



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0109941
(43) 공개일자 2013년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/34 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7031149
 (22) 출원일자(국제) 2011년05월30일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년11월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2011/062377
 (87) 국제공개번호 WO 2011/152351
 국제공개일자 2011년12월08일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2010-123727 2010년05월31일 일본(JP)

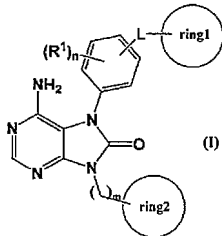
(71) 출원인
오노 야쿠히 고토 가부시카가이사
 일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쯤메1반5고
 (72) 발명자
야마모토 신고
 일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1 오노 야쿠히 고토 가부시카가이사 나이
요시자와 도시오
 일본 6188585 오사카후 미시마군 시마모토쵸 사쿠라이 3-1-1 오노 야쿠히 고토 가부시카가이사 나이
 (74) 대리인
송승필, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **푸리논 유도체**

(57) 요약

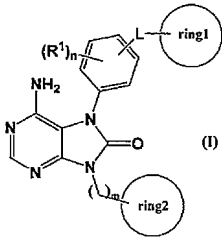
하기 화학식 (I)(식 중, 모든 기호는 명세서 기재와 같음)로 표시되는 화합물은, Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것에 덧붙여, 대사 안정성이 우수하고, 간독성 등을 회피할 수 있는 화합물이기 때문에, 안전한 B 세포나 비만세포가 관여하는 질환의 치료제가 될 수 있다.



특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그.



(상기 식에서, L은 (1) -O-, (2) -S-, (3) -SO-, (4) -SO₂-, (5) -NH-, (6) -C(O)-, (7) -CH₂O-, (8) -O-CH₂-, (9) -CH₂- 또는 (10) -CH(OH)-를 나타내고,

R¹은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) C1~4 할로알킬기, 또는 (5) C1~4 할로알콕시기를 나타내며,

ring1은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, (5) C1~4 할로알킬기 및 (6) C1~4 할로알콕시기로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 환형기를 나타내고, 단, ring1 상의 치환기가 2개 이상일 때, 이 치환기는 이들이 결합하는 ring1을 구성하는 원자와 함께 4~7원의 환형기를 형성하여도 좋으며,

ring2는 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 포화 헤테로환을 나타내고,

K는 (1) 결합수, (2) C1~4 알킬렌, (3) -C(O)-, (4) -C(O)-CH₂-, (5) -CH₂-C(O)-, (6) -C(O)O-, 또는 (7) -SO₂-를 나타내며(단, 좌측의 결합수가 ring2와 결합하는 것으로 함),

R²는 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, (1) C1~4 알킬, (2) C2~4 알케닐, 또는 (3) C2~4 알키닐기를 나타내고,

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, 또는 (2) OR⁹ 또는 CONR¹⁰R¹¹로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬기를 나타내며,

R³ 및 R⁴는 결합하는 질소 원자와 함께 옥소기 또는 수산기로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 형성하여도 좋고,

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, (2) C1~4 알킬기, 또는 (3) 페닐기를 나타내며,

R⁷은 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내고,

R⁸은 (1) 수소 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) 페닐기, 또는 (4) 벤조트리아졸릴기를 나타내고,

R⁹는 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내고,

n은 0~4의 정수를 나타내며,

m은 0~2의 정수를 나타내고,

n이 2 이상일 때, R¹은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋다.)

청구항 2

제1항에 있어서, R²가 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알킬닐기인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, ring1이 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, 및 (5) CF₃으로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, 벤젠, 시클로헥산 또는 피리딘환인 화합물.

청구항 4

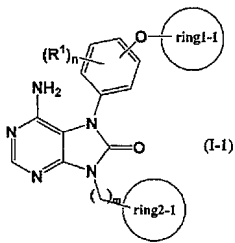
제1항에 있어서, ring2가 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환이 아세트디딘, 피롤리딘 또는 피페리딘환인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 (I-1)로 표시되는 화합물.



(상기 식에서, ring1-1은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, 및 (5) CF₃으로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, 벤젠, 시클로헥산 또는 피리딘환을 나타내고, ring2-1은 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)

청구항 7

제6항에 있어서, R²가 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알킬닐기인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, (1) 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (2) 6-아미노-9-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (3) 9-[(1-아크릴로일-4-피페리디닐)메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (4) 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (5) 6-아미노-9-((3S)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (6) 6-아미노-7-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-9-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (7) 6-아미노-9-[1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, 또는 (8) 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온인 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물.

청구항 9

제1항에 기재된 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그를 함유하여 이루어지는 의약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, Btk 저해제인 의약 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료제인 의약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, Btk 관련 질환이 알레르기성 질환, 자기면역질환, 염증성 질환, 혈전색전성 질환 또는 암인 의약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 암이 비호지킨 림프종인 의약 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, B 세포 활성화 저해제인 의약 조성물.

청구항 15

제1항에 기재된 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 특징으로 하는 Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 16

Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 제1항에 기재된 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그.

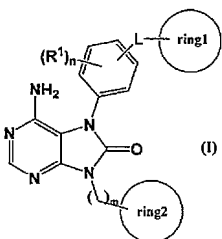
청구항 17

Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한 제1항에 기재된 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드체, 또는 이들의 프로드러그(이하, 본 발명 화합물이라 약기하는 경우가 있음)에 관한 것이다.



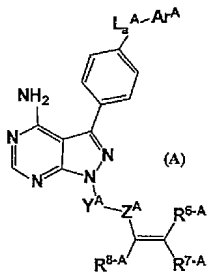
[0002]
 [0003] (상기 식에서, 모든 기호는 후기와 동일한 의미를 나타낸다.)

배경 기술

[0004] 브루튼형 티로신 키나아제(Bruton's tyrosine kinase; 이하, Btk라 약기함)는, 비수용체형 티로신 키나아제인 Tec 패밀리에 속하고, B 세포계 및 골수구계의 세포에 선택적으로 발현된다. Btk는 B 세포의 시그널 전달에 중요한 역할을 담당하고, B 세포의 생존, 분화, 증식 및 활성화 등에 기여하는 인자이다. B 세포 항원 수용체(B-cell antigen receptor; BCR)를 통한 B 세포의 시그널은, 광범위에 걸친 생물학적인 반응을 유도하고, 그 시그널 전달에 이상이 있는 경우에는, B 세포의 이상 활성화나 병원성 자기 항체의 형성 등이 야기된다. Btk는 이 BCR을 통한 B 세포에의 시그널 전달 경로의 일부를 담당하고 있다고 생각되고 있다. 그 때문에, 인간 Btk 유전자의 결손에 의해 B 세포의 이상 분화가 유도되며, 면역 글로불린의 생성이 현저히 저하되기 때문에, X 연쇄성 무감마글로불린혈증(XLA)이 발증하는 것이 알려져 있다(비특허문헌 1 참조). 이 질환의 증상으로는, 말초혈에 있어서 B 세포가 현저히 감소하는 것이나, 세균감염에 대한 감수성이 증가하는 것 등을 들 수 있다. 또한, Btk는 비만세포의 활성화나 혈소판의 생리 기능에 관여하는 것도 알려져 있다. 그 때문에, Btk 저해 활성을 갖는 화합물은, B 세포나 비만세포가 관여하는 질환, 예컨대, 알레르기성 질환, 자기면역질환, 염증성 질환, 혈전색전성 질환, 암 등의 치료에 유용하다(비특허문헌 2 참조).

[0005] 그런데, 본 발명 화합물의 선행 기술로서, 이하의 화합물이 알려져 있다.

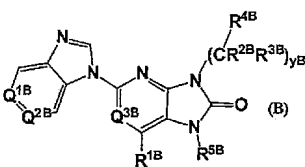
[0006] Btk 저해 활성을 갖는 화합물로서, 하기 화학식 (A)로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허문헌 1, 2 및 3 참조).



[0007]

[0008] [상기 식에서, L_a^A 는 CH_2 , O, NH 또는 S를 나타내고,; Ar^A 는 치환 또는 무치환의 아릴, 또는 치환 또는 무치환의 헤테로아릴을 나타내며,; Y^A 는 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 임의의 치환기를 나타내고,; Z^A 는 CO, OCO, NHCO, CS를 나타내며,; R^{7-A} 및 R^{8-A} 는 독립적으로 H, 무치환의 C1-C4 알킬, 치환된 C1-C4 알킬, 무치환의 C1-C4 헤테로알킬, 치환된 C1-C4 헤테로알킬, 무치환의 C3-C6 시클로알킬, 치환된 C3-C6 시클로알킬, 무치환의 C2-C6 헤테로시클로알킬 및 치환된 C2-C6 헤테로시클로알킬을 나타내고,; 또는 R^{7-A} 및 R^{8-A} 는 함께 결합수(結合手)를 형성하며,; R^{6-A} 는 H, 치환 또는 무치환의 C1-C4 알킬, 치환 또는 무치환의 C1-C4 헤테로알킬, C1-C6 알콕시알킬, C1-C8 알킬아미노알킬, 치환 또는 무치환의 C3-C6 시클로알킬, 치환 또는 무치환의 아릴을 나타낸다(단, 각 기의 정의는 발췌하였음).]

[0009] 한편, 푸린은 골격을 갖는 화합물로는 예컨대 하기 화학식 (B)로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허문헌 4 참조).

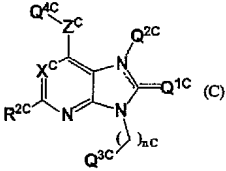


[0010]

[0011] [상기 식에서, Q^{1B} 및 Q^{2B} 는 독립적으로 CX^{1B} , CX^{2B} 및 질소로부터 선택되고; Q^{3B} 는 N 또는 CH를 나타내며,; X^{1B} 및

X^{2B} 는 독립적으로 수소, (C1-C6)알킬, 시아노 및 할로 등으로 이루어진 그룹에서 선택되고,; R^{1B} 는 수소 및 (C1-C6)알킬로 이루어진 그룹에서 선택되며; yB 는 0 또는 1~3의 정수를 나타내고,; R^{2B} 및 R^{3B} 는 독립적으로 수소 및 (C1-C6)알킬로부터 선택되며,; R^{4B} 는 알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 등으로 이루어진 그룹에서 선택되고,; R^{5B} 는 알킬, 헤테로시클릴 및 치환된 헤테로시클릴로 이루어진 그룹에서 선택된다(단, 각 기의 정의는 발췌하였음).]

[0012] 또한, 하기 화학식 (C)로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허문헌 5 참조).

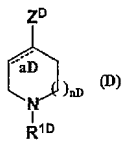


[0013]

[0014] [상기 식에서, X^C 는 질소 및 CR^{8C} 로 이루어진 군에서 선택되고, R^{8C} 는 수소, 할로겐 및 치환 또는 무치환의 알킬 등으로 이루어진 군에서 선택되며,; Q^{1C} 는 O, S 등으로 이루어진 군에서 선택되고, Z^C 는 산소, 황 및 NY^{5C} 로 이루어진 군에서 선택되며, Y^{5C} 는 수소 및 치환 또는 무치환의 알킬 등으로 이루어진 군에서 선택되며,; Q^{2C} , Q^{3C} 및 Q^{4C} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 무치환의 알킬 및 치환 또는 무치환의 아릴 등으로 이루어진 군에서 선택되고,; R^{2C} 는 수소 및 치환 또는 무치환의 알킬로 이루어진 군에서 선택되며,; nC 는 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타낸다(단, 각 기의 정의는 발췌하였음).]

[0015] 또한, 특허문헌 6에는 푸리는 골격을 갖는 화합물이, 화학식 20으로서 개시되어 있다(단락 0028 참조).

[0016] 또한, 하기 화학식 (D)로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허문헌 7 참조).



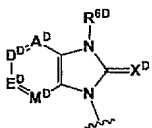
[0017]

[0018] (상기 식에서, R^{1D} 는 수소, 치환 또는 무치환의 알킬 및



[0019]

[0020] 등에서 선택되는 기를 나타내고,; R^{2D} 는 치환 또는 무치환의 알킬, 치환 또는 무치환의 알케닐 및 치환 또는 무치환의 알킬닐기 등을 나타내며,; Y^D 는 O, C-NO₂ 및 S에서 선택되는 기를 나타내고,; Z^D 는,



[0021]

[0022] 등으로부터 선택되는 기를 나타내며,; 여기서, A^D , D^D , E^D 및 M^D 는 각각 독립적으로 CR^{12D} , N 및 N-옥사이드를 나

타내고, ; R^{12D}는 수소, 할로젠, 아미노, 히드록시 및 시아노 등에서 선택되는 기를 나타내며, ; X^D는 O, C-NO₂ 및 S 등에서 선택되는 기를 나타내고, ; R^{6D}는 치환 또는 무치환의 시클로알킬, 치환 또는 무치환의 헤테로알킬 및 치환 또는 무치환의 아릴 등으로부터 선택되는 기를 나타내며, ; 파선으로 나타낸 기호 aD는 단결합 또는 이중결합 중 어느 하나를 나타내고, ; nD는 0, 1 및 2에서 선택되는 정수를 나타낸다.)

[0023] 본 발명 화합물은, Btk 선택적인 저해 작용을 갖는 것에 덧붙여 대사 안정성이 우수하고, CYP 저해 작용이나 간독성 등의 부작용을 회피할 수 있는 화합물이지만, 어느 선행기술 문헌에도 이러한 특징에 관한 기재도 시사도 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0024] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 일본 특허 공표 제2010-504324호 공보
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 국제 공개 제2008/121742호 팜플렛
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 국제 공개 제2010/009342호 팜플렛
- (특허문헌 0004) 특허문헌 4 : 국제 공개 제2008/060301호 팜플렛
- (특허문헌 0005) 특허문헌 5 : 국제 공개 제2007/142755호 팜플렛
- (특허문헌 0006) 특허문헌 6 : 일본 특허 공표 제2003-509427호 공보
- (특허문헌 0007) 특허문헌 7 : 국제 공개 제2003/037890호 팜플렛

비특허문헌

- [0025] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1 : 네이처(Nature), 제361권, 226-233페이지, 1993년
- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2 : 안티 캔서 에이전트 인 메디시날 케미스트리(Anticancer Agents in Medicinal Chemistry), 제7권, 제6호, 624-632페이지, 2007년

발명의 내용

해결하려는 과제

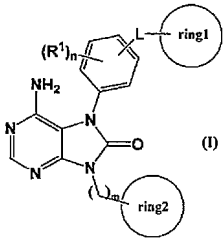
[0026] 본 발명의 과제는, 안전성이 우수한 B 세포나 비만세포가 관여하는 질환의 치료제를 제공하기 위해, Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것에 덧붙여, 대사 안정성이 우수하고, 간독성 등을 회피할 수 있는 화합물을 개발하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 Btk 선택적 저해 활성을 갖는 화합물을 발견하기 위해 예의 검토한 결과, 본 발명 화합물을 발견하였다. 또한, 이들 화합물은, 대사 안정성이 우수하고, 간독성 등을 회피할 수 있는 화합물인 것도 발견하여 본 발명을 완성시켰다.

[0028] 즉, 본 발명은,

[0029] [1] 하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그,



[0030]

[0031] (상기 식에서, L은 (1) -O-, (2) -S-, (3) -SO-, (4) -SO₂-, (5) -NH-, (6) -C(O)-, (7) -CH₂-O-, (8) -O-CH₂-, (9) -CH₂- 또는 (10) -CH(OH)-를 나타내고,

[0032] R¹은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) C1~4 할로알킬기, 또는 (5) C1~4 할로알콕시기를 나타내며,

[0033] ring1은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, (5) C1~4 할로알킬기 및 (6) C1~4 할로알콕시기로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 환형기를 나타내고, 단, ring1 상의 치환기가 2개 이상일 때, 이 치환기는 이들이 결합하는 ring1을 구성하는 원자와 함께 4~7원의 환형기를 형성하여도 좋으며,

[0034] ring2는 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 포화 헤테로환을 나타내고,

[0035] K는 (1) 결합수, (2) C1~4 알킬렌, (3) -C(O)-, (4) -C(O)-CH₂-, (5) -CH₂-C(O)-, (6) -C(O)O- 또는 (7) -SO₂-를 나타내며(단, 좌측의 결합수가 ring2와 결합하는 것으로 함),

[0036] R²는 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, (1) C1~4 알킬, (2) C2~4 알케닐, 또는 (3) C2~4 알키닐기를 나타내고,

[0037] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, 또는 (2) OR⁹ 또는 CONR¹⁰R¹¹로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬기를 나타내며,

[0038] R³ 및 R⁴는 결합하는 질소 원자와 함께 옥소기 또는 수산기로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 형성하여도 좋고,

[0039] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, (2) C1~4 알킬기, 또는 (3) 페닐기를 나타내며,

[0040] R⁷은 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내고,

[0041] R⁸은 (1) 수소 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) 페닐기, 또는 (4) 벤조트리아졸릴기를 나타내고,

[0042] R⁹은 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내며,

[0043] R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 (1) 수소 원자, 또는 (2) C1~4 알킬기를 나타내고,

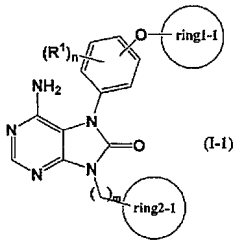
[0044] n은 0~4의 정수를 나타내며,

[0045] m은 0~2의 정수를 나타내고,

[0046] n이 2 이상일 때, R¹은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋다.)

[0047] [2] R²가 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알키닐기인 상기 [1]에 기재한 화합물,

- [0048] [3] ring1이 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, 및 (5) CF₃으로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, 벤젠, 시클로헥산 또는 피리딘환인 상기 [1]에 기재한 화합물,
- [0049] [4] ring2가 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환인 상기 [1]에 기재한 화합물,
- [0050] [5] 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환이 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘환인 상기 [4]에 기재한 화합물,
- [0051] [6] 하기 화학식 (I-1)로 표시되는 상기 [1]에 기재한 화합물,



- [0052]
- [0053] (상기 식에서, ring1-1은 (1) 할로겐 원자, (2) C1~4 알킬기, (3) C1~4 알콕시기, (4) 니트릴, 및 (5) CF₃으로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, 벤젠, 시클로헥산 또는 피리딘환을 나타내고, ring2-1은 1~3개의 -K-R²로 치환되어 있어도 좋은 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)
- [0054] [7] R²가 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은, C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알킬닐기인 상기 [6]에 기재한 화합물,
- [0055] [8] (1) 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (2) 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (3) 9-[(1-아크릴로일-4-피페리디닐)메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (4) 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (5) 6-아미노-9-[(3S)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (6) 6-아미노-7-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-9-[(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, (7) 6-아미노-9-[1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온, 또는 (8) 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온인 상기 [1]에 기재한 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물,
- [0056] [9] 상기 [1]에 기재한 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그를 함유하여 이루어지는 의약 조성물,
- [0057] [10] Btk 저해제인 상기 [9]에 기재한 의약 조성물,
- [0058] [11] Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료제인 상기 [9]에 기재한 의약 조성물,
- [0059] [12] Btk 관련 질환이 알레르기성 질환, 자기면역질환, 염증성 질환, 혈전색전성 질환 또는 암인 상기 [11]에 기재한 의약 조성물,
- [0060] [13] 암이 비호지킨 림프종인 상기 [12]에 기재한 의약 조성물,
- [0061] [14] B 세포 활성화 저해제인 상기 [9]에 기재한 의약 조성물,
- [0062] [15] 상기 [1]에 기재한 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그의 유효량을 포유동물에게 투여하는 것을 특징으로 하는 Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료 방법,

- [0063] [16] Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 [1]에 기재한 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그, 및
- [0064] [17] Btk 관련 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한 상기 [1]에 기재한 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성체 또는 이들의 혼합물, 이의 염, 이의 용매화물, 이의 N-옥사이드, 또는 이들의 프로드러그의 용도 등에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0065] 본 발명 화합물은, Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것에 덧붙여, 대사 안정성이 우수하고, 간독성 등을 회피할 수 있는 화합물이기 때문에, 안전성이 우수한, 비호지킨 림프종 등의 B 세포나 비만세포가 관여하는 질환의 치료제로서 유용하다.

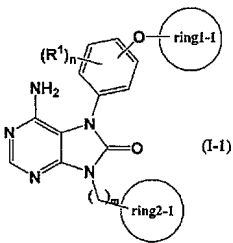
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0066] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0067] 본 발명에 있어서, 「Btk 선택적 저해 활성을 갖는다」란, Btk 이외의 티로신 키나아제, 특히 Lck(Lymphocyte specific protein tyrosine kinase), Fyn(Protein-tyrosine kinase fyn), LynA(v-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog isoform A)에 대하여 Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것을 의미한다. 이 특성에 의해, 다른 티로신 키나아제를 저해함으로써 야기되는 예기치 않은 부작용을 회피할 수 있다. 예컨대, Lck 결손 마우스에서는, 망막 이상이 발현하는 것이 알려져 있기[온코진(oncogene), 제16권, 2351-2356페이지, 1998년] 때문에, Lck를 저해하면 눈에 대한 부작용이 야기될 가능성이 있다.
- [0068] 본 발명에 있어서, 할로젠 원자란, 불소, 염소, 브롬, 요오드를 의미한다.
- [0069] 본 발명에 있어서, C1~4 알킬기란, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸 등의 직쇄형 또는 분지쇄형의 C1~4 알킬기를 의미한다.
- [0070] 본 발명에 있어서, C1~4 알킬렌기란, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 및 이들의 이성체 등을 의미한다.
- [0071] 본 발명에 있어서, C1~4 알콕시기란, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부틸옥시, tert-부톡시 등의 직쇄형 또는 분지쇄형의 C1~4 알콕시기를 의미한다.
- [0072] 본 발명에 있어서, C2~4 알케닐기란, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1,3-부타디에닐 등의 직쇄형 또는 분지쇄형의 C2~4 알케닐기를 의미한다.
- [0073] 본 발명에 있어서, C2~4 알킬닐기란, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1,3-부타디에닐 등의 직쇄형 또는 분지쇄형의 C2~4 알킬닐기를 의미한다.
- [0074] 본 발명에 있어서, C1~4 할로알킬기란, C1~4 알킬기가 1 또는 2 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되어 이루어지는 기를 의미하고, 예컨대, 플루오로메틸기, 클로로메틸기, 브로모메틸기, 요오드메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 1-플루오로에틸기, 2-플루오로에틸기, 2-클로로에틸기, 펜타플루오로에틸기, 1-플루오로프로필기, 2-클로로프로필기, 3-플루오로프로필기, 3-클로로프로필기, 4,4,4-트리플루오로부틸기, 4-브로모부틸기 등을 들 수 있다.
- [0075] 본 발명에 있어서, C1~4 할로알콕시기란, C1~4 알콕시기가 1 또는 2 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되어 이루어지는 기를 의미하고, 예컨대, 트리플루오로메톡시기, 트리클로로메톡시기, 클로로메톡시기, 브로모메톡시기, 플루오로메톡시기, 요오드메톡시기, 디플루오로메톡시기, 디브로모메톡시기, 2-클로로에톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기, 2,2,2-트리클로로에톡시기, 3-브로모프로폭시기, 3-클로로프로폭시기, 2,3-디클로로프로폭시기, 1-플루오로부톡시기, 4-플루오로부톡시기, 1-클로로부톡시기 등을 들 수 있다.
- [0076] 본 발명에 있어서, 4~7원의 환형기란, C4~7의 탄소환 또는 4~7원의 헤테로환을 의미한다.
- [0077] 본 발명에 있어서, C4~7의 탄소환이란, C4~7의 단환식의 지방족 또는 방향족의 탄소환을 의미한다. 지방족의 경우는, 그 일부 또는 전부가 포화되어 있어도 좋다. 예컨대, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로헵텐, 시클로헵센, 시클로헵텐, 시클로부타디엔, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 시클로헵타디엔, 벤젠 등을 들 수 있다.

- [0078] 본 발명에 있어서, C5~6의 탄소환이란, C5~6의 단환식의 지방족 또는 방향족의 탄소환을 의미한다. 지방족의 경우는, 그 일부 또는 전부가 포화되어 있어도 좋다. 예컨대, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 벤젠 등을 들 수 있다.
- [0079] 본 발명에 있어서, 4~7원의 헤테로환이란, 4~7원의 불포화 헤테로환 또는 4~7원의 포화 헤테로환을 의미한다.
- [0080] 본 발명에 있어서, 4~7원의 불포화 헤테로환이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1~5개의 헤테로 원자를 포함하는 불포화의 4~7원의 단환 헤테로환을 의미하고, 예컨대, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 아제핀, 디아제핀, 푸란, 피란, 옥세핀, 티오펜, 티오피란, 티에핀, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 푸라잔, 옥사디아졸, 옥사진, 옥사디아진, 옥사제핀, 옥사디아제핀, 티아디아졸, 티아진, 티아디아진, 티아제핀, 티아디아제핀 등을 들 수 있다.
- [0081] 본 발명에 있어서, 4~7원의 포화 헤테로환이란, 산소 원자, 질소 원자 및 황 원자로부터 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 헤테로 원자를 포함하는, 일부 또는 전부 포화된 4~7원의 단환 헤테로환을 의미하고, 예컨대, 아제티딘, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸린, 테트라졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 피페리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 피페라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 퍼히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 퍼히드로피리다진, 디히드로아제핀, 테트라히드로아제핀, 퍼히드로아제핀, 디히드로디아제핀, 테트라히드로디아제핀, 퍼히드로디아제핀, 옥세탄, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 디히드로옥세핀, 테트라히드로옥세핀, 퍼히드로옥세핀, 티에탄, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오피란, 테트라히드로티오피란, 디히드로티에핀, 테트라히드로티에핀, 퍼히드로티에핀, 디히드로옥사졸, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 디히드로이소옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 디히드로티아졸, 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 디히드로이소티아졸, 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 디히드로푸라잔, 테트라히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 디히드로옥사진, 테트라히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 테트라히드로옥사디아진, 디히드로옥사제핀, 테트라히드로옥사제핀, 퍼히드로옥사제핀, 디히드로옥사디아제핀, 테트라히드로옥사디아제핀, 퍼히드로옥사디아제핀, 디히드로티아디아졸, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 디히드로티아진, 테트라히드로티아진, 디히드로티아디아진, 테트라히드로티아디아진, 디히드로티아제핀, 테트라히드로티아제핀, 퍼히드로티아제핀, 디히드로티아디아제핀, 테트라히드로티아디아제핀, 퍼히드로티아디아제핀, 모르폴린, 티오모르폴린, 옥사티안, 디옥솔란, 디옥산, 디티오란, 디티안 등을 들 수 있다.
- [0082] 본 발명에 있어서, 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환이란, 4~7원의 포화 헤테로환 중, 반드시 1개 이상의 질소 원자를 포함하는 것을 말한다. 예컨대, 아제티딘, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸린, 테트라졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 피페리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 피페라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 퍼히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 퍼히드로피리다진, 디히드로아제핀, 테트라히드로아제핀, 퍼히드로아제핀, 디히드로디아제핀, 테트라히드로디아제핀, 퍼히드로디아제핀, 디히드로옥사졸, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 디히드로이소옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 디히드로티아졸, 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 디히드로이소티아졸, 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 디히드로푸라잔, 테트라히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 디히드로옥사진, 테트라히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 테트라히드로옥사디아진, 디히드로옥사제핀, 테트라히드로옥사제핀, 퍼히드로옥사제핀, 디히드로옥사디아제핀, 테트라히드로옥사디아제핀, 퍼히드로옥사디아제핀, 디히드로티아디아졸, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 디히드로티아진, 테트라히드로티아진, 디히드로티아디아진, 테트라히드로티아디아진, 디히드로티아제핀, 테트라히드로티아제핀, 퍼히드로티아제핀, 디히드로티아디아제핀, 테트라히드로티아디아제핀, 퍼히드로티아디아제핀, 모르폴린, 티오모르폴린 등을 들 수 있다.
- [0083] 본 발명에 있어서, 4~6원의 질소 함유 포화 헤테로환으로는 예컨대 아제티딘, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸린, 테트라졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 피페리딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 피페라진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 퍼히드로피리미딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 퍼히드로피리다진, 디히드로옥사졸, 테트라히드로옥사졸(옥사졸리딘), 디히드로이소옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸(이소옥사졸리딘), 디히드로티아졸, 테트라히드로티아졸(티아졸리딘), 디히드로이소티아졸, 테트라히드로이소티아졸(이소티아졸리딘), 디히드로푸라잔, 테트라히드로푸라잔, 디히드로옥사디아졸, 테트라히드로옥사디아졸(옥사디아졸리딘), 디히드로옥사진,

테트라히드로옥사진, 디히드로옥사디아진, 테트라히드로옥사디아진, 디히드로티아디아졸, 테트라히드로티아디아졸(티아디아졸리딘), 디히드로티아진, 테트라히드로티아진, 디히드로티아디아진, 테트라히드로티아디아진, 모르폴린, 티오모르폴린 등을 들 수 있다.

- [0084] 본 발명에 있어서, L로는 -O-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -NH-, -C(O)-, -CH₂- 또는 -CH(OH)-가 바람직하다.
- [0085] 본 발명에 있어서, R¹로는 할로겐 원자 또는 C1~4 알콕시기가 바람직하다.
- [0086] 본 발명에 있어서, ring1에 있어서의 4~7원의 환형기로는 C5~6의 탄소환 또는 4~7원의 불포화 헤테로환이 바람직하고, 벤젠, 시클로헥산 또는 피리딘환이 보다 바람직하다.
- [0087] 본 발명에 있어서, ring2에 있어서의 4~7원의 포화 헤테로환으로는 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환이 바람직하고, 4~6원의 질소 함유 포화 헤테로환이 보다 바람직하며, 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘환이 더욱 바람직하고, 아제티딘 또는 피롤리딘환이 특히 바람직하다.
- [0088] 본 발명에 있어서, K로는 결합수 또는 -C(O)-가 바람직하다.
- [0089] 본 발명에 있어서, R²로는 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알킬닐기가 바람직하다.
- [0090] 본 발명에 있어서, m으로는 0 또는 1이 바람직하고, 0이 보다 바람직하다.
- [0091] 본 발명에 있어서, L, R¹, ring1, ring2, K, R² 및 m에서 선택되는 상기에 열거한 바람직한 기를 각각 임의로 조합하는 것도 바람직하다.
- [0092] 본 발명에 있어서, 화학식 (I) 중, 하기 화학식 (I-1)로 표시되는 화합물이 바람직하다.





- [0093]
- [0094] 상기 식에서, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.
- [0095] 화학식 (I-1)에 있어서, R¹로는 할로겐 원자 또는 C1~4 알콕시기가 바람직하다.
- [0096] 화학식 (I-1)에 있어서, ring1-1로는 벤젠환이 바람직하다.
- [0097] 화학식 (I-1)에 있어서, ring2-1에 있어서의 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환으로는 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘환이 바람직하고, 아제티딘 또는 피롤리딘환이 보다 바람직하다.
- [0098] 화학식 (I-1)에 있어서, ring2-1 상의 치환기인 -K-R²-로는 K가 결합수 또는 -C(O)-가 바람직하고, R²가 (1) NR³R⁴, (2) 할로겐 원자, (3) CONR⁵R⁶, (4) CO₂R⁷ 및 (5) OR⁸로 이루어진 군에서 각각 독립적으로 선택되는 1~5개의 치환기로 치환되어 있어도 좋은 C2~4 알케닐기 또는 C2~4 알킬닐기가 바람직하다.
- [0099] 화학식 (I-1)에 있어서, m으로는 0 또는 1이 바람직하고, 0이 보다 바람직하다.
- [0100] 화학식 (I-1)에 있어서, 상기에 열거한 바람직한 기를 각각 임의로 조합하는 것도 바람직하다.
- [0101] [이성체]
- [0102] 본 발명에 있어서는, 특별히 지시하지 않는 한 이성체는 이것을 전부 포함한다. 예컨대, 알킬기에는 직쇄인 것 및 분지쇄인 것이 포함된다. 또한, 이중결합, 고리, 축환화에 있어서의 기하 이성체(E체, Z체, 시스체, 트랜스체), 비대칭 탄소 원자의 존재 등에 의한 광학 이성체(R, S체, α, β 배치, 에난시오머, 다이아스테레오머), 선


광성을 갖는 광학 활성체(D, L, d, l체), 크로마토그래프 분리에 의한 극성체(고극성체, 저극성체), 평형 화합물, 회전 이성체, 이들의 임의의 비율의 혼합물, 라세미 혼합물은, 전부 본 발명에 더 포함된다. 또한, 본 발명에 있어서는, 호변 이성체에 의한 이성체도 전부 포함한다.

[0103] 또한, 본 발명에 있어서의 광학 이성체는 100% 순수한 것뿐만 아니라, 50% 미만의 기타 광학 이성체가 포함되어 있어도 좋다.

[0104] 본 발명에 있어서는, 특별히 언급하지 않는 한, 당업자에게 있어서 명백한 바와 같이 기호

[0105]  는 지면의 반대쪽(즉, α 배치)에 결합되어 있는 것을 나타내고,

[0107]  는 지면의 앞쪽(즉 β 배치)에 결합되어 있는 것을 나타내며,

[0109]  는 α 배치, β 배치 또는 이들의 임의의 비율의 혼합물인 것을 나타낸다.

[0111] 화학식 (I)로 표시되는 화합물은, 공지된 방법에 의해 상응하는 염으로 변환된다. 염은 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 염으로는 알칼리 금속(칼륨, 나트륨 등)의 염, 알칼리 토류 금속(칼슘, 마그네슘 등)의 염, 암모늄 염, 약학적으로 허용되는 유기 아민(테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로펜틸아민, 벤질아민, 페네틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 리신, 아르기닌, N-메틸-D-글루카민 등)의 염, 산부가물염(무기산염(염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 인산염, 질산염 등), 유기산염(아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 유산염, 타르타르산염, 옥살산염, 푸마르산염, 말레산염, 안식향산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염, 글루콘산염 등) 등을 들 수 있다.

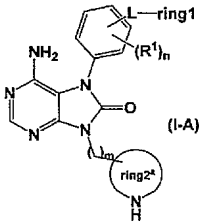
[0112] 화학식 (I)로 표시되는 화합물 및 이의 염은 용매화물로 변환할 수도 있다. 용매화물은 저독성이면서 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 용매화물로는 예컨대 물, 알코올계의 용매(예컨대, 에탄올 등)와의 용매화물을 들 수 있다.

[0113] 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는, 생체 내에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 화학식 (I)로 표시되는 화합물로 변환하는 화합물을 말한다. 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그로는 화학식 (I)로 표시되는 화합물이 수산기를 갖는 경우, 이 수산기가 아실화, 알킬화, 인산화, 붕산화된 화합물(예컨대, 본 발명 화합물의 수산기가 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화, 디메틸아미노메틸카르보닐화된 화합물 등); 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 카르복실기가 에스테르화, 아미드화된 화합물(예, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 카르복실기가 에틸에스테르화, 이소프로필에스테르화, 페닐에스테르화, 카르복시메틸에스테르화, 디메틸아미노메틸에스테르화, 피발로일옥시메틸에스테르화, 에톡시카르보닐옥시에틸에스테르화, 프탈리딜에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥소렌-4-일)메틸에스테르화, 시클로헥실옥시카르보닐에틸에스테르화, 메틸아미드화된 화합물 등); 등을 들 수 있다. 이들 화합물은 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다. 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는 수화물 및 비수화물 중 어느 것이어도 좋다. 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는, 히로카와 쇼텐 1990년 간행 「의약품의 개발」 제7권 「분자설계」 163~198페이지에 기재되어 있는 바와 같은 생리적 조건에 의해 화학식 (I)로 표시되는 화합물로 변화하는 것이어도 좋다. 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물은 동위원소(예컨대, ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, ¹²⁵I 등) 등으로 표지되어 있어도 좋다.

[0114] [본 발명 화합물의 제조 방법]

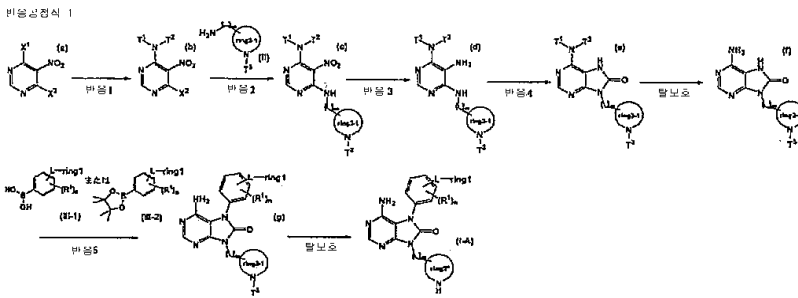
[0115] 본 발명 화합물은, 공지 방법, 예컨대, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)에 기재된 방법 또는 실시에에 나타낸 방법 등을 적절하게 개량하여, 조합하여 이용함으로써 제조할 수 있다.

[0116] 화학식 (I) 중, ring2가 무치환의 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환인 화합물, 즉, 하기 화학식 (I-A)로 표시되는 화합물은, 하기에서 나타내는 반응 공정식 1에 의해 제조할 수 있다.



[0117]

[0118] (상기 식에서, ring2^a는 무치환의 4~7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)



[0119]

[0120] (상기 식에서, T¹ 및 T²는 각각 독립적으로 아미노기의 보호기(예컨대, 벤질(Bn)기, 4-메톡시벤질기, 3,4-디메톡시벤질기 등)를 나타내고, X¹ 및 X²는 각각 독립적으로 할로젠 원자를 나타내며, ring2-1은 T³으로 표시되는 보호기(예컨대, tert-부톡시카르보닐(Boc)기, 벤질옥시카르보닐(Cbz)기 등)에 의해 보호된 ring2^a를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0121] 반응 공정식 1 중, 반응 1은 공지이며, 화학식 (a)로 표시되는 화합물과, 보호된 아민 유도체, 즉 T¹T²-NH(식 중, T¹ 및 T²는 상기와 동일한 의미를 나타냄)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리돈 등) 중, 염기(예컨대, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하, -20℃~실온의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0122] 반응 공정식 1 중, 반응 2는 공지이며, 화학식 (b)로 표시되는 화합물과, 화학식 (II)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 디옥산, 아세트니트릴, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리돈 등) 중, 염기(예컨대, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하, -20℃~70℃의 온도에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0123] 반응 공정식 1 중, 반응 3은 공지이며, 화학식 (c)로 표시되는 화합물을 이용하여, 물에 혼화하는 용매(예컨대, 에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸 등) 중, 산(예컨대, 염산, 브롬화수소산, 염화암모늄, 아세트산, 포름산암모늄 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 금속 시약(예컨대, 아연, 철, 주석, 염화주석, 염화철, 사마륨, 인듐, 수소화붕소나트륨-염화니켈 등)을 이용하여, 0℃~150℃의 온도에서 행해진다.

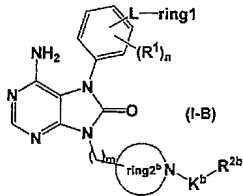
[0124] 반응 공정식 1 중, 반응 4는 공지이며, 화학식 (d)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등) 중, 시약(예컨대, 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 트리포스젠 등)을 이용하여, 염기(예컨대, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘,

N-메틸모르폴린 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 빙냉~환류 온도에서 행해진다.

- [0125] 반응 공정식 1 중, 보호기의 탈보호 반응은 공지이며, 이하의 방법에 의해 행할 수 있다. 예컨대, (1) 알칼리 가수분해에 의한 탈보호 반응, (2) 산성 조건 하에 있어서의 탈보호 반응, (3) 가수소 분해에 의한 탈보호 반응, (4) 실릴기의 탈보호 반응, (5) 금속을 이용하는 탈보호 반응, (6) 금속 착체를 이용하는 탈보호 반응 등을 들 수 있다.
- [0126] 이들 방법을 구체적으로 설명하면,
- [0127] (1) 알칼리 가수분해에 의한 탈보호 반응은, 예컨대 유기 용매(예컨대, 메탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등) 중, 알칼리 금속의 수산화물(예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(예컨대, 수산화바륨, 수산화칼슘 등) 또는 탄산염(예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 혹은 그 수용액 혹은 이들의 혼합물을 이용하여, 0℃~40℃에서 행해진다.
- [0128] (2) 산 조건 하에서의 탈보호 반응은, 예컨대 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 디옥산, 아세트산 에틸, 메탄올, 이소프로필알코올, 테트라히드로푸란, 아니솔 등) 중, 유기산(예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-토실산 등) 또는 무기산(예컨대, 염산, 황산 등) 혹은 이들의 혼합물(예컨대, 브롬화수소/아세트산 등) 중, 2,2,2-트리플루오로에탄올의 존재 하 또는 비존재 하, 0℃~100℃에서 행해진다.
- [0129] (3) 가수소 분해에 의한 탈보호 반응은, 예컨대 용매(예컨대, 에테르계(예컨대, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸에테르 등), 알코올계(예컨대, 메탄올, 에탄올 등), 벤젠계(예컨대, 벤젠, 톨루엔 등), 케톤계(예컨대, 아세톤, 메틸에틸케톤 등), 니트릴계(예컨대, 아세토니트릴 등), 아마이드계(예컨대, N,N-디메틸포름아미드 등), 물, 아세트산에틸, 아세트산 또는 이들의 2 이상의 혼합 용매 등) 중, 촉매(예컨대, 팔라듐-탄소, 팔라듐 블랙, 수산화팔라듐-탄소, 산화백금, 라니-니켈 등)의 존재 하, 상압 또는 가압 하의 수소 분위기 하 또는 포름산암모늄 존재 하, 0℃~200℃에서 행해진다.
- [0130] (4) 실릴기의 탈보호 반응은, 예컨대 물과 혼화할 수 있는 유기 용매(예컨대, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴 등) 중, 테트라부틸암모늄플루오라이드를 이용하여, 0℃~40℃에서 행해진다. 또한, 예컨대, 유기산(예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-토실산 등) 또는 무기산(예컨대, 염산, 황산 등) 혹은 이들의 혼합물(예컨대, 브롬화수소/아세트산 등) 중, -10℃~100℃에서 행해진다.
- [0131] (5) 금속을 이용하는 탈보호 반응은, 예컨대 산성 용매(예컨대, 아세트산, pH 4.2~7.2의 완충액 또는 이들의 용액과 테트라히드로푸란 등의 유기 용매와의 혼합액) 중, 분말 아연의 존재 하, 필요하면 초음파를 가하면서, 0℃~40℃에서 행해진다.
- [0132] (6) 금속 착체를 이용하는 탈보호 반응은, 예컨대 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 디옥산, 에탄올 등), 물 또는 이들의 혼합 용매 중, 트랩 시약(예컨대, 수소화트리부틸주석, 트리에틸실란, 디메돈, 모르폴린, 디에틸아민, 피롤리딘 등), 유기산(예컨대, 아세트산, 포름산, 2-에틸헥산산 등) 및/또는 유기산염(예컨대, 2-에틸헥산산나트륨, 2-에틸헥산산칼륨 등)의 존재 하, 포스핀계 시약(예컨대, 트리페닐포스핀 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 금속 착체(예컨대, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(0), 이염화비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 아세트산팔라듐(II), 염화트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 등)를 이용하여, 0℃~40℃에서 행해진다.
- [0133] 또한, 상기 이외에도 예컨대 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999에 기재된 방법에 의해 탈보호 반응을 행할 수 있다.
- [0134] 아미노기의 보호기로는 예컨대 벤질옥시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기, 알릴옥시카르보닐(Alloc)기, 1-메틸-1-(4-비페닐)에톡시카르보닐(Bpoc)기, 트리플루오로아세틸기, 9-플루오레닐메톡시카르보닐기, 벤질(Bn)기, p-메톡시벤질기, 벤질옥시메틸(BOM)기, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM)기 등을 들 수 있다.
- [0135] 아미노기의 보호기로는 상기한 것 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 이탈할 수 있는 기라면 특별히 한정되지 않는다. 예컨대, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999에 기재된 것이 이용된다.
- [0136] 반응 공정식 1 중, 반응 5는 공지이며, 화학식 (f)로 표시되는 화합물과, 화학식 (III-1) 또는 화학식 (III-2)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등) 중, 염기(예컨대, 피리딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등), 구리염(예컨대, 아세트산구리(II) 등) 및 건조제(예컨대, 분

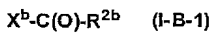
자체 등)의 존재 하, 실온~120℃에서 반응시킴으로써 행해진다.

[0137] 화학식 (I) 중, ring2가 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환으로서, 1개 이상의 $-K-R^2$ 로 치환되며, K가 C(O)이고 R^2 가 할로젠으로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌 또는 C2~4 알케닐렌기를 나타내는 화합물, 즉, 하기 화학식 (I-B)로 표시되는 화합물은 반응 공정식 1에서 제조할 수 있는 화학식 (I-A)로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 (I-B-1)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 염기(예컨대, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하, 0℃~실온에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



[0138]

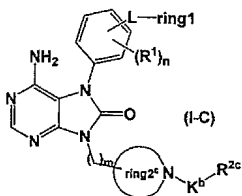
[0139] (상기 식에서, ring2^b는 $-K^b-R^{2b}$ 로 치환된 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내고, K^b는 $-C(O)-$ 을 나타내며, R^{2b}는 할로젠으로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌 또는 C2~4 알케닐렌기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)



[0140]

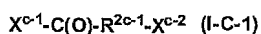
[0141] (상기 식에서, X^b는 할로젠 원자를 나타내고, R^{2b}는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0142] 화학식 (I) 중, ring2가 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환으로서, 1개 이상의 $-K-R^2$ 로 치환되고, K가 C(O)이고 R^2 가 NR^3R^4 로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌 또는 C2~4 알케닐렌기를 나타내는 화합물, 즉, 하기 화학식 (I-C)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-A)로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 (I-C-1)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 디클로로메탄, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 염기(예컨대, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하, 0℃ 이하에서 반응시킴으로써 얻어진 화합물을, 하기 화학식 (I-C-2)로 표시되는 화합물과, 유기 용매(예컨대, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세트니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리돈 등) 중, 실온~120℃에서 더 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



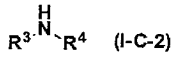
[0143]

[0144] (상기 식에서, ring2^c는 $-K^b-R^{2c}$ 로 치환된 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내고, R^{2c}는 NR^3R^4 로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌 또는 C2~4 알케닐렌기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)



[0145]

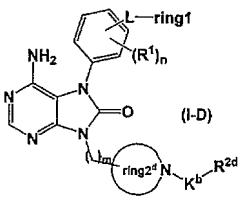
[0146] (상기 식에서, X^{c-1} 및 X^{c-2} 는 각각 독립적으로 할로젠 원자를 나타내고, R^{2c-1} 은 C1~4 알킬렌 또는 C2~4 알케닐렌기를 나타낸다.)



[0147]

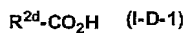
[0148] (상기 식에서, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0149] 화학식 (I) 중, ring2가 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환으로서, 1개 이상의 $-K-R^2$ 로 치환되고, K가 C(O)이고 R^2 가 $CONR^5R^6$, CO_2R^7 또는 OR^8 로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌, C2~4 알케닐렌 또는 C2~4 알킬닐렌기를 나타내는 화합물, 즉, 하기 화학식 (I-D)로 표시되는 화합물은, 화학식 (I-A)로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 (I-D-1)로 표시되는 화합물을 이용하여, 유기 용매(예컨대, 클로로포름, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 또는 무용매로, 염기(예컨대, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하 또는 비존재 하, 축합제(예컨대, 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드(EDC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 2-클로로-1-메틸피리딘뉴요드, 1-프로필포스폰산 환형 무수물(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride, PPA) 등)을 이용하여, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)을 이용하거나 사용하지 않고, 0°C~실온에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



[0150]

[0151] (상기 식에서, ring2^d는 1개 이상의 $-K^b-R^{2d}$ 로 치환된 4-7원의 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내고, R^{2d} 는 $CONR^5R^6$, CO_2R^7 또는 OR^8 로 치환되어 있어도 좋은 C1~4 알킬렌, C2~4 알케닐렌 또는 C2~4 알킬닐렌기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)



[0152]

[0153] (상기 식에서, R^{2d} 는 상기와 동일한 의미를 나타낸다.)

[0154] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 출발 원료로서 이용한 화합물, 예컨대, 화학식 (a), (II), (III-1), (III-2), (I-B-1), (I-C-1), (I-C-2) 또는 (I-D-1)은 공지이거나 혹은 공지된 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

[0155] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 가열을 수반하는 반응은, 당업자에게 있어서 명백한 바와 같이, 수욕(water bath), 유욕(oil bath), 사욕(sand bath) 또는 마이크로웨이브를 이용하여 행할 수 있다.

[0156] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 적절하게, 고분자 폴리머(예컨대, 폴리스티렌, 폴리아크릴아미드, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌글리콜 등)에 담지시킨 고상(固相) 담지 시약을 이용하여도 좋다.

[0157] 본 명세서 내의 각 반응에 있어서, 반응 생성물은 통상의 정제 수단, 예컨대, 상압 하 또는 감압 하에 있어서의 증류, 실리카겔 또는 규산마그네슘을 이용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 이온 교환 수지, 스캐빈저 수지 혹은 칼럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 정제는 반응마다 행하여도 좋고, 몇 개의 반응 종료 후에 행하여도 좋다.

[0158] [독성]

- [0159] 본 발명 화합물의 독성은 충분히 낮은 것으로서, 예컨대, CYP 저해 작용이나 간독성 등이 거의 없어 의약 유효 성분으로서 안전하게 사용할 수 있다.
- [0160] [의약품에의 적용]
- [0161] 본 발명 화합물은, 선택적인 Btk 저해 작용을 갖기 때문에, Btk 관련 질환, 즉 B 세포나 비만 세포가 관여하는 질환, 예컨대, 알레르기성 질환, 자기면역질환, 염증성 질환, 혈전색전성 질환, 암, 이식편대숙주병 등의 예방 및/또는 치료제로서 유용하다. 또한, 본 발명 화합물은, B 세포의 활성화를 선택적으로 저해하는 작용도 갖기 때문에, B 세포 활성화 저해제로서도 유용하다.
- [0162] 본 발명에 있어서, 알레르기성 질환으로는, 예컨대, 알레르기, 아나필락시스, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염을 들 수 있다.
- [0163] 본 발명에 있어서, 자기면역질환으로는 예컨대 염증성 장질환, 관절염, 루프스, 류머티즘, 건선성 관절염, 변형성 관절염, 스틸병, 청년성 관절염, I형 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 바세도병(Basedow's disease), 슈그렌 증후군, 다발성경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 과중성 뇌척수염, 애디슨병(Addison's Disease), 안구간대경련-근간대경련 증후군(Opsoclonus-mycoclonus syndrome), 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자기면역성 간염, 셀리악병, 굿패스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 시신경염, 강피증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터병, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온식 자기면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종, 건선, 전신성 탈모증, 베체트병, 만성피로 증후군, 자율신경장애, 자궁내막증, 간질성 방광염, 근긴장증(미오토니), 외음부통, 전신성 에리테마토데스를 들 수 있다.
- [0164] 본 발명에 있어서, 염증성 질환으로는 예컨대, 천식, 맹장염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 골액포염, 자궁경염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 상과염, 정소상체염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 땀샘 농양, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 정소염, 골염, 철회염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비강염, 구내염, 활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염을 들 수 있다.
- [0165] 본 발명에 있어서, 혈전색전성 질환으로는 예컨대 심근경색, 협심증, 혈관 형성 후의 재폐색, 혈관 형성 후의 재협착, 대동맥 관동맥 바이패스 후의 재폐색, 대동맥 관동맥 바이패스 후의 재협착, 뇌경색, 일과성 허혈, 말초혈관 폐색증, 폐색전, 심부정맥 혈전증을 들 수 있다.
- [0166] 본 발명에 있어서, 암으로는 비호지킨 림프종이 포함되고, 그 중에서도 B 세포성 비호지킨 림프종이 적합하며, 예컨대, 버킷 림프종, AIDS 관련성 림프종, 변연체 B 세포 림프종(절성 변연체 B 세포 림프종, 절외성 변연체 B 세포 림프종, 비성(脾性) 변연체 B 세포 림프종), 미만성 대세포형 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 림프종양육아종병, 여포성 림프종, B 세포 만성 림프성 백혈병, B 세포 전림프성 백혈병, 림프형질세포성 백혈병/알덴스트림마크로글로불린혈증, 형질세포종, 맨틀세포 림프종, 중격대세포형 B 세포 림프종, 혈관내 대세포형 B 세포 림프종, 유모세포 백혈병을 들 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서의 암으로는 비호지킨 림프종 이외의 암으로서 체내 분비 종양이 포함되고, 예컨대, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 소마토스타틴종, VIP 생성 종양(VIPoma), PP 생성 종양(PPoma), GRF 생성 종양을 들 수 있다.
- [0167] 본 발명 화합물은, 단독으로 투여하여도 좋지만,
- [0168] 1) 그 화합물의 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강,
- [0169] 2) 그 화합물의 동태·흡수 개선, 투여량의 저감, 및/또는
- [0170] 3) 그 화합물의 부작용의 경감
- [0171] 을 위해 다른 약물과 조합하여 병용약으로서 투여하여도 좋다.
- [0172] 본 발명 화합물과 다른 약물과의 병용약은, 1개의 제제 속에 양 성분을 배합한 배합제의 형태로 투여하여도 좋고, 또한 각각의 제제로 하여 투여하는 형태를 취하여도 좋다. 이 각각의 제제로 하여 투여하는 경우에는, 동시 투여 및 시간차에 의한 투여가 포함된다. 또한, 시간차에 의한 투여는, 본 발명 화합물을 먼저 투여하고, 다른 약물을 나중에 투여하여도 좋으며, 다른 약물을 먼저 투여하고, 본 발명 화합물을 나중에 투여하여도 좋다. 각각의 투여 방법은 동일하여도 좋고 상이하여도 좋다.

- [0173] 상기 병용약에 의해 예방 및/또는 치료 효과를 발휘하는 질환은 특별히 한정되지 않고, 본 발명 화합물의 예방 및/또는 치료 효과를 보완 및/또는 증강하는 질환이면 된다.
- [0174] 본 발명 화합물의 알레르기성 질환에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약물로는 예컨대 항히스타민약, 류코트리엔 길항약, 항알레르기약, 트롬복산 A2 수용체 안타고니스트, 트롬복산 합성효소 저해약, 스테로이드를 들 수 있다.
- [0175] 본 발명 화합물의 자기면역질환에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약물로는 예컨대 면역억제약, 스테로이드, 질환 수식형 항류머티즘약, 엘라스타아제 저해약, 칸나비노이드 2수용체 자극약, 프로스타글란딘, 프로스타글란딘 합성효소 저해약, 포스포디에스테라아제 저해약, 메탈로프로테아제 저해약, 접착 분자 저해약, 항TNF- α 제제, 항IL-1 제제, 항IL-6 제제 등의 항사이토카인 단백질 제제, 사이토카인 저해약, 비스테로이드성 항염증약, 항CD20 항체를 들 수 있다.
- [0176] 본 발명 화합물의 염증성 질환에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약물로는 예컨대 스테로이드, 엘라스타아제 저해약, 칸나비노이드 2수용체 자극약, 프로스타글란딘, 프로스타글란딘 합성효소 저해약, 포스포디에스테라아제 저해약, 메탈로프로테아제 저해약, 접착 분자 저해약, 항류코트리엔약, 항콜린약, 트롬복산 A2 수용체 안타고니스트, 트롬복산 합성효소 저해약, 크산틴 유도제, 거담약, 항균약, 항히스타민약, 항사이토카인 단백질 제제, 사이토카인 저해약, 폴스폴린 제제, 메디에이터 유리 억제약, 비스테로이드성 항염증약을 들 수 있다.
- [0177] 본 발명 화합물의 혈전색전성 질환에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약물로는 예컨대 혈전 용해약, 헤파린, 헤파린 유연체, 저분자량 헤파린, 와파린, 트롬빈 저해약, 팩터 Xa 저해약, ADP 수용체 안타고니스트, 시클로옥시게나아제 저해약을 들 수 있다.
- [0178] 본 발명 화합물의 비호지킨 림프종에 대한 예방 및/또는 치료 효과의 보완 및/또는 증강을 위한 다른 약물로는 예컨대 알킬화약, 대사 길항약, 항암성 항생물질, 식물성 알칼로이드약, 호르몬, 백금 화합물, 항CD20 항체, 그밖의 항암제를 들 수 있다.
- [0179] 항히스타민약의 예로는 예컨대 염산아젤라스틴, 에바스틴, 염산에피나스틴, 푸마르산에메다스틴, 오라노핀, 옥사토마이드, 염산올로파타딘, d1-말레산클로르페닐아민, 푸마르산클레마스틴, 푸마르산케토티펜, 시메티딘, 디멘히드리네이트, 염산디펜히드라민, 염산시프로헵타딘, 염산세티리진, 데스로라타딘, 테르페나딘, 파모티딘, 염산펙소페나딘, 베포타스틴, 베실산베포타스틴, 미졸라스틴, 메퀴타진, 푸로산모메타손, 라니티딘, 염산라니티딘, 로라타딘, 염산프로메타진, 염산호모클로르시클리진을 들 수 있다.
- [0180] 류코트리엔 길항약의 예로는 예컨대 프란루카스트(pranlukast) 수화물, 몬테루카스트(montelukast)나트륨, 자피르루카스트(zafirlukast), 아블루카스트(ablukast), 포비루카스트(pobilukast), 솔루카스트(sulukast), 이랄루카스트(iralukast)나트륨, 베를루카스트(verlukast), 리토루카스트(ritolukast), 신나루카스트(cinalukast), 피로도마스(pirodomast), 토멜루카스트(tomelukast), 도콰라스트(doqualast)를 들 수 있다.
- [0181] 항알레르기약의 예로는 예컨대 암렉사독스, 염산아젤라스틴, 이스라엘판트, 이부딜라스트, 이미트로다스트나트륨(imitrodast sodium), 에바스틴, 염산에피나스틴, 푸마르산에메다스틴, 옥사토마이드, 염산오자그렐, 염산올로파티딘, 크로모글리크산, 크로모글리크산나트륨, 푸마르산케토티펜, 세라트로다스트, 염산세티리진, 토실산서플라타스트, 타자노라스트, 테르페나딘, 도미트로반칼슘 수화물, 트라닐라스트, 네도크로밀, 펙소페나딘, 염산펙소페나딘, 페미로라스트칼륨, 메퀴타진, 라마트로반, 레피리나스트, 로라타딘을 들 수 있다.
- [0182] 트롬복산 A2 수용체 저해약의 예로는 예컨대 세라트로다스트, 도미트로반칼슘 수화물, 라마트로반을 들 수 있다.
- [0183] 트롬복산 합성효소 저해약의 예로는 예컨대 이미트로다스트나트륨, 염산오자그렐을 들 수 있다.
- [0184] 스테로이드의 예로는 예컨대 암시노니드, 호박산히드로코르티손나트륨, 호박산프레드니솔론나트륨, 메틸호박산프레드니솔론나트륨, 시클레소니드, 디플루프레드네이트, 프로피온산베타메타손, 텍사메타손, 데플라자코트, 트리암시놀론, 트리암시놀론아세토니드, 할시노니드, 팔미트산텍사메타손, 히드로코르티손, 피발산플루메타손, 부틸아세트산프레드니솔론, 부데소니드, 황산프라스테론, 푸로산모메타손, 플루오시노니드, 플루오시놀론아세토니드, 플루드록시코르티드, 플루니솔라이드, 프레드니솔론, 프로피온산알클로메타손, 프로피온산클로베타졸, 프로피온산텍사메타손, 프로피온산데프로돈, 프로피온산플루티카손, 프로피온산베클로메타손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론솔렙타네이트, 메틸프레드니솔론나트륨숙시네이트, 인산텍사메타손나트륨, 인산히드

로코르티손나트륨, 인산프레드니솔론나트륨, 발레르산디플루코르톨론, 발레르산텍사메타손, 발레르산베타메타손, 발레르산아세트산프레드니솔론, 아세트산코르티손, 아세트산디플로라손, 아세트산텍사메타손, 아세트산트리암시놀론, 아세트산과라메타손, 아세트산할로프레돈, 아세트산플루드로코르티손, 아세트산프레드니솔론, 아세트산메틸프레드니솔론, 부티르산클로베타손, 부티르산히드로코르티손, 부티르산프로피온산히드로코르티손, 부티르산프로피온산베타메타손을 들 수 있다.

[0185] 면역억제약의 예로는 예컨대 아자티오푸린, 아스코마이신, 에베로리무스, 살라조솔파피리딘, 시클로스포린, 시클로포스파미드, 시롤리무스, 타클로리무스, 부실라민, 메토티렉세이트, 레플루노미드를 들 수 있다.

[0186] 질환 수식형 항류머티즘약의 예로는 예컨대 D-페니실라민, 악타리트, 오라노핀, 살라조솔파피리딘, 히드록시클로로퀸, 부실라민, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 로벤자리트나트륨, 오로티오클루코오스, 말레산오로티오나트륨을 들 수 있다.

[0187] 엘라스타제 저해약의 예로는 예컨대 ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, DMP-777, L-659286, L-680833, L-683845, AE-3763을 들 수 있다.

[0188] 프로스타글란딘류(이하, PG라 약기함)로는 예컨대 PGE1 제제(예: 알프로스타딜알파텍스, 알프로스타딜 등), PGI2 제제(예: 베라프로스트나트륨 등), PG 수용체 아고니스트, PG 수용체 안타고니스트 등을 들 수 있다. PG 수용체로는 PGE 수용체(EP1, EP2, EP3, EP4), PGD 수용체(DP, CRTH2), PGF 수용체(FP), PGI2 수용체(IP), TX 수용체(TP) 등을 들 수 있다.

[0189] 프로스타글란딘 합성효소 저해약의 예로는 예컨대 살라조솔파피리딘, 메살라진, 울살라진, 4-아미노살리실산, JTE-522, 오라노핀, 칼프로펜, 디펜피라미드, 플루녹사프로펜, 플루비프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 로르녹시카, 록소프로펜, 멜록시카, 옥사프로진, 피사르미드, 피푸록센, 피록시카, 피록시카신나메이트, 잘토프로펜, 프라노프로펜을 들 수 있다.

[0190] 포스포디에스테라제 저해약의 예로는 예컨대 롤리프람, 실로밀라스트, Bay19-8004, NIK-616, 로플루밀라스트(BY-217), 시팜필린(BRL-61063), 아티조람(CP-80633), ONO-6126, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485를 들 수 있다.

[0191] 접착 분자 저해약의 예로는 예컨대 α4 인테그린 안타고니스트를 들 수 있다.

[0192] 항TNF-α 제제의 예로는 예컨대 항TNF-α 항체, 가용성 TNF-α 수용체, 항TNF-α 수용체 항체, 가용성 TNF-α 결합 단백질을 들 수 있고, 특히, 인플릭시맵, 에타너셉트를 들 수 있다.

[0193] 항IL-1 제제의 예로는 항IL-1 항체, 가용성 IL-1 수용체, 항IL-1Ra 및/또는 IL-1 수용체 항체를 들 수 있고, 특히, 아나킨라를 들 수 있다.

[0194] 항IL-6 제제의 예로는 항IL-6 항체, 가용성 IL-6 수용체, 항IL-6 수용체 항체를 들 수 있고, 특히, 토실리즈맵을 들 수 있다.

[0195] 사이토카인 저해약의 예로는 예컨대 토실산서플라타스트, T-614, SR-31747, 소나티모드를 들 수 있다.

[0196] 항콜린약으로는 예컨대 트리헥시페니딜, 트리헥시페니딜염산염, 비페리텐, 비페리텐염산염을 들 수 있다.

[0197] 크산틴 유도체로는 예컨대 아미노필린, 테오필린, 독소필린, 시팜필린, 디프로필린 등을 들 수 있다.

[0198] 거담약으로는 암모니아 회향 주정, 탄산수소나트륨, 염산 브롬헥신, 카르보시스테인, 염산암브록솔, 염산메틸시스테인, 아세틸시스테인, L-염산에틸시스테인, 티록사폴을 들 수 있다.

[0199] 항균약의 예로는 예컨대, 세프록심나트륨, 메로페넴삼수화물, 네틸마이신황산, 시소마이신황산, 세프티부텐, PA-1806, IB-367, 토브라마이신, PA-1420, 독소루비신, 아스트로마이신황산, 세페타메트피복실염산염을 들 수 있다.

[0200] 매디에이터 유리 억제약의 예로는 예컨대 트라닐라스트, 크로모글리크산나트륨, 암렉사노스, 레피리나스트, 이부틸라스트, 다자놀라스트, 페미로라스트칼륨 등을 들 수 있다.

[0201] 혈전용해약의 예로는 예컨대 알테프라제, 우로키나아제, 티소키나아제(tisokinase), 나사루플라제(nasaruplase), 나테플라제, t-PA, 파미테플라제, 몬테플라제, 플로르키나아제, 스트렙토키나아제를 들 수 있다.

- [0202] 해파린 유연체의 예로는 예컨대 폰다파리누스를 들 수 있다.
- [0203] 저분자량 해파린의 예로는 예컨대 다나파로이드나트륨, 에녹사파린(나트륨), 나드로파린칼슘, 베미파린(나트륨), 레비파린(나트륨), 틴자파린(나트륨)을 들 수 있다.
- [0204] 트롬빈 저해약의 예로는 예컨대 아가트로반, 자이멜라가트란, 멜라가트란, 다비가트란, 비발리루딘, 레피루딘, 히루딘, 데시루딘을 들 수 있다.
- [0205] ADP 수용체 안타고니스트의 예로는 예컨대 티클로피딘염산, 클로피도그렐황산을 들 수 있다.
- [0206] 시클로옥시게나아제 저해약의 예로는 예컨대 아스피린을 들 수 있다.
- [0207] 알킬화약의 예로는 예컨대 염산나이트로젠머스터드-N-옥사이드, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜파란, 티오테파, 카르보퀸, 부솔판, 염산니무스틴, 다카르바진, 라니머스틴 등을 들 수 있다.
- [0208] 대사 길항약의 예로는 예컨대 메토티렉세이트, 머캅토프린, 6-머캅토프린리보시드, 플루오로우라실, 테가푸르, 테가푸르·우라실, 카르모푸르, 독시플루리딘, 시타라빈, 에노시타빈, 테가프루·기메스타트·오타스타트칼륨, 염산젬시타빈, 시타라빈옥포스페이트, 염산프로카르바진, 히드록시카르바미드 등을 들 수 있다.
- [0209] 항암성 항생물질의 예로는 예컨대 악티노마이신 D, 마이토마이신 C, 염산다우노루비신, 염산독소루비신, 염산아클라루비신, 네오카르지노스타틴, 염산피라루비신, (염산)에피루비신, 염산이다루비신, 크로모마이신A3, (염산)블레오마이신, 황산페플로마이신, 테라루비신, 지노스타틴, 스티말라머 등을 들 수 있다.
- [0210] 식물성 제제의 예로는 예컨대 황산빈블라스틴, 황산빈크리스틴, 황산빈데신, 염산이리노테칸, 에토포시드, 플루타미드, 타르타르산비노렐빈, 도세탁셀 수화물, 파클리탁셀 등을 들 수 있다.
- [0211] 호르몬제의 예로는 예컨대 인산에스타르머스틴나트륨, 메피티오스탄, 에피티오스타놀, 아세트산고세렐린, 포스페스트롤(인산디에틸스티베스트롤), 시트르산타목시펜, 시트르산트레미펜, 염산과드로졸 수화물, 아세트산메드록시프로게스테론, 비칼루타미드, 아세트산류프로렐린, 아나스트로졸, 엑스메스탄 등을 들 수 있다.
- [0212] 백금 화합물의 예로는 예컨대 카르보플라틴, 시스플라틴, 네다플라틴 등을 들 수 있다.
- [0213] 항CD20 항체의 예로는 예컨대 리툭시맵, 이브리투모맵, 오크렐리즈맵을 들 수 있다.
- [0214] 그 밖의 항암제의 예로는 예컨대 L-아스파라기나아제, 아세트산옥트레오타이드, 포르피머나트륨, 미톡산트론을 들 수 있다.
- [0215] 또한, 본 발명 화합물과 조합하는 병용약으로는 현재까지 발견되고 있는 것뿐만 아니라 금후 발견될 것도 포함된다.
- [0216] 본 발명 화합물은, 통상, 의약 유효 성분으로서, 진신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구의 형태로 투여된다. 경구제로는 예컨대 내복용 액제(예컨대, 엘릭시르제, 시럽제, 약제적으로 허용되는 수제, 현탁제, 유제), 내복용 고형제(예컨대, 정제(설하정, 구강내 붕괴정을 포함함), 환제, 캡슐제(경질 캡슐, 연질 캡슐, 젤라틴 캡슐, 마이크로 캡슐을 포함함), 산제, 과립제, 트로키제) 등을 들 수 있다. 비경구제로는 예컨대 액제(예컨대, 주사제(피하 주사제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 복강내 주사제, 점적제 등), 점안제(예컨대, 수성 점안제(수성 점안액, 수성 현탁 점안액, 점성 점안액, 가용화 점안액 등), 비수성 점안제(비수성 점안액, 비수성 현탁 점안액 등)) 등), 외용제(예컨대, 연고(안연고 등)), 점이제 등을 들 수 있다. 이들 제제는 속방성 제제, 서방성 제제 등의 방출 제어제여도 좋다. 이들 제제는 공지 방법, 예컨대, 일본약국방에 기재된 방법 등에 의해 제조할 수 있다.
- [0217] 경구제로서의 내복용 액제는 예컨대 유효 성분을 일반적으로 이용되는 희석제(예컨대, 정제수, 에탄올 또는 이들의 혼합액 등)에 용해, 현탁 또는 유화함으로써 제조된다. 이 액제는 습윤제, 현탁화제, 유화제, 감미제, 풍미제, 방향제, 보존제, 완충제 등을 더 함유하고 있어도 좋다.
- [0218] 경구제로서의 내복용 고형제는 예컨대 유효 성분을 부형제(예컨대, 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 미결정 셀룰로오스, 전분 등), 결합제(예컨대, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루미늄산마그네슘 등), 붕괴제(예컨대, 섬유소 글리콜산칼슘 등), 활택제(예컨대, 스테아르산마그네슘 등), 안정제, 용해보조제(글루타민산, 아스파라긴산 등) 등과 혼합하여, 통상적인 방법에 따라 제제화된다. 또한, 필요에 따라 코팅제(예컨대, 백당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 등)로 피복되어 있어도 좋고, 또한, 2 이상의 층으로 피복되어 있어도 좋다.

[0219] 비경구제로서의 외용제는 공지의 방법 또는 통상 사용되고 있는 처방에 의해 제조된다. 예컨대, 연고제는 유효 성분을 기체에 연화(研和) 또는 용융시켜 제조된다. 연고 기체는 공지 혹은 통상 사용되고 있는 것으로부터 선택된다. 예컨대, 고급지방산 또는 고급지방산 에스테르(예컨대, 아디프산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 아디프산에스테르, 미리스트산에스테르, 팔미트산에스테르, 스테아르산에스테르, 올레산에스테르 등), 납류(예컨대, 밀랍, 경랍, 세레신 등), 계면활성제(예컨대, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산에스테르 등), 고급알코올(예컨대, 세타놀, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올 등), 실리콘유(예컨대, 디메틸폴리실록산 등), 탄화수소류(예컨대, 친수 바셀린, 백색 바셀린, 정제 라놀린, 유동 파라핀 등), 글리콜류(예컨대, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 마크로골 등), 식물유(예컨대, 피마자유, 올리브유, 참기름, 테레핀유 등), 동물유(예컨대, 밀크유, 난황유, 스쿠알란, 스쿠알렌 등), 물, 흡수 촉진제, 피부염 방지제로부터 선택되는 것 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 이용된다. 보습제, 보존제, 안정화제, 향산화제, 착향제 등을 더 포함하고 있어도 좋다.

[0220] 비경구제로서의 주사제에는 용액, 현탁액, 유탁액 및 용시용제에 용해 또는 현탁시켜 사용하는 고형의 주사제가 포함된다. 주사제는, 예컨대 유효 성분을 용제에 용해, 현탁 또는 유화시켜 사용된다. 용제로서, 예컨대 주사용 증류수, 생리 식염수, 식물유, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올과 같은 알코올류 등 및 이들의 조합이 사용된다. 이 주사제는 안정제, 용해보조제(예컨대, 글루타민산, 아스파라긴산, 폴리소르베이트 80(등록상표) 등), 현탁화제, 유화제, 무통화제, 완충제, 보존제 등을 더 포함하고 있어도 좋다. 이들은 최종 공정에서 멸균되거나 무균 조작법에 의해 제조된다. 또한 무균의 고형제, 예컨대 동결 건조품을 제조하고, 그 사용 전에 무균화 또는 무균의 주사용 증류수 또는 다른 용제에 용해하여 사용할 수도 있다.

[0221] 본 발명 화합물을 의약의 유효 성분으로서 사용하는 경우의 투여량은, 증상, 연령, 체형 등에 따라 적절하게 선택할 수 있지만, 경구제라면, 바람직하게는 1~100 mg, 보다 바람직하게는 5~30 mg을 1일 1~수회(예컨대, 1~3회) 투여하면 좋다. 점안제라면 바람직하게는 0.000001~5%(w/v), 보다 바람직하게는 0.00001~0.05%(w/v)의 농도의 것을 1회량 1~수 방울을 1일 1~수회(예컨대, 1~8회) 점안하면 좋다. 또한, 안연고라면 바람직하게는 0.000001~5%(w/w), 보다 바람직하게는 0.00001~0.05%(w/w)의 농도의 것을 1일 1~수회(예컨대, 1~4회) 도포하면 좋다.

[0222] 물론 상기한 바와 같이, 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동하기 때문에, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 초과하여 필요한 경우도 있다.

[0223] **실시예**

[0224] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0225] 크로마토그래피에 의한 분리의 개소 및 TLC에 표시되어 있는 괄호 안의 용매는, 사용한 용출 용매 또는 전개 용매를 나타내며, 비율은 체적비를 나타낸다.

[0226] NMR 데이터는 특별히 기재하지 않는 한, ¹H-NMR의 데이터이다.

[0227] NMR의 개소에 표시되어 있는 괄호 안은 측정에 사용한 용매를 나타낸다.

[0228] 본 명세서 중에 이용한 화합물명은, 일반적으로 IUPAC의 규칙에 준하여 명명을 행하는 컴퓨터 프로그램, Advanced Chemistry Development사의 ACD/Name(등록상표)을 이용하거나 또는 IUPAC 명명법에 준하여 명명한 것이다.

[0229] 실시예 1: N,N-디벤질-6-클로로-5-니트로피리미딘-4-아민

[0230] 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘(10 g)의 디클로로메탄(70 ml) 용액에, 빙욕 하에서 디클로로메탄(30 ml) 용액의 디벤질아민(10.2 g)을 적하한 후, 트리에틸아민(14.4 ml)을 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압 농축시킴으로써 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(19.2 g)을 얻었다.

[0231] TLC: Rf 0.50(헥산:아세트산에틸=7:1).

[0232] 실시예 2: tert-부틸 3-{[6-(디벤질아미노)-5-니트로피리미딘-4-일]아미노}아제티딘-1-카르복실레이트

[0233] 실시예 1에서 제조한 화합물(10.3 g)과 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(5.0 g)를 디옥산(58 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(8.1 ml)을 첨가한 후, 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로

되돌린 후, 용매를 증류 제거하고, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(10.8 g)을 얻었다.

[0234] TLC: Rf 0.40(헥산:아세트산에틸=4:1).

[0235] 실시예 3: tert-부틸 3-{[5-아미노-6-(디벤질아미노)피리미딘-4-일]아미노}아제티딘-1-카르복실레이트

[0236] 병용 하, 아연(23.3 g)과 3.0 M 염화암모니아 수용액(11.4 g)의 혼합액에 아세트산에틸(360 ml) 용액의 실시예 2에서 제조한 화합물(17.5 g)을 적하하고, 즉시 실온으로 승온하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트(상품명)로 여과하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(12.4 g)을 얻었다.

[0237] TLC: Rf 0.69(헥산:아세트산에틸=1:1).

[0238] 실시예 4: tert-부틸 3-[6-(디벤질아미노)-8-옥소-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]아제티딘-1-카르복실레이트

[0239] 실시예 3에서 제조한 화합물(8.4 g)과 1,1'-카르보닐디이미다졸(5.9 g)을 테트라히드로푸란(120 ml)에 용해시킨 후, 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 증류 제거한 후, 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(7.8 g)을 얻었다.

[0240] TLC: Rf 0.28(헥산:아세트산에틸=2:1).

[0241] 실시예 5: tert-부틸 3-(6-아미노-8-옥소-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[0242] 실시예 4에서 제조한 화합물(7.8 g)을 메탄올(240 ml)과 아세트산에틸(50 ml)에 용해시킨 후, 20% 펄만 촉매(Pd(OH)₂/C)(8.0 g, 100 wt%)를 첨가하여, 수소 치환을 하고, 60℃에서 7.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(상품명)로 여과하고, 용매를 증류 제거함으로써 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(5.0 g)을 얻었다.

[0243] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸).

[0244] 실시예 6: tert-부틸 3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]아제티딘-1-카르복실레이트

[0245] 실온에 있어서 실시예 5에서 제조한 화합물(2.5 g)의 디클로로메탄(200 ml) 현탁액에 p-페녹시페닐붕산(2.1 g)과 아세트산구리(II)(1.48 g), 분자체 4A(2.5 g), 피리딘(0.82 ml)을 첨가한 후, 21시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트(상품명)로 여과하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.3 g)을 얻었다.

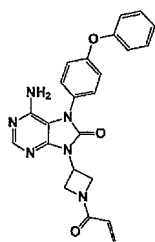
[0246] TLC: Rf 0.18(헥산:아세트산에틸=1:1).

[0247] 실시예 7: 6-아미노-9-아제티딘-3-일-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온 이염산염

[0248] 실온에 있어서 실시예 6에서 제조한 화합물(1.3 g, 2.76 mmol, 1.0 당량)의 메탄올(13 ml) 현탁액에 4N 염산/디옥산(13 ml)을 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거함으로써 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.5 g)을 얻었다.

[0249] TLC: Rf 0.50(디클로로메탄:메탄올:28% 암모니아수=9:1:0.1).

[0250] 실시예 8: 9-(1-아크릴로일-3-아제티딘)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0251]

- [0252] 실시예 7에서 제조한 화합물(1.5 g)의 디클로로메탄(16 ml) 현탁액에 트리에틸아민(1.1 ml)을 첨가한 후, -10℃에서 디클로로메탄(10 ml) 용액의 아크릴산클로라이드(0.32 ml)를 적하하였다. 반응 혼합물의 용매를 증류 제거한 후, 물을 첨가하여 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(0.8 g)을 얻었다.
- [0253] TLC: Rf 0.43(아세트산에틸);
- [0254] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 4.47-4.61, 4.83-4.88, 5.06-5.11, 5.37-5.47, 5.70-5.74, 6.21-6.30, 6.36-6.43, 7.07-7.23, 7.35-7.44, 8.24.
- [0255] 실시예 8(1)~실시예 8(22)
- [0256] 4,6-디클로로-5-니트로피리미딘을 이용하고, tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 또는 그 대신에 상당하는 아민 유도체를 이용하고, 아크릴산클로라이드 대신에 상당하는 산클로라이드를 이용하며, p-페녹시페닐 붕산 또는 그 대신에 상당하는 붕산을 이용하여, 실시예 1→실시예 2→실시예 3→실시예 4→실시예 5→실시예 6→실시예 7→실시예 8과 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 이하의 실시예 화합물을 얻었다.
- [0257] 실시예 8(1): 9-[(3R)-1-아크릴로일-3-피페리디닐]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0258] TLC: Rf 0.33(아세트산에틸);
- [0259] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.64-1.78, 1.90-2.12, 2.55-2.80, 3.10-3.22, 3.63-3.74, 3.99-4.12, 4.40-4.55, 4.73-4.82, 5.66-5.72, 6.26-6.31, 6.53-6.65, 7.07-7.22, 7.36-7.44, 8.23.
- [0260] 실시예 8(2): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-[4-(3-클로로페녹시)-3-메톡시페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0261] TLC: Rf 0.25(아세트산에틸);
- [0262] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 3.88, 4.47-4.62, 4.83-4.89, 5.07-5.12, 5.39-5.48, 5.70-5.74, 6.21-6.30, 6.37-6.43, 6.87-6.91, 6.95-7.00, 7.08-7.13, 7.24-7.29, 8.27.
- [0263] 실시예 8(3): 9-(1-아크릴로일-4-피페리디닐)-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0264] TLC: Rf 0.38(아세트산에틸);
- [0265] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.88-1.96, 2.59-2.80, 3.15-3.27, 4.13-4.22, 4.48, 4.58-4.69, 4.85-4.95, 5.69-5.73, 6.27-6.34, 6.59-6.68, 7.07-7.15, 7.17-7.22, 7.34-7.44, 8.21.
- [0266] 실시예 8(4): 9-[(3R)-1-아크릴로일-3-피롤리디닐]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0267] TLC: Rf 0.60(클로로포름:메탄올:암모니아수=80:10:1);
- [0268] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.21-2.46, 2.82-3.08, 3.53-3.76, 3.89-4.36, 4.40-4.59, 5.11-5.32, 5.64-5.77, 6.34-6.58, 7.04-7.24, 7.34-7.49, 8.18-8.26.
- [0269] 실시예 8(5): 9-[(3S)-1-아크릴로일-3-피페리디닐]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0270] TLC: Rf 0.71(클로로포름:메탄올:암모니아수=80:10:1);
- [0271] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.52-1.80, 1.88-2.17, 2.51-2.84, 3.07-3.26, 3.59-3.76, 3.94-4.16, 4.38-4.63, 4.66-4.90, 5.61-5.80, 6.21-6.40, 6.48-6.72, 7.03-7.25, 7.33-7.50, 8.23.
- [0272] 실시예 8(6): 9-[(3S)-1-아크릴로일-3-피롤리디닐]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0273] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0274] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.23-2.43, 2.84-3.04, 3.55-3.73, 3.91-4.08, 4.12-4.19, 4.26-4.32, 4.47-4.49, 5.13-

5.27, 5.66-5.73, 6.35-6.54, 7.03-7.28, 7.33-7.43, 8.20-8.22.

[0275] 실시예 8(7): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0276] TLC: Rf 0.53(클로로포름:메탄올:암모니아수=9:1:0.01);

[0277] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.46-4.61, 4.85, 5.08, 5.42, 5.71, 6.24, 6.38, 6.96, 7.08, 7.13-7.18, 7.32, 7.42, 8.24.

[0278] 실시예 8(8): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-(3-메톡시-4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0279] TLC: Rf 0.18(아세트산에틸);

[0280] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 3.90, 4.45-4.65, 4.80-4.90, 5.05-5.15, 5.35-5.45, 5.72, 6.26, 6.39, 6.90-7.40, 8.25.

[0281] 실시예 8(9): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-(3-플루오로-4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0282] TLC: Rf 0.27(아세트산에틸);

[0283] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.45-4.65, 4.80-4.90, 5.05-5.15, 5.35-5.45, 5.72, 6.25, 6.40, 7.05-7.42, 8.26.

[0284] 실시예 8(10): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-[4-(3,4-디클로로페녹시)-3-메톡시페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0285] TLC: Rf 0.20(아세트산에틸);

[0286] ¹H-NMR (CD₃OD): δ 3.82, 4.47, 4.59, 4.72, 4.77-4.95, 5.00-5.09, 5.40-5.53, 5.77, 6.28, 6.41, 6.91, 7.09, 7.28, 7.43, 8.17.

[0287] 실시예 8(11): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-[4-(3-플루오로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0288] TLC: Rf 0.73(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.1);

[0289] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.50, 4.59, 4.85, 5.08, 5.42, 5.72, 6.25, 6.40, 6.78-6.93, 7.17, 7.33, 7.43, 8.26.

[0290] 실시예 8(12): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-[4-(3,5-디플루오로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0291] TLC: Rf 0.78(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.1);

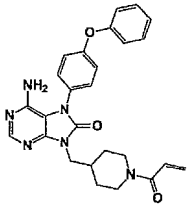
[0292] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.50, 4.59, 4.85, 5.08, 5.42, 5.71, 6.25, 6.39, 6.57-6.62, 7.19, 7.45, 8.26.

[0293] 실시예 8(13): 9-(1-아크릴로일-3-아제티디닐)-6-아미노-7-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0294] TLC: Rf 0.47(메탄올:아세트산에틸=1:19);

[0295] ¹H-NMR(CDCl₃): δ 4.40-4.60, 4.80-4.90, 5.00-5.10, 5.35-5.45, 5.72, 6.25, 6.39, 6.80-7.50, 8.24.

[0296] 실시예 8(14): 9-[(1-아크릴로일-4-피페리디닐)메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0297]

[0298] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0299] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.27-1.44, 1.72-1.86, 2.18-2.37, 2.66, 3.04, 3.90, 4.00, 4.51, 4.67, 5.66, 6.24, 6.56, 7.03-7.24, 7.32-7.46, 8.25.

[0300] 실시예 8(15): 6-아미노-9-[1-(클로로아세틸)-3-아제티디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0301] TLC: Rf 0.41(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0302] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 3.96-4.05, 4.44-4.53, 4.62-4.72, 4.80-4.87, 5.08-5.16, 5.38-5.48, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.24.

[0303] 실시예 8(16): 6-아미노-9-[(3R)-1-(클로로아세틸)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0304] TLC: Rf 0.49(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0305] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.20-2.48, 2.78-3.01, 3.50-3.63, 3.64-3.81, 3.90-4.19, 4.26-4.36, 4.51, 5.14-5.32, 7.02-7.26, 7.27-7.46, 8.21.

[0306] 실시예 8(17): 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0307] TLC: Rf 0.41(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0308] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.88, 2.19-2.43, 2.82-3.05, 3.50-3.74, 3.88-4.18, 4.20-4.30, 4.48, 5.08-5.16, 6.13, 6.95, 7.05-7.23, 7.34-7.46, 8.22.

[0309] 실시예 8(18): 6-아미노-9-[[1-(클로로아세틸)-4-피페리디닐]메틸]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0310] TLC: Rf 0.54(아세트산에틸:메탄올=19:1);

[0311] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.14-1.59, 1.70-1.87, 2.19-2.37, 2.65, 3.10, 3.81-3.95, 3.91, 4.06, 4.50, 4.51-4.63, 7.05-7.23, 7.34-7.46, 8.25.

[0312] 실시예 8(19): 9-[(1-아크릴로일-4-메틸-4-피페리디닐)메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

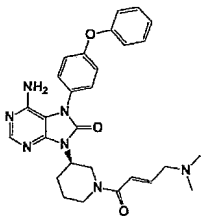
[0313] TLC: Rf 0.55(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[0314] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.15, 1.37-1.85, 3.21-3.50, 3.70-3.99, 4.03-4.23, 4.52-4.73, 5.64, 6.24, 6.56, 6.97-7.23, 7.31-7.50, 8.21.

[0315] 실시예 8(20): 6-아미노-9-[(1-[(2E)-2-부테노일]-3-아제티디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

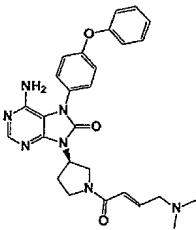
[0316] TLC: Rf 0.63(아세트산에틸:메탄올=9:1);

- [0317] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.89, 4.46, 4.51, 4.79, 5.03, 5.20, 5.39, 5.94, 6.93, 7.07-7.10, 7.19, 7.36-7.43, 8.23.
- [0318] 실시예 8(21): 9-[[$(3R)$ -1-아크릴로일-3-피롤리디닐]메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-8-온
- [0319] TLC: Rf 0.49(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0320] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.77-1.97, 2.02-2.19, 2.83-3.01, 3.38-3.62, 3.66-3.83, 3.98-4.11, 4.42-4.54, 5.61-5.70, 6.30-6.45, 7.04-7.23, 7.36-7.43, 8.23.
- [0321] 실시예 8(22): 9-[[$(2S)$ -1-아크릴로일-2-피롤리디닐]메틸]-6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0322] TLC: Rf 0.44(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0323] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.87-2.28, 3.46-3.78, 3.86-3.96, 3.99-4.10, 4.15-4.23, 4.40, 4.45-4.60, 4.81-4.91, 5.54-5.72, 6.16-6.44, 6.86-6.97, 7.04-7.22, 7.36-7.45, 8.21-8.26.
- [0324] 실시예 9: tert-부틸 $(3R)$ -3-[[6-(디벤질아미노)-5-니트로피리미딘-4-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트
- [0325] 실시예 1에서 제조한 화합물(1.5 g)을 이용하고, tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 $(3R)$ -3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(0.85 g)를 이용하여, 실시예 2와 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.44 g)을 얻었다.
- [0326] TLC: Rf 0.23(헥산:아세트산에틸=9:1).
- [0327] 실시예 10: 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-[[$(3R)$ -피페리딘-3-일]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온 이염산염
- [0328] 실시예 9에서 제조한 화합물을 이용하고, p-페녹시페닐붕산(154 mg)을 이용하여, 실시예 3→실시예 4→실시예 5→실시예 6→실시예 7과 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(155 mg)을 얻었다.
- [0329] TLC: Rf 0.68(메탄올:디클로로메탄:암모니아수=80:20:4).
- [0330] 실시예 11: 6-아미노-9-[[$(3R)$ -1-[($2E$)-4-(디메틸아미노)-2-부텐노일]-3-피페리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



- [0331]
- [0332] 실시예 10에서 제조한 화합물(1.20 g)의 디클로로메탄(6 ml) 용액에 트리에틸아민(1.40 ml)을 첨가하였다. 빙냉 하에서 염화4-브로모크로톤산(0.5 M 디클로로메탄 용액, 5.04 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 빙냉 하에서 30분간 교반하였다. 농축 후에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 농축하였다. 잔류물에 테트라히드로푸란(6 ml), 디메틸아민(2.0 M 테트라히드로푸란 용액, 6.3 ml)을 첨가하여, 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 여과 후, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1→아세트산에틸→아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=18:2:1)에 의해 정제함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(0.66 g)을 얻었다.
- [0333] TLC: Rf 0.40(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=18:2:1);
- [0334] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.52-1.77, 1.87-2.00, 2.00-2.12, 2.18-2.35, 2.53-2.85, 2.93-3.22, 3.57-3.74, 3.97-4.17, 4.36-4.60, 4.66-4.89, 6.35-6.55, 6.76-6.94, 7.03-7.30, 7.32-7.48, 8.21.

- [0335] 실시예 11(1)~실시예 11(26)
- [0336] 실시예 1에서 제조한 화합물을 이용하고, tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그 대신에 상당하는 아민 유도체를 이용하며, p-페녹시페닐붕산 또는 그 대신에 상당하는 붕산을 이용하고, 디메틸아민 또는 그 대신에 상당하는 아민 유도체를 이용하여, 실시예 9→실시예 10→실시예 11과 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 이하의 실시예 화합물을 얻었다.
- [0337] 실시예 11(1): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0338] TLC: Rf 0.21(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0339] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.27, 3.08-3.10, 4.45-4.60, 4.80-4.86, 5.05-5.10, 5.36-5.44, 6.06-6.12, 6.87-6.96, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.35-7.44, 8.24.
- [0340] 실시예 11(2): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(4-모르폴리닐)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0341] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0342] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.48, 3.14-3.16, 3.71-3.73, 4.44-4.59, 4.80-4.86, 5.04-5.09, 5.36-5.46, 6.08-6.13, 6.86-6.95, 7.07-7.15, 7.17-7.22, 7.34-7.42, 8.23.
- [0343] 실시예 11(3): 6-아미노-9-{(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



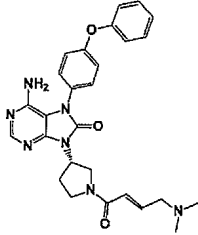
- [0344]
- [0345] TLC: Rf 0.21(디클로로메탄:메탄올=17:3);
- [0346] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.20-2.42, 2.84-3.14, 3.52-3.76, 3.90-4.20, 4.22-4.34, 4.42-4.51, 5.10-5.29, 6.20-6.38, 6.86-7.01, 7.03-7.24, 7.37-7.46, 8.20-8.23.
- [0347] 실시예 11(4): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-{1-[(2E)-4-(1-피페리디닐)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0348] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0349] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.32-1.47, 1.57-1.64, 2.38-2.44, 3.13-3.14, 4.44-4.60, 4.80-4.86, 5.04-5.09, 5.35-5.46, 6.05-6.11, 6.89-6.99, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.35-7.44, 8.24.
- [0350] 실시예 11(5): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-{1-[(2E)-4-(4-티오모르폴리닐)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0351] TLC: Rf 0.58(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0352] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.66-2.75, 3.15-3.17, 4.44-4.59, 4.80-4.86, 5.04-5.09, 5.36-5.44, 6.05-6.11, 6.85-6.94, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.35-7.44, 8.24.
- [0353] 실시예 11(6): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(3-옥소-1-피페라지닐)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-

7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

- [0354] TLC: Rf 0.16(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0355] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.67-2.71, 3.19, 3.22-3.24, 3.36-3.40, 4.45-4.59, 4.81-4.87, 5.05-5.10, 5.37-5.47, 6.05, 6.10-6.16, 6.84-6.93, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.36-7.44, 8.24.
- [0356] 실시예 11(7): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9- $\{1-[(2\text{E})-4-(1\text{-피롤리디닐})-2\text{-부테노일}]-3\text{-아제티디닐}\}$ -7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0357] TLC: Rf 0.39(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0358] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.79-1.83, 2.50-2.65, 3.28-3.31, 4.44-4.60, 4.80-4.85, 5.04-5.09, 5.35-5.45, 6.10-6.15, 6.90-6.99, 7.06-7.14, 7.16-7.22, 7.35-7.43, 8.23.
- [0359] 실시예 11(8): 6-아미노-9-(1- $\{(2\text{E})-4-[(2\text{-히드록시에틸})(\text{메틸})\text{아미노}]-2\text{-부테노일}\}$ -3-아제티디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0360] TLC: Rf 0.40(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0361] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.29, 2.57-2.61, 3.23-3.26, 3.59-3.63, 4.44-4.59, 4.80-4.86, 5.04-5.09, 5.36-5.46, 6.06-6.13, 6.86-6.95, 7.07-7.15, 7.16-7.26, 7.35-7.42, 8.24.
- [0362] 실시예 11(9): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9- $\{(3\text{R})-1-[(2\text{E})-4-(1\text{-피롤리디닐})-2\text{-부테노일}]-3\text{-피롤리디닐}\}$ -7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0363] TLC: Rf 0.42(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0364] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.74-1.92, 2.15-2.43, 2.54-2.70, 2.82-3.06, 3.32, 3.49-3.77, 3.91-4.20, 4.23-4.36, 4.51, 5.10-5.28, 6.36, 6.91-7.04, 7.06-7.24, 7.37-7.45, 8.21.
- [0365] 실시예 11(10): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9- $\{(3\text{R})-1-[(2\text{E})-4-(1\text{-피페리디닐})-2\text{-부테노일}]-3\text{-피롤리디닐}\}$ -7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0366] TLC: Rf 0.39(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0367] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.35-1.50, 1.51-1.65, 2.20-2.48, 2.82-3.06, 3.12, 3.52-3.75, 3.88-4.19, 4.21-4.33, 4.51, 5.09-5.28, 6.27, 6.88-7.04, 7.05-7.23, 7.34-7.44, 8.22.
- [0368] 실시예 11(11): 6-아미노-9- $\{(3\text{R})-1-[(2\text{E})-4-(4\text{-모르폴리닐})-2\text{-부테노일}]-3\text{-피롤리디닐}\}$ -7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0369] TLC: Rf 0.51(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0370] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.19-2.54, 2.83-3.05, 3.14, 3.51-3.77, 3.89-4.19, 4.21-4.32, 4.57, 5.10-5.28, 6.31, 6.87-6.99, 7.04-7.23, 7.34-7.46, 8.21.
- [0371] 실시예 11(12): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9- $\{(3\text{R})-1-[(2\text{E})-4-(4\text{-티오모르폴리닐})-2\text{-부테노일}]-3\text{-피롤리디닐}\}$ -7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0372] TLC: Rf 0.54(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0373] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.10-2.43, 2.50-2.78, 2.82-3.06, 3.15, 3.51-3.74, 3.89-4.19, 4.22-4.33, 4.51, 5.09-5.28, 6.29, 6.86-6.99, 7.04-7.23, 7.35-7.47, 8.22.
- [0374] 실시예 11(13): 6-아미노-9- $\{(3\text{R})-1-[(2\text{E})-4-[\text{에틸}(\text{메틸})\text{아미노}]-2\text{-부테노일}]-3\text{-피롤리디닐}\}$ -7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0375] TLC: Rf 0.34(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);

[0376] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.05-1.19, 2.20-2.43, 2.35, 2.59, 2.82-3.08, 3.31, 3.50-3.77, 3.90-4.20, 4.23-4.33, 4.50, 5.10-5.28, 6.38, 6.88-6.99, 7.04-7.23, 7.35-7.46, 8.21.

[0377] 실시예 11(14): 6-아미노-9-[(3S)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0378]

[0379] TLC: Rf 0.38(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);

[0380] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.20-2.42, 2.83-3.14, 3.52-3.74, 3.92-4.20, 4.24-4.32, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 6.20-6.38, 6.87-7.00, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.20-8.23.

[0381] 실시예 11(15): 6-아미노-9-[(1-[(2E)-4-(디에틸아미노)-2-부테노일]-3-아제티디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0382] TLC: Rf 0.47(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);

[0383] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.01-1.06, 2.51-2.58, 3.25-3.27, 4.44-4.59, 4.81-4.86, 5.04-5.09, 5.36-5.46, 6.07-6.13, 6.91-7.00, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.36-7.44, 8.24.

[0384] 실시예 11(16): 6-아미노-9-(1-[(2E)-4-[에틸(메틸)아미노]-2-부테노일]-3-아제티디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0385] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);

[0386] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.05-1.09, 2.24, 2.41-2.48, 3.15-3.18, 4.44-4.59, 4.80-4.86, 5.04-5.09, 5.36-5.46, 6.05-6.12, 6.89-6.98, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.36-7.44, 8.24.

[0387] 실시예 11(17): 2-[(2E)-4-{3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]-1-아제티디닐}-4-옥소-2-부텐-1-일](메틸)아미노아세트아미드

[0388] TLC: Rf 0.30(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);

[0389] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.35, 3.04, 3.23-3.25, 4.45-4.60, 4.81-4.87, 5.04-5.09, 5.37-5.47, 5.61, 6.05-6.11, 6.84-6.94, 6.99, 7.07-7.15, 7.17-7.23, 7.35-7.44, 8.24.

[0390] 실시예 11(18): 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-4-(디에틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0391] TLC: Rf 0.52(클로로포름:메탄올=9:1);

[0392] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.96-1.11, 2.21-2.43, 2.45-2.63, 2.83-3.05, 3.29, 3.52-3.78, 3.90-4.20, 4.22-4.33, 4.49, 5.10-5.28, 6.33, 6.90-7.04, 7.05-7.23, 7.34-7.47, 8.21.

[0393] 실시예 11(19): 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-4-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0394] TLC: Rf 0.18(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);

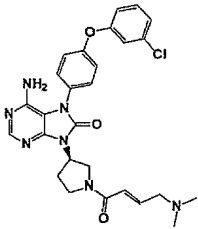
[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.21-2.62, 2.85-3.08, 3.21-3.28, 3.52-3.74, 3.92-4.17, 4.25-4.33, 4.61-4.63, 5.13-5.30, 6.24-6.37, 6.87-6.98, 7.07-7.23, 7.35-7.44, 8.19-8.22.

[0396] 실시예 11(20): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(4-히드록시-1-피페리디닐)-2-부테노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0397] TLC: Rf 0.30(디클로로메탄:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.1);

[0398] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30-1.75, 1.82-1.97, 2.10-2.24, 2.65-2.82, 3.05-3.20, 3.61-3.78, 4.40-4.60, 4.78-4.86, 5.00-5.11, 5.33-5.46, 6.02-6.12, 6.84-6.98, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.23.

[0399] 실시예 11(21): 6-아미노-7-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-9-[(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0400]

[0401] TLC: Rf 0.28(클로로포름:메탄올=9:1);

[0402] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.17-2.43, 2.25, 2.83-3.05, 3.08, 3.51-3.76, 3.91-4.20, 4.22-4.33, 4.50, 5.10-5.18, 6.29, 6.88-7.01, 7.09, 7.10-7.20, 7.33, 7.42, 8.23.

[0403] 실시예 11(22): 6-아미노-9-[(3S)-1-[(2E)-4-[에틸(메틸)아미노]-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0404] TLC: Rf 0.44(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=18:2:1);

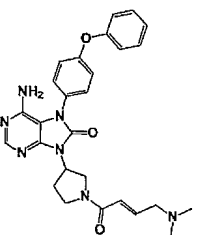
[0405] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.00-1.14, 2.18-2.32, 2.32-2.53, 2.82-3.06, 3.10-3.23, 3.50-3.77, 3.86-4.09, 4.09-4.35, 4.37-4.58, 5.06-5.32, 6.20-6.41, 6.87-7.03, 7.03-7.25, 7.31-7.50, 8.14-8.30.

[0406] 실시예 11(23): 6-아미노-9-[(3S)-1-[(2E)-4-(디에틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0407] TLC: Rf 0.44(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=18:2:1);

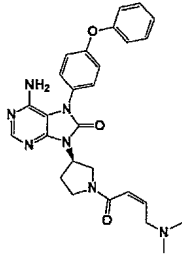
[0408] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 0.97-1.11, 2.19-2.46, 2.47-2.65, 2.85-3.05, 3.21-3.35, 3.50-3.76, 3.89-4.09, 4.09-4.33, 4.40-4.55, 5.10-5.28, 6.21-6.43, 6.88-7.05, 7.05-7.24, 7.34-7.48, 8.17-8.27.

[0409] 실시예 11(24): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0410]

- [0411] TLC: Rf 0.38(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0412] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.20-2.42, 2.83-3.14, 3.52-3.74, 3.92-4.20, 4.24-4.32, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 6.20-6.38, 6.87-7.00, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.20-8.23.
- [0413] 실시예 11(25): 6-아미노-9-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)메틸)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0414] TLC: Rf 0.28(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0415] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.75-1.97, 2.00-2.16, 2.20-2.26, 2.83-3.00, 3.02-3.10, 3.38-3.62, 3.69-3.82, 3.98-4.08, 4.50-4.60, 6.19-6.31, 6.82-6.96, 7.04-7.22, 7.35-7.43, 8.23.
- [0416] 실시예 11(26): 6-아미노-9-((2S)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-2-피롤리디닐)메틸)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0417] TLC: Rf 0.30(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0418] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.86-2.27, 2.98-3.02, 3.03-3.17, 3.45-3.76, 3.88-3.95, 3.98-4.08, 4.15-4.23, 4.39-4.42, 4.47-4.57, 4.80-4.91, 6.09-6.19, 6.66-6.83, 6.94-7.03, 7.04-7.23, 7.35-7.46, 8.20-8.27.
- [0419] 실시예 12: 디메틸아미노아세트알데히드 이아황산염
- [0420] 디메틸아미노아세트알데히드 디에틸 아세탈(2.00 g)에 물(1 ml)과 진한 염산(2.4 ml)을 첨가하여 40°C에서 3시간 동안 가열하였다. 빙냉 하에서 이아황산나트륨(3.0 M 수용액, 3.6 ml), 에탄올(10 ml)을 첨가하여 실온에서 1시간 30분간 교반하였다. 여과 후, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 60°C에서 감압 건조시키고, 표제 화합물(1.29 g)을 얻었다.
- [0421] 실시예 13: tert-부틸 (3R)-3-[[6-(디벤질아미노)-5-니트로피리미딘-4-일]아미노]피롤리딘-1-카르복실레이트
- [0422] 실시예 1에서 제조한 화합물(19 g)을 이용하고, tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트(10.5 g)를 이용하여, 실시예 2와 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(27.0 g)을 얻었다.
- [0423] TLC: Rf 0.29(헥산:아세트산에틸=4:1).
- [0424] 실시예 14: 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-[(3R)-피롤리딘-3-일]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온 이염산염
- [0425] 실시예 13에서 제조한 화합물(9.0 g)을 이용하고, p-페녹시페닐붕산(2.1 g)을 이용하여, 실시예 10과 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(945 mg)을 얻었다.
- [0426] TLC: Rf 0.43(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=8:1:0.1).
- [0427] 실시예 15: 디에틸 (2-[[[(3R)-3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]피롤리딘-1-일]-2-옥소에틸]포스포노에이트
- [0428] 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.827 g)을 테트라히드로푸란(5 ml)에 첨가하여 40°C로 가열하였다. 이 용액에 테트라히드로푸란(5 ml)에 용해한 디에틸포스포노아세트산(1.00 g)을 첨가하였다. 40°C에서 30분간 교반하였다. 테트라히드로푸란(0.5 ml)에 실시예 14에서 제조한 화합물(50 mg), 트리에틸아민(0.03 ml), 상기에서 조제한 용액(0.28 ml)을 첨가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 농축하였다. 얻어진 잔류물을 감압 건조시켜 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(53 mg)을 얻었다.
- [0429] TLC: Rf 0.46(클로로포름:메탄올:28% 암모니아수=80:10:1).
- [0430] 실시예 16: 6-아미노-9-((3R)-1-[(2Z)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0431]

[0432] 실시예 12에서 제조한 화합물(53 mg)에 에탄올(0.9 ml)에 첨가하고, 염화리튬(4.2 mg)을 첨가하였다. 빙냉 하에서 수산화칼륨(45% 수용액, 0.056 ml)을 첨가하고, 실시예 15에서 제조한 화합물(25 mg)을 물(0.25 ml)에 용해하여 첨가하였다. 빙냉 하에서 30분간 교반하였다. 또한, 실시예 15에서 제조한 화합물(7.5 mg)을 물(0.25 ml)에 용해하여 첨가하였다. 빙냉 하에서 2시간 동안 교반하고, 그 후, 실온에서 1일간 교반하였다. 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 감압 농축하였다. 얻어진 잔류물을 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올:28% 암모니아수=80:10:1)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(7.7 mg)을 얻었다.

[0433] TLC: Rf 0.43(클로로포름:메탄올:암모니아수=80:10:1);

[0434] ¹H-NMR(CDC₁₃): δ 2.14-2.45, 2.81-3.03, 3.43-3.68, 3.80-4.06, 4.06-4.28, 4.42-4.62, 5.11-5.29, 5.97-6.24, 7.03-7.25, 8.17-8.28.

[0435] 실시예 17: tert-부틸 4-({[6-(디벤질아미노)-5-니트로피리미딘-4-일]아미노}메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0436] 실시예 1에서 제조한 화합물(45.5 g)을 이용하고, tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(27.5 g)를 이용하여, 실시예 2와 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(68.3 g)을 얻었다.

[0437] TLC: Rf 0.56(헥산:아세트산에틸=2:1).

[0438] 실시예 18: 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-(피페리딘-4-일메틸)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온 이염산염

[0439] 실시예 17에서 제조한 화합물을 이용하고, p-페녹시페닐붕산(19 g)을 이용하여, 실시예 10과 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(1.66 g)을 얻었다.

[0440] TLC: Rf 0.10(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=18:2:1).

[0441] 실시예 19: 6-아미노-9-([1-(2-부티노일)-4-피페리디닐]메틸)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0442]

[0443] 실시예 18에서 제조한 화합물(100 mg)의 디메틸포름아미드(3 ml) 용액에 2-부틴산(34 mg)과 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드·염산염(EDC)(78 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)(62 mg), 트리에틸아민(114 μl)을 첨가한 후, 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올:28% 암모니아수=90:10:1)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(75 mg)을 얻었다.

[0444] TLC: Rf 0.43(아세트산에틸:메탄올=19:1);

- [0445] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21-1.45, 1.71-1.83, 1.99, 2.18-2.36, 2.59-2.72, 2.99-3.94, 4.34-4.61, 7.05-7.24, 7.36-7.43, 8.24.
- [0446] 실시예 19(1)~실시예 19(49)
- [0447] 실시예 1에서 제조한 화합물을 이용하고, tert-부틸 (3R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그 대신에 상당하는 아민 유도체를 이용하며, p-페녹시페닐붕산 또는 그 대신에 상당하는 붕산을 이용하여, 실시예 9→실시예 10→실시예 19와 동일한 목적의 조작으로 처리함으로써, 이하의 실시예 화합물을 얻었다.
- [0448] 실시예 19(1): 6-아미노-9-[1-(2-부티노일)-3-아제티디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0449] TLC: Rf 0.38(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0450] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.99, 4.39-4.57, 4.75-4.83, 4.97-5.05, 5.32-5.43, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.24.
- [0451] 실시예 19(2): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
-
- [0452]
- [0453] TLC: Rf 0.68(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0454] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.23-2.39, 2.80-3.01, 3.50-3.63, 3.67-3.80, 3.86-4.02, 4.03-4.18, 4.23-4.33, 4.42-4.51, 5.11-5.25, 7.04-7.23, 7.34-7.45, 8.20-8.23.
- [0455] 실시예 19(3): 6-아미노-9-[(3S)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0456] TLC: Rf 0.27(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0457] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.89-4.00, 4.03-4.18, 4.23-4.34, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.20-8.23.
- [0458] 실시예 19(4): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-[(3R)-1-프로피올로일-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0459] TLC: Rf 0.51(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0460] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.25-2.43, 2.82-3.01, 3.05, 3.52-3.66, 3.73-3.85, 3.92-4.04, 4.07-4.23, 4.31-4.40, 4.48, 5.17-5.27, 7.06-7.23, 7.34-7.47, 8.23.
- [0461] 실시예 19(5): (2E)-4-{3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]-1-아제티디닐}-4-옥소-N-페닐-2-부텐아미드
- [0462] TLC: Rf 0.56(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0463] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.43-4.72, 4.87-4.96, 5.10-5.20, 5.40-5.52, 6.20, 6.36, 7.04-7.43, 7.72, 8.22, 12.49.
- [0464] 실시예 19(6): (2E)-4-{3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]-1-아제티디닐}-4-옥소-2-부텐아미드
- [0465] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올:트리에틸아민=9:1:0.5);
- [0466] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: δ 4.29-4.35, 4.57-4.70, 4.86-4.91, 5.28-5.37, 5.82, 6.77-6.88, 7.10-7.20, 7.39-7.46, 7.86, 8.14.

- [0467] 실시예 19(7): 6-아미노-7-(4-페녹시페닐)-9-[(1-프로피올로일-4-피페리디닐)메틸]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0468] TLC: Rf 0.38(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0469] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.26-1.50, 1.74-1.88, 2.19-2.38, 2.69, 3.09, 3.10, 3.91, 4.41, 4.49, 4.56, 7.05-7.23, 7.35-7.44, 8.25.
- [0470] 실시예 19(8): (2E)-4-[(3R)-3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]-1-피롤리디닐]-4-옥소-2-부텐아미드
- [0471] TLC: Rf 0.41(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0472] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.23-2.47, 2.81-3.02, 3.45-3.82, 3.99-4.23, 4.35-4.53, 5.16-5.31, 5.50-5.65, 5.84-6.00, 6.97-7.30, 7.34-7.43, 8.19-8.22.
- [0473] 실시예 19(9): 6-아미노-9-[1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
-
- [0474]
- [0475] TLC: Rf 0.27(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0476] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.89-4.00, 4.03-4.18, 4.23-4.34, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 7.05-7.24, 7.35-7.43, 8.20-8.23.
- [0477] 실시예 19(10): 에틸 (2E)-4-[(3-[6-아미노-8-옥소-7-(4-페녹시페닐)-7,8-디히드로-9H-푸린-9-일]-1-아제티디닐]-4-옥소-2-부텐오에이트
- [0478] TLC: Rf 0.35(아세트산에틸);
- [0479] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.30-1.35, 4.22-4.30, 4.48-4.68, 4.84-4.90, 5.12-5.17, 5.40-5.50, 6.86-7.06, 7.07-7.16, 7.18-7.23, 7.35-7.44, 8.24.
- [0480] 실시예 19(11): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-페녹시-2-부텐오일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0481] TLC: Rf 0.55(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0482] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 4.38-4.60, 4.68-4.79, 4.80-4.89, 4.99-5.11, 5.32-5.46, 6.24-6.34, 6.87-7.43, 8.22.
- [0483] 실시예 19(12): 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-히드록시-2-부텐오일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0484] TLC: Rf 0.21(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0485] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.82-1.90, 4.35-4.41, 4.43-4.62, 4.79-4.87, 5.03-5.12, 5.36-5.47, 6.19-6.26, 6.98-7.23, 7.35-7.44, 8.23.
- [0486] 실시예 19(13): 6-아미노-9-{1-[(2E)-2,4-펜타디에노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0487] TLC: Rf 0.47(아세트산에틸:메탄올=9:1);

- [0488] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.42-4.67, 4.80-4.90, 5.02-5.13, 5.33-5.50, 5.61, 6.02, 6.39-6.55, 7.04-7.27, 7.32-7.48, 8.24.
- [0489] 실시예 19(14): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(시클로헥실옥시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0490] TLC: Rf 0.44(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0491] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22-2.46, 1.48-1.70, 1.72-1.88, 1.94-2.05, 2.22-2.40, 2.80-3.01, 3.51-3.62, 3.68-3.80, 3.87-4.00, 4.02-4.18, 4.22-4.37, 4.42-4.55, 5.11-5.24, 6.98-7.05, 7.29-7.36, 8.19-8.23.
- [0492] 실시예 19(15): 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐]메틸]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0493] TLC: Rf 0.28(클로로포름:메탄올=9:1);
- [0494] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.75-1.97, 2.00-2.16, 2.20-2.26, 2.83-3.00, 3.02-3.10, 3.38-3.62, 3.69-3.82, 3.98-4.08, 4.50-4.60, 6.19-6.31, 6.82-6.96, 7.04-7.22, 7.35-7.43, 8.23.
- [0495] 실시예 19(16): 6-아미노-9-[(2S)-1-(2-부테노일)-2-피롤리디닐]메틸]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0496] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0497] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.75, 3.80-2.27, 3.58-3.73, 3.94-4.04, 4.06-4.19, 4.39-4.55, 4.66-4.82, 7.03-7.22, 7.35-7.46, 8.22-8.24.
- [0498] 실시예 19(17): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0499] TLC: Rf 0.45(디클로로메탄:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0500] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 6.93-7.00, 7.05-7.09, 7.10-7.20, 7.26-7.35, 7.38-7.44, 8.20-8.24.
- [0501] 실시예 19(18): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-플루오로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0502] TLC: Rf 0.52(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0503] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.51-3.62, 3.68-3.80, 3.88-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.40-4.55, 5.13-5.25, 6.77-6.93, 7.12-7.20, 7.28-7.44, 8.20-8.25.
- [0504] 실시예 19(19): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3,5-디플루오로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0505] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0506] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.52-3.63, 3.68-3.80, 3.88-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.54, 5.13-5.25, 6.53-6.66, 7.17-7.27, 7.41-7.48, 8.21-8.26.
- [0507] 실시예 19(20): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(3-플루오로-4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0508] TLC: Rf 0.41(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0509] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.00, 3.52-3.63, 3.68-3.80, 3.88-4.00, 4.03-4.19, 4.23-

4.34, 4.46-4.57, 5.13-5.25, 7.02-7.21, 7.29-7.42, 8.21-8.26.

- [0510] 실시예 19(21): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0511] TLC: Rf 0.26(아세트산에틸);
- [0512] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.54, 5.12-5.25, 6.99-7.16, 7.35-7.41, 8.20-8.24.
- [0513] 실시예 19(22): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-클로로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0514] TLC: Rf 0.28(아세트산에틸);
- [0515] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.02, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.54, 5.12-5.25, 7.00-7.06, 7.09-7.17, 7.30-7.43, 8.20-8.24.
- [0516] 실시예 19(23): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0517] TLC: Rf 0.35(아세트산에틸);
- [0518] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.51, 5.13-5.25, 6.84-6.92, 6.99-7.03, 7.07-7.15, 7.24-7.31, 7.36-7.41, 8.20-8.24.
- [0519] 실시예 19(24): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0520] TLC: Rf 0.33(아세트산에틸);
- [0521] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.22-2.42, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.55, 5.13-5.25, 6.95-7.02, 7.04-7.16, 7.17-7.23, 7.33-7.41, 8.20-8.24.
- [0522] 실시예 19(25): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-[3-(트리플루오로메틸)페녹시]페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0523] TLC: Rf 0.33(아세트산에틸);
- [0524] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.22-2.42, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.55, 5.13-5.25, 7.12-7.20, 7.22-7.28, 7.35-7.38, 7.40-7.57, 8.20-8.24.
- [0525] 실시예 19(26): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-메톡시페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0526] TLC: Rf 0.23(아세트산에틸);
- [0527] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.83, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.41-4.55, 5.13-5.25, 6.89-6.97, 7.00-7.08, 7.30-7.38, 8.19-8.23.
- [0528] 실시예 19(27): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-메톡시페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0529] TLC: Rf 0.28(아세트산에틸);
- [0530] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.83, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.41-4.55, 5.13-5.25, 6.62-6.69, 6.71-6.78, 7.10-7.19, 7.24-7.35, 7.36-7.42, 6.89-6.97, 7.00-7.08, 7.30-7.38, 8.20-8.24.

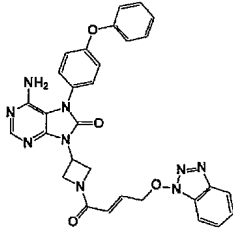
- [0531] 실시예 19(28): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-이소프로필페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0532] TLC: Rf 0.31(아세트산에틸);
- [0533] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20-1.34, 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.79, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.46-4.57, 5.13-5.25, 6.98-7.03, 7.06-7.15, 7.21-7.30, 7.33-7.41, 8.20-8.24.
- [0534] 실시예 19(29): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-이소프로필페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0535] TLC: Rf 0.40(아세트산에틸);
- [0536] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20-1.28, 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.46-4.57, 5.13-5.25, 6.84-6.90, 6.98, 7.04-7.16, 7.27-7.41, 8.20-8.24.
- [0537] 실시예 19(30): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(2-이소프로필페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0538] TLC: Rf 0.37(아세트산에틸);
- [0539] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.20-1.27, 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.16-3.30, 3.47-3.63, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.46-4.56, 5.13-5.25, 6.93-7.00, 7.01-7.08, 7.17-7.24, 7.32-7.41, 8.20-8.24.
- [0540] 실시예 19(31): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(2-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0541] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸);
- [0542] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.44-4.55, 5.13-5.25, 6.98-7.05, 7.10-7.18, 7.20-7.40, 8.20-8.24.
- [0543] 실시예 19(32): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3-클로로페녹시)-3-메톡시페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0544] TLC: Rf 0.33(아세트산에틸);
- [0545] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.82-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.81, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.48-4.60, 5.14-5.26, 6.85-6.92, 6.95-7.01, 7.05-7.14, 7.22-7.29, 8.23-8.27.
- [0546] 실시예 19(33): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3,4-디클로로페녹시)-3-메톡시페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0547] TLC: Rf 0.33(아세트산에틸);
- [0548] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.82-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.81, 3.87, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.48-4.60, 5.14-5.27, 6.81-6.86, 6.97-7.01, 7.06-7.16, 7.37-7.40, 8.23-8.27.
- [0549] 실시예 19(34): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(3-메톡시-4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0550] TLC: Rf 0.31(아세트산에틸);
- [0551] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.82-3.01, 3.47-3.63, 3.69-3.81, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.48-4.60, 5.14-5.27, 6.90-6.97, 7.00-7.04, 7.05-7.18, 7.32-7.41, 8.23-8.26.
- [0552] 실시예 19(35): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3,4-디클로로페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

로-8H-푸린-8-온

- [0553] TLC: Rf 0.37(아세트산에틸);
- [0554] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.50-3.63, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.44-4.55, 5.14-5.27, 6.92-6.98, 7.12-7.22, 7.40-7.49, 8.21-8.26.
- [0555] 실시예 19(36): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피페리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0556] TLC: Rf 0.59(아세트산에틸);
- [0557] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.55-1.80, 1.84-2.11, 2.55-2.76, 3.07-3.21, 3.63-3.74, 4.06-4.17, 4.38-4.59, 4.60-4.74, 7.04-7.23, 7.33-7.44, 8.20-8.24.
- [0558] 실시예 19(37): 6-아미노-7-[4-(벤질옥시)페닐]-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0559] TLC: Rf 0.22(아세트산에틸);
- [0560] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.50-3.62, 3.68-3.79, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.40-4.50, 5.08-5.27, 7.07-7.16, 7.32-7.46, 8.18-8.25.
- [0561] 실시예 19(38): 6-아미노-7-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)페닐]-9-[1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0562] TLC: Rf 0.69(아세트산에틸:메탄올:암모니아수=9:1:0.1);
- [0563] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.80-3.01, 3.47-3.62, 3.69-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.40-4.51, 5.12-5.25, 6.01, 6.53-6.59, 6.60-6.63, 6.79-6.83, 7.04-7.13, 7.32-7.40, 8.20-8.23.
- [0564] 실시예 19(39): 6-아미노-7-(4-아닐리노페닐)-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0565] TLC: Rf 0.66(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0566] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.23-2.40, 2.80-3.01, 3.50-3.62, 3.68-3.80, 3.87-4.00, 4.02-4.19, 4.23-4.34, 4.46-4.60, 5.12-5.25, 6.02, 7.00-7.18, 7.22-7.40, 8.18-8.22.
- [0567] 실시예 19(40): 6-아미노-7-(4-벤조일페닐)-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0568] TLC: Rf 0.62(아세트산에틸:메탄올=8:1);
- [0569] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.24-2.41, 2.81-3.01, 3.52-3.63, 3.68-3.81, 3.88-4.01, 4.03-4.20, 4.25-4.36, 4.55-4.65, 5.17-5.29, 7.49-7.68, 7.81-7.86, 7.97-8.03, 8.25-8.29.
- [0570] 실시예 19(41): 6-아미노-7-(4-벤질페닐)-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0571] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올=9:1);
- [0572] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.02, 2.23-2.39, 2.80-3.00, 3.50-3.61, 3.67-3.79, 3.87-4.00, 4.02-4.18, 4.23-4.32, 4.44-4.52, 5.12-5.24, 7.18-7.42, 8.19-8.23.
- [0573] 실시예 19(42): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(페녹시메틸)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0574] TLC: Rf 0.50(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0575] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.94-2.03, 2.25-2.40, 2.82-3.01, 3.51-3.63, 3.69-3.80, 3.88-4.01, 4.05-4.19, 4.25-4.34, 4.45-4.54, 5.11-5.27, 6.95-7.05, 7.28-7.37, 7.43-7.51, 7.60-7.66, 8.22-8.27.

- [0576] 실시예 19(43): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-{4-[(6-메틸-2-피리디닐)옥시]페닐}-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0577] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0578] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.46, 2.81-3.01, 3.50-3.62, 3.68-3.80, 3.87-4.01, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.52-4.62, 5.14-5.27, 6.73-6.78, 6.93-6.98, 7.23-7.32, 7.40-7.46, 7.60-7.67, 8.21-8.25.
- [0579] 실시예 19(44): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-플루오로-3-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0580] TLC: Rf 0.51(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0581] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.52-3.63, 3.68-3.80, 3.87-4.01, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.54, 5.14-5.27, 6.84-6.95, 6.99-7.12, 7.34-7.41, 8.20-8.24.
- [0582] 실시예 19(45): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-메톡시-3-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0583] TLC: Rf 0.51(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0584] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.23, 2.24-2.39, 2.81-3.01, 3.52-3.62, 3.68-3.80, 3.85, 3.87-4.01, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.42-4.54, 5.14-5.26, 6.80-6.84, 6.85-6.93, 7.01-7.09, 7.31-7.39, 8.20-8.24.
- [0585] 실시예 19(46): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-플루오로-3-메톡시페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0586] TLC: Rf 0.48(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0587] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.48-3.63, 3.68-3.80, 3.87-4.01, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.44-4.56, 5.14-5.26, 6.57-6.63, 6.70-6.78, 7.03-7.14, 7.37-7.43, 8.20-8.24.
- [0588] 실시예 19(47): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(3,4-디메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0589] TLC: Rf 0.53(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0590] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.48-3.62, 3.68-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.48-4.59, 5.14-5.25, 6.80-6.84, 6.89, 7.04-7.17, 7.32-7.40, 8.20-8.24.
- [0591] 실시예 19(48): 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-[4-(4-클로로-3-메틸페녹시)페닐]-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0592] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0593] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.94-2.03, 2.24-2.40, 2.81-3.01, 3.52-3.64, 3.70-3.80, 3.87-4.00, 4.03-4.19, 4.23-4.34, 4.48-4.59, 5.14-5.25, 6.82-6.88, 6.98, 7.06-7.15, 7.33-7.42, 8.20-8.24.
- [0594] 실시예 19(49): 6-아미노-9-[(3R)-1-[(2E)-3-클로로-2-부티노일]-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
- [0595] TLC: Rf 0.64(아세트산에틸:메탄올=19:1);
- [0596] ¹H-NMR(CDC1₃): δ 2.23-2.31, 2.32-2.40, 2.54-2.60, 2.86-2.97, 3.47-3.65, 2.81-3.01, 3.52-3.64, 3.84-3.88, 3.93-4.01, 4.08-4.14, 4.20-4.25, 4.40-4.54, 5.15-5.24, 6.20-6.31, 7.07-7.17, 7.18-7.22, 7.35-7.44, 8.20-8.24.
- [0597] 실시예 20: 6-아미노-9-{1-[(2E)-4-(1 H-벤조트리아졸-1-일옥시)-2-부티노일]-3-아제티디닐}-7-(4-페녹시페

닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온



[0598]

[0599] 실시예 7에서 제조한 화합물(1.0 g)의 디메틸포름아미드(22 ml) 용액에 4-브로모크로톤산(0.44 g)과 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드염산염(0.86 g), HOBT(0.68 g), 트리에틸아민(1.3 ml)을 첨가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 하기 물성치를 갖는 표제 화합물(0.43 g)을 얻었다.

[0600] TLC: Rf 0.56(디클로로메탄:메탄올:28% 암모니아수=9:1:0.1);

[0601] ¹H-NMR(CDC₃): δ 4.43-4.63, 4.79-4.88, 4.99-5.05, 5.22-5.24, 5.35-5.45, 6.26-6.34, 7.01-7.23, 7.36-7.44, 7.51-7.62, 8.22.

[0602] 실시예 21: 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-{4-[히드록시(페닐)메틸]페닐}-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온

[0603] 실시예 19(40)에서 제조한 화합물(30 mg)의 메탄올(1 ml) 용액을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(2.4 mg)을 첨가하여 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석한 후, 물, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압 농축하고, 얻어진 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸→아세트산에틸:메탄올=10:1)에 의해 정제함으로써, 이하의 물성치를 갖는 표제 화합물(28 mg)을 얻었다.

[0604] TLC: Rf 0.58(아세트산에틸:메탄올=9:1);

[0605] ¹H-NMR(CDC₃): δ 1.94-2.03, 2.23-2.39, 2.57, 2.80-3.00, 3.50-3.61, 3.67-3.79, 3.87-4.00, 4.02-4.18, 4.23-4.32, 4.45-4.54, 5.12-5.24, 5.91, 7.27-7.43, 7.56-7.62, 8.20-8.23.

[0606] [약리 실험예]

[0607] 생물학적 실시예 1: Btk 저해 활성 및 Btk에 대한 선택성의 측정(in vitro 시험)

[0608] Btk 효소 저해 활성의 측정은, 이하의 시약(Tyr-1 펩티드, Thy-1 포스포-펩티드, 5×키나아제 버퍼, ATP, 발색 시약 B, 발색 버퍼 및 반응 정지 시약)을 포함하는 Z'-LYTE™ 키나아제 분석 키트-Tyr1 펩티드(Invitrogen사) 및 Btk(Invitrogen사)를 이용하여 첨부된 설명서에 따라 실시하였다.

[0609] 시험 화합물을 디메틸설폭시드(DMSO)에 희석한 용액 또는 DMSO를, 각각 5 μl/웰 및 기질/효소 혼합 용액을 10 μl/웰, 96-웰 분석 플레이트에 첨가하고, 30℃에서 20분간 반응시켰다. 기질/효소 혼합 용액은 Tyr-1 펩티드가 종농도 4 μM 및 Btk가 종농도 5 nM이 되도록 키나아제 버퍼(DL-디티오트레이톨(DTT; 2.7 mM), 1.33×키나아제 버퍼)로 희석하여 작성하였다. 다음에, 아데노신트립스페이트(ATP; 종농도 36 μM)를 5 μl/웰로 첨가하고, 30℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 발색 시약 B를 발색 버퍼로 128배로 희석한 발색 용액을 10 μl 첨가하고, 30℃에서 1시간 더 반응시켰다. 그 후, 반응정지액을 10 μl 첨가하여 효소 반응을 정지시켰다. 형광 플레이트 리더, Fusion Universal Microplate Analyzer(PerkinElmer사)를 이용하여 각 웰 445 nm 및 520 nm의 형광 강도를 측정하였다. 인산화의 비율은 키트의 첨부된 설명서에 따라 520 nm(플루오레세인 발색)에 대한 445 nm(쿠마린 발색)에서의 발색 비율에 의해 결정하였다.

[0610] 시험 화합물의 저해율(%)은 이하의 식을 이용하여 산출하였다.:

[0611] [수학식 1]

[0612] 인산화 저해율(%) = $1 - \{(A_c - A_x) / (A_c - A_B)\} \times 100$

[0613] A_x: 피험 화합물 첨가시의 인산화율

[0614] A_B: ATP 비첨가시(블랭크)의 인산화율

[0615] A_c: DMSO만 첨가시(컨트롤)의 인산화율

[0616] 피험 화합물의 50% 저해율의 값(IC50값)은 피험 화합물의 각 농도에 있어서의 저해율에 기초한 저해 곡선으로부터 산출하였다.

[0617] 다른 키나아제(예컨대, Lck, Fyn, LynA(모두 Invitrogen사))의 저해 활성의 측정은 Btk 대신에 각종 키나아제를 이용하여 상기한 방법과 동일하게 행하였다.

[0618] 그 결과, 본 발명 화합물의 IC50값은 예컨대 실시예 8, 실시예 11(3), 실시예 8(14), 실시예 19(2) 및 실시예 19(40)의 화합물에 대해서는 각각 0.004 μM, 0.014 μM, 0.004 μM, 0.007 μM 및 0.011 μM이었다.

[0619] 또한, 본 발명 화합물의 다른 키나아제, 특히 Lck, Fyn, LynA에 대한 Btk 선택적 저해 활성은 각종 키나아제의 IC50값의 비에 기초하여 산출하고, 이하의 표1에 나타낸 바와 같았다.

표 1

실시예번호	Lck [IC50]/Btk [IC50]	Fyn [IC50]/Btk [IC50]	LynA [IC50]/Btk [IC50]
8	80	453	459
8 (14)	220	2500	1767
11 (3)	19	236	143
19 (2)	114	762	471

[0620]

[0621] 그 결과, 본 발명 화합물은 Btk 저해 활성을 가질 뿐만 아니라, 다른 키나아제에 대한 Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것을 알 수 있었다.

[0622] 생물학적 실시예 2: 인간 PBMC를 이용한 B 세포 활성화 또는 T 세포 활성화의 측정

[0623] 96웰 플레이트(Nunc사)에 10 mmol/l의 피험 화합물의 DMSO 용액을 분주(分注)하고, 또한, DMSO로 5배 공비(公比)의 희석 계열을 조제하였다. RPMI1640 배지(10% HI-FBS, 1% 페니실린 함유)로 10배 더 희석하여 100배 농도의 피험 화합물 희석 용액으로 하였다. 인간 말초혈 단핵구(PBMC)를 2×10^6 세포수/ml의 밀도가 되도록 배지로 희석하였다. 100배 농도의 피험 화합물 희석 용액 또는 용매(10% DMSO) 4 μl를 넣은 96웰 플레이트에 세포 현탁액 396 μl를 첨가하여 37°C, 5% CO₂로 10분간 인큐베이션하였다. 96웰 플레이트에 항IgM 항체(Southern Biotech사)/IL-4(R&D Systems사) 용액 또는 항CD3/CD28 항체 비드액(Invitrogen사)을 10 μl 첨가하고, 거기에 상기에서 조정된 세포 현탁액 90 μl를 첨가하였다(중농도: 항IgM 항체 1 μg/ml, IL-43 ng/ml, 항CD3/CD28 항체 비드 2×10^6 비드/ml). 비자극 샘플의 웰에는 이들 자극 물질 대신에 배지를 10 μl 첨가하고, 다시 37°C, 5% CO₂로 정치시켰다. T 세포 활성화 평가는 16시간, B 세포 활성화 평가는 22시간 동안 인큐베이션하였다. Cytotfix Buffer(BD Biosciences사)를 100 μl 첨가하고, 37°C에서 15분간 정치시키고, 1500 rpm으로 10분간 원심한 후, 상청을 제거하였다. -20°C의 Perm buffer II(BD Biosciences사)를 200 μl 첨가하고, 30분간 빙상에서 정치시키고, 1500 rpm으로 10분간 원심한 후, 상청을 제거하였다. Stain Buffer(BD Biosciences사)를 0.5 ml 첨가하여 1500 rpm으로 10분간 원심하였다. 항체의 혼합액을 100 μl 첨가하고, 차광 하, 빙상에서 30분간 인큐베이션하였다. 항체는 PerCP 표지 항CD3 항체(BD Biosciences사), AF488 표지 항CD20 항체(BD Biosciences사)와 PE 표지 항CD69 항체(BD Biosciences사)를 1:1:1로 혼합한 것을, Stain Buffer로 10배 희석하여 이용하였다. Stain Buffer를 0.4 ml 첨가하고, 상청을 제거하였다. Stain Buffer를 0.3 ml 첨가하여 세포 침사(沈渣)를 현탁시켜, FACS 측정용 검체로 하였다. FACS 해석에는 BD FACSCalibur(BD Biosciences사) 및 데이터 해석 소프트웨어 CELLQuest Version 3.3(BD Biosciences사)을 이용하였다. CD20 양성 CD3 음성 세포(B 세포) 또는 CD3 양성 CD20 음성 세포(T 세포)의 CD69 양성 시그널(평균 형광 강도)을 측정하였다. 비자극 샘플의 값을 빼고 나서 자극 컨트롤 샘플의 값에 대한 저해율을 계산하였다. Prism(ver 5.01J, GraphPad Software)을 이용하여 저해율을

그래프에 플롯하고, IC50값을 산출하였다.

[0624] 그 결과, 본 발명 화합물의 B 세포에 있어서의 CD69 양성 시그널의 IC50값은, 예컨대, 실시예 8, 실시예 11(3), 실시예 8(14) 및 실시예 19(2)의 화합물은 각각 0.021 μ M, 0.032 μ M, 0.023 μ M 및 0.061 μ M이었다. 한편, 본 발명 화합물의 T 세포에 있어서의 CD69 양성 시그널의 IC50값은, 상기 화합물은 모두 >10 μ M이었다. 따라서, 본 발명 화합물은 B 세포의 활성화를 선택적으로 저해하는 작용이 있는 것을 알 수 있었다.

[0625] 생물학적 실시예 3: 래트 및 인간 간 마이크로솜 내에서의 안정성 평가

[0626] (1) 피험 화합물 용액의 조제

[0627] 피험 화합물(10 mmol/l DMSO 용액, 5 μ l)을 50% 아세트니트릴 수용액(195 μ l)으로 희석하여 0.25 mmol/l 용액을 제작하였다.

[0628] (2) 반응 0분의 샘플 조제

[0629] 미리 37°C로 따뜻하게 한 반응용 용기에 0.5 mg/ml 래트 및 인간 간 마이크로솜(Xenotech사) 및 NADPH-Co-factor(BD Biosciences사)를 포함하는 0.1 mol/l 인산완충액(pH 7.4) 245 μ l를 첨가하여 5분간 프리인큐베이션한 후, 앞의 피험 화합물 용액(5 μ l)을 첨가하여 반응을 개시하였다. 개시 직후에 20 μ l를 채취하여 내부 표준 물질(와파린)을 포함하는 아세트니트릴 180 μ l에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이 용액 20 μ l를 제단백용 필터가 있는 플레이트 상에서 50% 아세트니트릴 수용액 180 μ l와 교반한 후, 흡인 여과하여 여과액을 표준 샘플로 하였다.

[0630] (3) 반응 15분의 샘플 조제

[0631] 앞의 반응 용액을 37°C에서 15분간 인큐베이션한 후, 20 μ l를 냉아세트니트릴(내부 표준 물질 와파린을 함유함) 180 μ l에 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이 20 μ l를 제단백용 필터가 있는 플레이트 상에서 50% 아세트니트릴 수용액 180 μ l와 교반한 후, 흡인 여과하여 여과액을 표준 샘플로 하였다.

[0632] (4) 평가 방법 및 결과

[0633] 잔존율(%)은, 시료 용액 1 μ l를 LC-MS/MS에 주입하고, 반응 샘플의 피크 면적비(피험 화합물의 피크 면적/내부 표준 물질의 피크 면적)를 표준 샘플의 피크 면적비로 나눈 값을 100배 하여 산출하였다.

[0634] 피험 화합물로서는, 본 발명 화합물 및 비교 화합물로서 피라졸로피리미딘 골격을 갖는 특허문헌 1에 기재한 실시예 화합물인 1-((3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리디닐)-2-프로펜-1-온(비교 화합물 A) 및 1-((3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온(비교 화합물 B)을 이용하였다. 피험 화합물의 래트 및 인간 간 마이크로솜 내에서의 잔존율(%)은 이하의 표 2에 나타낸 바와 같았다.

표 2

화합물	래트 간 마이크로솜종의 잔존율 (%)	인간 간 마이크로솜종의 잔존율 (%)
비교 화합물 A	0	0
비교 화합물 B	50.6	55.9
실시예 8	100	87.0
실시예 19 (2)	86.4	100
실시예 19 (9)	100	97.9
실시예 11 (24)	88.5	100

[0635]

[0636] 그 결과, 본 발명 화합물은, 비교 화합물에 대하여 래트 및 인간 간 마이크로솜 내에서 매우 안정된 것을 알 수 있었다.

[0637] 생물학적 실시예 4: 약물 대사효소의 저해 활성 측정(인간 CYP2C8 및 인간 CYP2C19 저해 작용)

[0638] [실험 방법]

[0639] 반응은 96웰 플레이트 상에서 행하였다. 양성 대조 물질(CYP2C8: 케토코나졸, CYP2C19: 트라닐시프로민)은 최종 농도의 300배의 농도로 DMSO로 조정하고 (CYP2C8: 0.6 및 6 mmol/l, CYP2C19: 0.9 및 9 mmol/l), 2.7%의 아

세토니트릴을 포함하는 정제수로 75배 희석한 용액을 준비하였다(CYP2C8: 8 및 80 $\mu\text{mol}/\ell$, CYP2C19: 12 및 120 $\mu\text{mol}/\ell$). 피험 화합물은 DMSO로 0.3 및 3 mol/ℓ 로 조제한 후, 2.7% 아세토니트릴을 포함하는 정제수로 75배 희석하여, 4 및 40 $\mu\text{mol}/\ell$ 로 조제하였다. 다음에 인산칼륨 완충액(pH 7.4), 염화마그네슘(5 mol/ℓ), 기질(CYP2C8: 디벤질플루오레세인 1 $\mu\text{mol}/\ell$, CYP2C19: 3-시아노-7-에톡시쿠마린 25 $\mu\text{mol}/\ell$) 및 대장균 발현계간 마이크로솜의 CYP2C8(Cypex, 10 pmol/ℓ), CYP2C19(Cypex, 3 pmol/ℓ)을 첨가한 반응 혼합액을 조제하였다(수치는 최종 농도). 이 반응 혼합액 100 $\mu\ell$ 와 전술한 바와 같이 준비한 피험 화합물 및 양성 대조 물질 용액을 각 웰에 50 $\mu\ell$ 분주하고, 37°C에서 10분간 프리인큐베이션하였다. 이것에 NADPH 용액(최종 농도 1 mmol/ℓ)을 50 $\mu\ell$ 첨가하여 반응을 개시하고, 37°C에서 30분간 인큐베이션을 행하였다. NADPH 첨가 직후 및 30분간 인큐베이션한 후에 형광 강도를 측정하였다(CYP2C8의 여기 파장은 485 nm, 형광 파장은 538 nm, CYP2C19의 여기 파장은 409 nm, 형광 파장은 460 nm). 저해율은 피험 화합물 용액 대신에 DMSO를 첨가하여 반응을 행한 컨트롤과 비교했을 때의 형광 강도의 감소율(저해율)로 하고, 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0640] 저해율(%) = $100 - \{(\text{피험 화합물의 반응 후의 형광 강도} - \text{피험 화합물의 반응 전의 형광 강도}) / (\text{컨트롤의 반응 후의 형광 강도} - \text{컨트롤의 반응 전의 형광 강도}) \times 100\}$

[0641] IC50값은, 1 $\mu\text{mol}/\ell$ 에서 저해율이 50% 이상일 때에는 <1 μM , 10 $\mu\text{mol}/\ell$ 에서 저해율이 50% 이하인 경우는 >10 μM 로 하고, 그 사이(1 $\mu\text{mol}/\ell$ 에서 50% 이하이고 10 $\mu\text{mol}/\ell$ 에서 50% 이상인 경우)에 대해서는 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0642] $IC_{50} = (50 - b) / a$

[0643] 단, a, b는 1 $\mu\text{mol}/\ell$ 의 농도와 저해율 및 10 $\mu\text{mol}/\ell$ 의 농도와 저해율의 2점을 지나는 선형 회귀 직선 $y = ax + b$ 의 기울기와 절편으로 하였다.

[0644] 상기한 측정 방법으로, 비교 화합물 및 본 발명 화합물의 IC50값을 측정하였다.

[0645] 그 결과, 비교 화합물 A 및 비교 화합물 B는 CYP2C8의 IC50값이 각각 4.7 μM , 6.9 μM 이며, 또한, CYP2C19의 IC50값이 각각 5.6 μM , 8.1 μM 이었다. 한편, 본 발명 화합물로는 예컨대 실시예 8, 실시예 11(3), 실시예 8(14) 및 실시예 19(2)의 화합물은 CYP2C8 및 CYP2C19의 IC50값이 모두 >10 μM 이었다. 따라서, 본 발명 화합물은 비교 화합물에 대하여 CYP 저해 작용이 낮은 것을 알 수 있었다.

[0646] 생물학적 실험예 5: 배양 인간 간 암세포에 있어서의 미토콘드리아 막 전위 저하 작용 및 세포 독성의 측정

[0647] 미토콘드리아 기능 장애는, 신장 및 심장 등 호기적 평형을 유지하고 있는 조직이나 간장 등 고농도의 약물에 노출되어 약물 대사를 행하는 조직에 있어서 영향을 미치기 쉬운 것이 알려져 있다(Drug Discovery Today 12(17-18), 777-785, 2007). 약물에 의한 미토콘드리아 막 전위의 저하·소실은, 전자 전달계의 직접 저해, ATP 합성 효소에의 전자 전달에 관한 탈공역, 혹은 미토콘드리아 막 투과성 천이 구멍의 개구에 의해 야기된다. 그 때문에, 간세포의 미토콘드리아 막 전위의 측정은 간독성의 파라미터가 될 수 있다.

[0648] 인간 간세포를 30,000 세포/웰의 세포 밀도로 콜라겐 코트한 96웰 플레이트에 파종하고, 37°C, 5% CO₂-95% 공기의 배양기 안에서 밤새 배양하였다. 배양한 세포를 5,5',6,6'-테트라히드로-1,1',3,3'-테트라메틸-벤즈아미다졸로카르보시아닌 아이오다이드(JC-1)로 1시간 동안 염색하고, 그 후에 피험 화합물을 처치하였다. 피험 화합물은 DMSO에 용해한 후, 배양액인 Hepatocyte Culture Medium(HCM)으로 희석하여 세포에 첨가하였다. 피험 화합물의 처치 농도는 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 및 400 $\mu\text{mol}/\ell$ 로 하였다. 피험 화합물을 24시간 동안 노출시킨 후, SpectraMax plate reader(Molecular Device사)로 여기 파장 485 nm, 형광 파장 538 nm 및 여기 파장 544 nm, 형광 파장 590 nm의 형광을 측정하였다. 막 전위는 544 nm/590 nm에서의 측정값과 485 nm/538 nm에서의 측정값과의 비로 산출하였다. 그 후, 세포 중의 ATP 농도를 Celltiter Glo luminescent assay kit(Promega사)를 이용하여 측정하고, 피험 화합물의 세포 독성 작용을 평가하였다. 측정 키트의 분석 버퍼는 세포를 용해시키고, 루시페린-루시페라아제 효소 활성을 지표로 세포로부터 방출된 ATP 농도를 측정하였다. 발광은 SpectraMax plate reader로 측정하였다. 피험 화합물의 미토콘드리아 막 전위 저하 작용 및 세포 독성 작용은 각각 미토콘드리아 막 전위 및 ATP 농도를 50% 저하시키는 농도(IC50값)로 나타내었다. 피험 화합물의 미토콘드리아 막 전위 저하 작용 및 세포 독성 작용은 이하의 표 3에 나타낸 바와 같았다.

표 3

화합물	미토콘드리아막전위저해작용 (IC50 (μM))	인간 간세포독성작용 (IC50 (μM))
비교화합물 A	39	78
비교화합물 B	<6.25	<6.25
실시예 8	324	290
실시예 19 (2)	200	135
실시예 19 (9)	181	97
실시예 11 (24)	347	213

[0649]

[0650] 그 결과, 본 발명 화합물은 모두 비교 화합물보다 양 작용의 IC50값이 낮은 것을 알 수 있었다.

[0651] [제제예]

[0652] 제제예 1

[0653] 이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후, 제진 필터로 여과하고, 5 ml씩 앰플에 충전하고, 오토클레이브에서 가열 멸균하여, 1앰플 속에 20 mg의 활성 성분을 함유하는 앰플 1만개를 얻었다.

[0654] · 6-아미노-9-((3R)-1-[(2E)-4-(디메틸아미노)-2-부테노일]-3-피롤리디닐)-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
 ... 200 g

[0655] · 만니톨 ... 20 g

[0656] · 증류수 ... 50 l

[0657] 제제예 2

[0658] 이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후 타정하여, 1정 속에 10 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 1만정을 얻었다.

[0659] · 6-아미노-9-[(3R)-1-(2-부티노일)-3-피롤리디닐]-7-(4-페녹시페닐)-7,9-디히드로-8H-푸린-8-온
 ... 100 g

[0660] · 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(붕괴제) ... 20 g

[0661] · 스테아르산마그네슘(윤활제) ... 10 g

[0662] · 미결정 셀룰로오스 ... 870 g

산업상 이용가능성

[0663] 본 발명 화합물은, Btk 선택적 저해 활성을 갖는 것에 덧붙여, 대사 안정성이 우수하고, 간독성 등을 회피할 수 있는 화합물이기 때문에, 안전성이 우수한, B 세포나 비만 세포가 관여하는 질환의 치료제로서 유용하다.