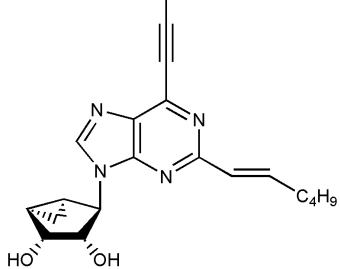
[0220] 상기 실시예 1 내지 10에서 제조된 화합물들의 인간 아데노신 수용체(hAR) 중의 A₁, A_{2A} 및 A₃ 아데노신 수용체들에 대한 결합 친화도(Binding affinity) 및 선택성을 평가하기 위하여 인간 A₁ 및 A₃ 아데노신 수용체의 안정된 발현을 나타내는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 인간 A_{2A} 아데노신 수용체의 안정된 발현을 나타내는 HEK-293 세포를 사용하여 수행하였다.

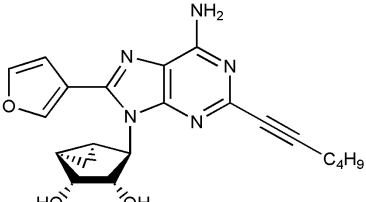
[0221] 상기 A₁, A_{2A} 및 A₃ 아데노신 수용체에 선택적으로 결합하는 표지 리간드인 1 nM [³H]CCPA, 10 nM [³H]CGS21680 또는 0.5 nM [¹²⁵I]IAB-MECA를 사용하였으며, 데이터는 평균±SEMs(n=3, 4)를 나타내며, 데이터 값의 퍼센트(%)는 10 μM에서 특이적 표지 리간드 결합의 % 억제를 나타내었다. 또한, 비특이적 결합은 비표지 리간드인 10 μM 5'-N-에틸카복사미도마데노신(5'-N-ethylcarboxamidoadenosine; NECA)를 사용하여 분석하였고, 특이적 결합은 전체 결합에서 비특이적 결합을 감산하여 산출하였으며, 얻어진 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

[0222]

실시예	구조	affinity		
		A ₁	A _{2A}	A ₃ (ki, nM)
		% Inhibitoin or Ki	% Inhibitoin or Ki	% Inhibitoin or Ki
1		38.9±9.9%	97.2±4.1%	11.8±1.3
2		16.2±8.4%	95.9±8.7%	13.2±0.8
3		49.3±4.9%	46.5±4.3%	20.0±4.0
4		3.7±2.9%	22.8±6.4%	259±10
5		63.5±6.9%	63.2±15	138±44
6		10.2±5.4%	2160±270	39.1±5.2%

7		$31.9 \pm 1.2\%$	178 ± 26	218 ± 79
8		$84.9 \pm 4.0\%$	$27.2 \pm 2.9\%$	31.7 ± 7.4
9		$18.1 \pm 5.0\%$	$5.8 \pm 4.6\%$	$24.7 \pm 2.1\%$
10		$76.5 \pm 4.2\%$	$27.3 \pm 6.3\%$	94.2 ± 30.0
11		$2.5 \pm 1.3\%$	$96.3 \pm 6.4\%$	11.3 ± 0.5
12		28.8%	97.8%	16.2 ± 6.7
13		33.8%	98.4%	31 ± 11
14		14.5%	65.4%	35.3 ± 1.2

15		11.4%	95.7%	15.4±2.8
----	---	-------	-------	----------

[0223] **실험예 2 : 아데노신 A₃ 수용체에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 실험**

[0224] 상기 실시예 1~4에서 제조된 화합물들의 인간 아데노신 수용체에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 실험을 알아보기 위하여 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 실시예 1 화합물 및 효능제(agonist)로 Cl-IB-MECA를 함께 처리하여 수행하였고, 얻어진 결과를 도 1(a)~(c)에 나타내었다.

[0225] 도 1(a)은 본 발명의 실시예 1의 CHO 세포에 대한 길항 효과 및 cAMP 억제 실험을 나타낸 것이고, 1(b)는 본 발명의 실시예 1~4의 Schild 분석에 따른 해리상수 K_b 값을 나타낸 것이며, 1(c)은 CGS21680과 비교하여 CHO에서 발현된 인간 A_{2A} 아데노신 수용체의 효능제로서 실시예 1의 활성을 나타낸 것이다.

[0226] 도 1(a)에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 1 화합물을 농도를 다르게 처리하여 CHO 세포에서 100% 순수 효능제인 Cl-IB-MECA의 효현 효과를 측정된 결과, 실시예 1에 대하여 농도 의존적으로 저해되는 것을 확인하였다. 이를 통해 실시예 1과 Cl-IB-MECA가 수용체의 동일한 결합 부위에 서로 경쟁적으로 작용하는 것을 확인할 수 있었다.

[0227] 또한, CHO 세포에서 인간 A₃ 아데노신 수용체를 매개로 하는 cAMP 억제 실험 결과, 실시예 1은 100% 순수 A₃ 아데노신 길항제라는 것을 확인할 수 있었다.

[0228] 도 1(b)에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 1~4을 Schild 분석에 따라 측정된 결과, 해리상수 K_b 값이 1.69 nM였고, 이를 통해 본 발명의 화합물이 인간 A₃ 아데노신 길항 효과를 갖는 것을 확인할 수 있었다.

[0229] 도 1(c)에 나타난 바와 같이, CHO 세포에서 발현된 인간 A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 cAMP 억제 실험 결과, 실시예 1은 A_{2A} 수용체의 선택적인 작용물질인 2-[p-(2-카르복시에틸)페닐-에틸아미노]-5'-N-에틸카복사미도아데노신(CGS21680)과 비교하여 효능제로서 작용하는 것을 확인하였다. 또한, CHO 세포에서 발현된 인간 A_{2A} 아데노신 수용체에서 EC₅₀ 값은 12 nM였고, EC₅₀ 값이 10 nM 이하에서는 약한 부분적 효능제로 작용하는 것을 확인할 수 있었다.

[0230] 이를 통해, 실시예 1은 인간 A_{2A} 아데노신 수용체로서 선택적 효능제임을 확인하였고, 인간 A₃ 아데노신 수용체에 대해 경쟁적 길항제로 작용하는 것을 확인할 수 있었다.

[0231] **실시예 3 : X-ray 결정학 구조**

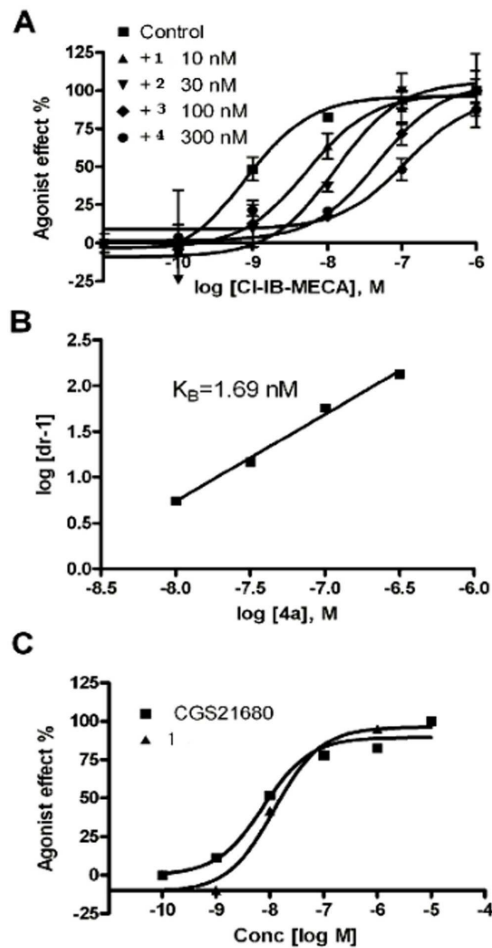
[0232] 상기 실시예 1~4의 인간 A_{2A} 아데노신 수용체에 대한 결합 모드를 알아보기 위하여 GOLD software를 사용하여 결합구조의 잔기의 유용성에 대해 X-ray 결정학 구조(PDB code: 3EML)를 분석하였고, 얻어진 결과를 도 2(a), (b)에 나타내었다.

[0233] 도 2(a), (b)는 인간 A_{2A} 아데노신 수용체 결정 구조에서 실시예 1 및 2의 예측된 결합 모드를 나타낸 것으로, 상호작용 잔기는 흰색에 위치한 탄소원자와 ball-and-stick의 Phe168을 제외하고 capped-stick으로 나타내었다. 또한, 상기 실시예 1 및 2의 리간드는 마젠타(magenta) 1a 및 퍼플(purple) 1b에서 탄소원자와 ball-and-stick으로 나타내었고, 수소결합은 노란 점선으로 나타냈으며, 리간드의 반데르 발스(vander Waals) 표면은 MOLCAD로 분석하여 수소결합에 의한 빨간색은 수소결합 주는(donating) 위치, 파란색은 수소결합 받는(accepting) 위치를 나타내었다.

[0234] 도 2(a), (b)에 나타난 바와 같이, 실시예 1 및 2의 결합 친화도는 나노몰랄(nanomolar) 범위에서 결합 부위에 잘 결합되어 있는 것을 확인하였고, 벌키하고 고정된 C2-치환된 잔기는 소수성 상호작용에 의해 세포 밖으로 향하고 있고, 아데닌(adenine)의 일부분은 Glu169 및 Asn253과 3개의 수소결합(H-bond)을 하고 있음을 확인하였다. 또한, 링은 Phe168과 파이-파이 스택킹(p-p stacking) 상호작용을 하고 있고, thio-sugar 링은 결합 구조의 안쪽에 깊게 위치하고 있으며, 3'-OH 그룹은 Ser277에 수소결합하고 있음을 확인할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

