



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07D 473/28 (2006.01)	(45) 공고일자	2007년08월08일
A61K 31/522 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0747106
C07D 473/36 (2006.01)	(24) 등록일자	2007년08월01일
C07D 473/40 (2006.01)		

(21) 출원번호	10-2001-7014295	(65) 공개번호	10-2002-0015039
(22) 출원일자	2001년11월09일	(43) 공개일자	2002년02월27일
심사청구일자	2005년04월27일		
번역문 제출일자	2001년11월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/002952	(87) 국제공개번호	WO 2000/68231
국제출원일자	2000년05월09일	국제공개일자	2000년11월16일

(81) 지정국      국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 인도네시아, 시에라리온, 그라나다, 크로아티아, 가나, 감비아, 세르비아 앤 몬테네그로, 인도, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장      JP-P-1999-00129499      1999년05월11일      일본(JP)

(73) 특허권자      미쯔비시 가가꾸 가부시끼가이샤  
일본국 도쿄도 미나또꾸 시마 4쵸메 14방 1고

(72) 발명자      세키야코우이치  
일본국치바켄카사라즈시야나100-5미쯔비시도쿄세이야쿠가부시끼가이샤카즈사겐큐쇼나이

타케미야아키히로

일본국카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000미쯔비시도쿄세  
이야쿠가부시끼가이샤요코하마젠큐쇼나이

오오시마마사히로  
일본국카나가와켄요코하마시아오바쿠카모시다쵸1000미쯔비시도쿄세  
이야쿠가부시끼가이샤요코하마젠큐쇼나이

(74) 대리인 이한영

(56) 선행기술조사문헌 JP 7-506591 JP 8-231545

심사관 : 고태욱

전체 청구항 수 : 총 5 항

**(54) 퓨린 유도체 이수화물, 이를 유효성분으로 함유하는 의약및 이의 제조 중간체**

**(57) 요약**

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드의 이수화물, 그를 포함하는 의약 및 이수화물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 화합물을 제공한다.

본 발명의 이수화물은 포스포디에스테라제 IV 저해작용을 보이는 바, 천식, 만성폐색성 폐질환 및/또는 기타 염증성 질환의 예방제 및/또는 치료제로서 유용하다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1.**

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물.

**청구항 2.**

삭제

**청구항 3.**

천식 또는 만성 폐색성 폐질환의 예방 또는 치료를 위한, 제 1항의 이수화물을 유효성분으로 함유하는 의약.

**청구항 4.**

삭제

**청구항 5.**

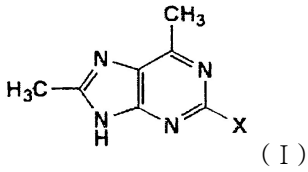
삭제

**청구항 6.**

삭제

**청구항 7.**

하기의 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그의 염:

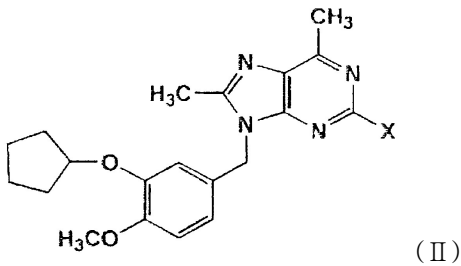


상기 식에서,

X는 할로겐 원자이다.

**청구항 8.**

하기의 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염:



상기 식에서,

X는 할로겐 원자이다.

**청구항 9.**

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드를 제조하기 위한 중간체로 이용되는 제 7항 또는 제 8항에 개시된 화합물 또는 그의 염.

**명세서**

**기술분야**

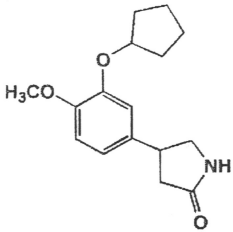
본 발명은 포스포디에스테라제 IV 저해작용을 하는 신규한 퓨린 유도체의 이수화물, 상기 이수화물을 유효성분으로 함유하는 의약 및 상기 의약의 사용방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 퓨린 유도체 이수화물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

**배경기술**

사이클릭 AMP(cAMP)는 기도평활근의 이완 및 염증세포의 조절에 관여하는 중요한 2차 신호전달자(second messenger)이나, 포스포디에스테라제(이하, `PDE`라 함)에 의하여 분해되어 불활성 5'-AMP가 된다. 따라서, PDE에 의한 cAMP의 분해를 억제하여 cAMP의 농도를 증가시키므로써, 기관지 확장작용 및 항염증작용을 달성할 수 있을 것으로 여겨진다. 이러한 이유로, 천식, 만성폐색성 폐질환(이하, `COPD`라 함)의 치료약으로서 cAMP 분해를 억제하는 작용

을 갖는 PDE 저해약에 대한 관심이 고조되고 있다. 또한, 최근에는 5종류의 PDE 이소자임(PDE I, II, III, IV, V)이 분리되어, 그들의 특이적 조직분포가 명백해졌다(참조: Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res., 22, 1(1988); Trends Pharm., Sci., 11, 150(1990)).

상기 이소자임들에 대한 저해제 중, 특히, PDE IV에 대한 특이적인 저해제가 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있는 가능성이 시사되어 있다(참조: Thorax, 46, 512(1991)). 이때, 상기 염증성 질환의 구체적인 예로서는 만성 관절류마티즘, 아토피성 피부염, 건선 등을 들 수 있다. PDE IV에 특이적 저해작용을 보이는 화합물로는, 예를 들면, 특개소 50-157360호에 기재된 화합물(롤리프람)이 알려져 있다.



현재까지, 여러 가지 화합물이 PDE IV 저해제로서 알려져 있으나(예를 들면, 특개평 4-253945호, 특표평 6-504782호, 특표평 7-504442호, 특표평 8-501318호, 특표평 9-500376호에 기재된 화합물 등), 임상에 적용하는 단계까지 이른 것은 아직까지 없는 바, PDE IV 저해작용을 갖는 신규화합물의 개발할 필요성이 끊임없이 대두되고 있다.

### 발명의 상세한 설명

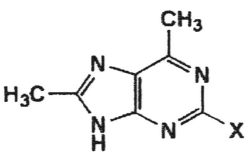
#### 발명의 개시

이에, 본 발명자들은 PDE IV에 대하여 특이적인 저해작용을 보이고, 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환치료 등에 유용한 신규한 화합물을 개발하고자 예의 노력한 결과, 특정의 퓨린 유도체가 PDE IV에 대하여 우수한 저해작용을 보이는 것을 확인하고(참조: WO99/24432), 연구를 계속하여, 안정성이 우수한 특정한 퓨린유도체의 이수화물 및 상기 이수화물의 제조에 유용한 중간체를 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

결국, 본 발명의 주된 목적은 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드의 이수화물 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은, 상기 이수화물을 유효성분으로 함유하는 의약을 제공하는 것이다. 이 의약은, 바람직하게는, 상기 이수화물과 제조용 첨가물을 함유하는 의약조성물로서 제공되어, 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환 등의 예방약 및/또는 치료약으로 사용하는 것이 가능하다. 이를 다른 관점에서 보면, 본 발명의 목적은 상기 의약을 제조하기 위한 상기 이수화물의 사용; 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환의 치료 및/또는 예방방법에 있어서, 상기 이수화물의 유효량을, 사람을 포함하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는 방법; 상기 이수화물을 함유하는 PDE IV 저해제; 및, 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 무수물 결정을 함유조건으로 처리하여 상기 이수화물을 제조하는 방법 등을 제공하는 것이다.

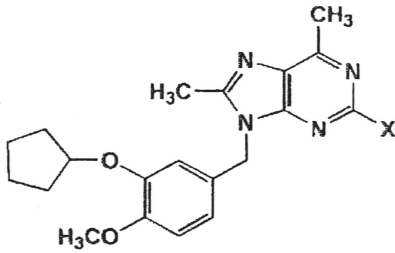
본 발명의 또 다른 목적은, 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드를 제조하기 위한 중간체로서 유용한, 하기의 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 제공하는 것이다:



(I)

상기 식에서, X는 할로젠 원자, 또는  $-S-(CH_2)_n-A$ ,  $-SO-(CH_2)_m-B$ ,  $-SO_2-(CH_2)_m-B$ ,  $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ ,  $-OCO-(CH_2)_m-B$  또는  $-OPO(OR)-(CH_2)_m-B$ 이다(이때, n은 0 내지 4의 정수이고, A는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 방향족 탄화수소기 또는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 헤테로사이클기를 표시하며, m은 0 내지 4의 정수이고, B는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기, 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 방향족 탄화수소기 또는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 헤테로사이클기를 표시하며, R은 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기이다).

본 발명의 또 다른 목적은 하기의 일반식 (II)로 표시되는 화합물을 제공하는 것이다(이때, X는 상술한 바와 같다):



(II)

이 화합물도 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드를 제조하기 위한 중간체로서 유용한 화합물이다.

발명을 실시하기 위한 최적의 형태

본 발명의 이수화물은, 예를 들면, WO99/24432호 공보의 실시예 5에 기재된 방법으로 얻어진 무수물 결정을 함수조건으로 처리하여 제조된다. 함수조건은 특별히 한정되는 것은 아니며, 예를 들면, 상기 무수물 결정을, 물을 함유하는 유기용매(예를 들어, 함수 이소프로필알콜 등)에 가온하여 용해시킨 다음, 실온까지 냉각시켜 석출시키는 방법; 상기 무수물을 상대습도 75% 이상의 실온에서 수주간 방치하는 방법; 상기 무수물에 물을 첨가하고 가열한 다음(예를 들면, 70°C에서 12시간 정도), 실온까지 냉각시키는 방법 등에 의하여 제조될 수 있다. 그러나, 본 발명의 이수화물 제조방법이 상기의 함수조건들로 처리하는 것에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 이수화물은 PDE IV에 대하여 특이적인 저해작용을 보이는 바, 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환을 치료하기 위한 의약의 유효성분으로서 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 이수화물은 안정하기 때문에, 의약의 유효성분으로서 우수한 물리-화학적 성질을 보인다. 본 발명의 이수화물을 의약의 유효성분으로 사용하는 경우, 상기 이수화물 자체를 투여할 수도 있고, 또한, 약학적으로 허용된 제제용 첨가물을 사용하여 제조된 의약 조성물로서 투여하는 것도 가능하다. 의약 조성물의 조성 및 형태는 투여경로, 투여계획 등에 의하여 결정된다. 예를 들어, 과립제, 산제, 정제, 경질 캡슐, 연질캡슐, 시럽제, 유제, 현탁제 또는 액제 등의 제형으로 경구투여할 수도 있으며, 주사제로서 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여되어도 무방하다. 또한, 경피흡수제와 경점막흡수제 등의 비경구투여용 조성물로 사용되어도 무방하다.

경구, 경장, 비경구, 또는 국소투여에 적합한 의약용 조성물의 제조에는 유기 또는 무기 제제용 첨가물이 사용될 수도 있다. 상기 첨가물로서는 고체 또는 액체 중 어느 것이 사용되어도 무방하며, 제제용 담체를 사용하거나 또는 희석시켜 사용하여도 무방하다. 고형의 의약 조성물을 제조할 때에 사용하는 부형제로서는 예를 들면, 유당, 설탕, 전분, 탈크, 셀룰로오스, 텍스트린 등이 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액체 의약 조성물, 예를 들면, 유제, 시럽제, 현탁제 또는 액제를 제조하기 위해서는, 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 식물성 유지 등이 사용될 수 있다. 상기 의약 조성물에는 불활성 희석제 이외의 보조제로서, 예를 들어, 습윤제, 현탁 보조제, 감미료, 방향제, 착색제 또는 보존제 등이 배합되어 사용될 수도 있다. 액체 제제를 제조하여 젤라틴과 같은, 체내에서 붕괴하는 물질로 이루어진 캡슐 중에 봉입하여 사용하여도 무방하다. 비경구투여용 의약 조성물, 예를 들면, 주사제 등을 제조하기 위한 용제 또는 현탁제로서는, 예를 들어, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 벤질알콜, 올레인산에틸, 레시틴 등이 사용된다. 이들 의약 조성물의 제조방법이 특별히 한정되지 않는 바, 당업계에서 이용 가능한 제제의 제조방법이 모두 이용 가능하다.

본 발명의 의약은, 예를 들면, 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환의 치료약 및/또는 예방약으로 사용될 수 있다. 본 발명에 의한 의약의 투여량은 경구투여시 보통은 성인인 하루당 0.01 내지 1000mg(유효성분 중량), 바람직하게는 0.01 내

지 100mg씩이다. 상기 투여량은 환자의 나이, 병상 혹은 증상, 또는 동시에 투여되는 의약의 유무 등 여러 조건에 따라 적절히 증감될 수 있음은 물론이다. 또한, 상기 하루 투여량은 하루에 1회 또는 적당한 간격을 두고 2회 또는 3회로 나누어 투여될 수도 있으며, 수일의 것을 간헐투여하여도 무방하다. 주사제 또는 점적제로서 사용되는 경우에는, 성인 하루당 0.001 내지 100mg(유효성분 중량)을 연속투여 또는 간헐투여할 수도 있다.

일반식 (I) 및 일반식 (II)로 표시되는 본 발명의 화합물들은 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드를 제조하기 위한 중간체로 유용하게 사용될 수 있다. 상기 일반식 (I)은, 편의상 상호변이성체(tautomer) 중 하나를 기재한 것이나, 당업자에게 있어서 상호변이성체의 존재는 자명한 것이어서, 이들 모두가 본 발명의 범위에 포함된다 할 것이다. 또한, 일반식 (I) 및 일반식 (II)로 표시되는 화합물들은 염으로 존재하는 경우도 있고, 수화물 또는 용매화물의 형태로 존재할 수도 있으나, 이들 모두가 본 발명의 범위에 포함됨은 당업자에게 자명한 것이라 할 것이다.

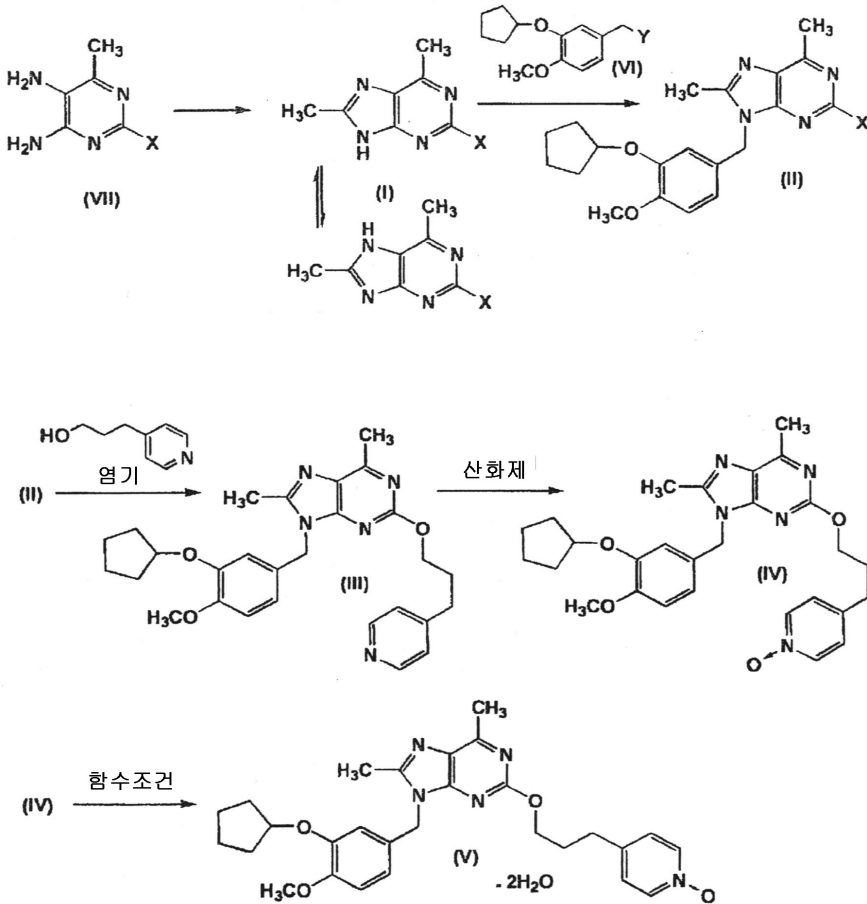
일반식 (I) 및 일반식 (II)에서, X는 할로젠 원자, 또는  $-S-(CH_2)_n-A$ ,  $-SO-(CH_2)_m-B$ ,  $-SO_2(CH_2)_m-B$ ,  $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ ,  $-OCO-(CH_2)_m-B$  또는  $-OPO(OR)-(CH_2)_m-B$ 이다(이때, n은 0 내지 4의 정수이고, A는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 방향족 탄화수소기 또는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 헤테로사이클기를 표시하며, m은 0 내지 4의 정수이고, B는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기, 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 방향족 탄화수소기 또는, 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 헤테로사이클기를 표시하며, R은 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기이다).

본 명세서에 있어서 `할로젠 원자`라고 하는 경우에는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자 중 어느 것을 사용하여도 무방하다. 알킬기로서는 예를 들면,  $C_1$  내지  $C_7$ , 바람직하게는  $C_1$  내지  $C_4$ 의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬기를 들 수 있으며, 보다 구체적으로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, 1,2-디메틸프로필기, 1,1-디메틸프로필기, n-헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 4-메틸펜틸기, 1,1-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 1,2,2-트리메틸프로필기, 헵틸기, 5-메틸헥실기, 2,2-디메틸펜틸기, 3,3-디메틸펜틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 1,2-디메틸펜틸기, 1,3-디메틸펜틸기, 1,4-디메틸펜틸기, 1,2,3-트리메틸부틸기, 1,1,2-트리메틸부틸기, 1,1,3-트리메틸부틸기 등이 있다. 바람직하게는 메틸기, 에틸기, 프로필기 등이 사용된다.

방향족 탄화수소기의 종류는 특별히 한정된 것은 아니나, 바람직하게는, 페닐기, 나프틸기 등이 사용될 수 있으며, 보다 바람직하게는 페닐기가 사용된다. 헤테로사이클기의 종류 역시 특별히 한정되는 것은 아니나, 예를 들면, 티에닐기, 퓨릴기, 피롤기, 이미다졸기, 피라졸기, 트리아졸기, 테트라졸기, 옥사졸기, 이소옥사졸기, 티아졸기, 이소티아졸기, 피롤리딘기, 피리딘기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 피페리딘기, 피페리디노기, 몰포리닐기, 몰포리노기, 피페라디닐기, 벤즈이미다졸기, 인돌기, 퀴놀기, 나프티리디닐기, 퀴나졸리닐기 등의 산소 원자, 황 원자, 질소 원자 등으로부터 선택된 헤테로 원자 1 내지 4개를 포함하고 있으며, 환을 구성하는 원자가 5 내지 10개인 치환체가 사용될 수 있으며, 바람직하게는, 티에닐기, 퓨릴기, 피롤기, 이미다졸기, 피라졸기, 피리딘기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 피페리딘기, 피페리디노기, 몰포리닐기, 모포리노기, 피페라디닐기, 벤즈이미다졸기, 보다 바람직하게는, 피리딘기, 피리다지닐기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 트리아지닐기, 피페리딘기, 피페리디노기, 몰포리닐기, 몰포리노기, 피페라디닐기 등의, 헤테로 원자로서 질소원자를 1 내지 2개를 포함하는 6각의 헤테로사이클기를 사용하는 것이 가능하다.

방향족 탄화수소기, 헤테로사이클기 및 알킬기에 도입된 치환기의 갯수, 치환위치 및 치환기의 종류는 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는, 알킬기 또는 할로젠 원자가 사용되는 것이 바람직하다. m은 `0`인 것이 바람직하다. X로서는, 바람직하게는, X로서는 할로젠 원자,  $-S-(CH_2)_n-A$ ,  $-SO_2(CH_2)_m-B$ ,  $-OSO_2-(CH_2)_m-B$  또는  $-OCO-(CH_2)_m-B$ 를 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 할로젠 원자, 메탄설폰닐기, 파라톨루엔설폰닐기, 벤젠설폰닐기, 파라톨루엔설폰닐기, 메탄설폰닐기, 페닐티오기 또는 트리플루오로아세톡시기 등을 사용하는 것이 가능하다. 특히 바람직하게는, 할로젠 원자이고, 염소원자일 때가 가장 바람직하다.

상기 식 (I)의 화합물은 하기의 반응경로에 표시되는 방법에 따라 화합물 (VI)과 반응하여, 식 (II)의 화합물로 전환되고, 또한, 식 (II)의 화합물을 3-(4-피리딘)-프로판올과 축합시켜 수득한 4-[[9-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘을 산화시켜, N-옥사이드로 전환시킨 다음, 상기에서 설명한 함수조건으로 처리하여 본 발명의 이수화물을 제조한다:



[상기 반응경로에서, X는 상술한 바와 같으며, Y는 할로젠 원자, 또는 -OSO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B, -OCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B 또는 -OPO(OR)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-B(이때, m은 0 내지 4의 정수이고, B는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기, 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 방향족 탄화수소기 또는 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 헤테로사이클기이며, R은 치환기를 가지고 있거나 가지고 있지 않은 알킬기이다)로 표시되는 치환기이고, 식 (I)로 표시되는 화합물에 대하여서는 2개의 상호변이체가 있음이 표시되어 있다].

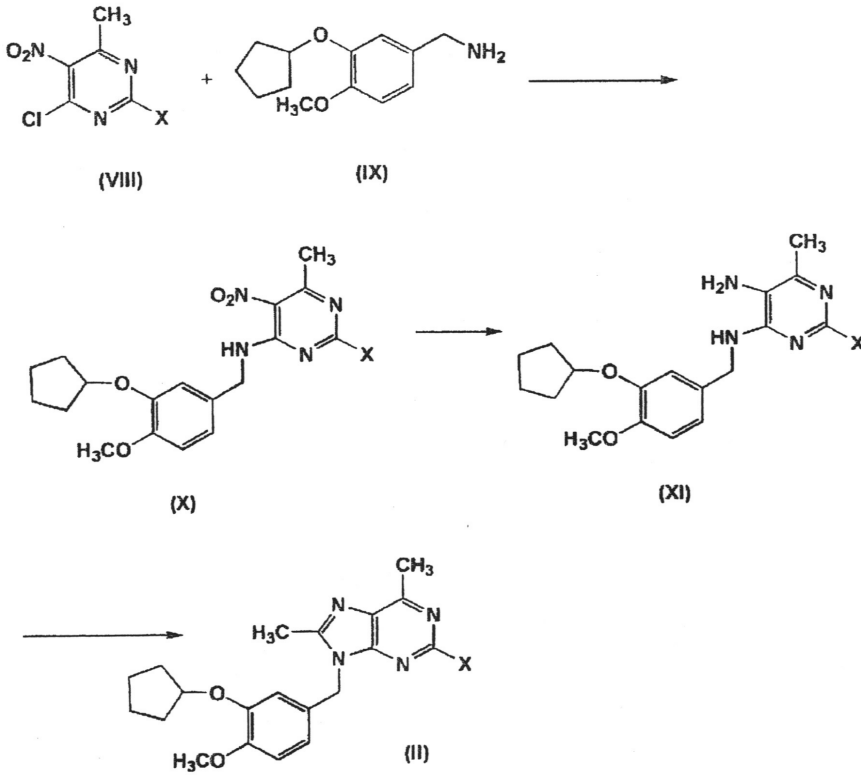
화합물 (I)은, 화합물 (VII)과 1당량 내지 용매량의 오르토초산에스테르를 무수초산, 초산 또는 이들의 혼합물 중에서 반응시켜 수득할 수 있다. 필요한 경우, N-메틸피롤리돈, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸이미다졸리딘 등을 용매로 이용할 수 있으며, 파라톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 염산, 황산 등의 산 0.01 내지 5당량을 가하여 반응시키는 것도 무방하다. 이 반응은 통상, 질소 또는 아르곤 분위기 및 -20 내지 150℃의 온도범위에서 수행된다.

화합물 (I)과 화합물 (VI)을 축합시켜 화합물 (II)를 제조하는 것도 가능하다. 축합은 디메틸설포사이드, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 물 등의 적당한 용매 또는, 이들 용매를 혼합한 혼합용매 중에서 화합물 (I)과 0.5 내지 5당량의 화합물 (VI)을 반응시키므로써 수행될 수 있다. 반응은 1 내지 5당량의 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디에틸아닐린 등의 유기염기 또는, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등의 무기염기 존재하에서 행하는 것이 바람직하며, 필요한 경우, 요오드화칼륨, 요오드화나트륨, 테트라부틸암모늄이오다이드 등의 첨가제를 첨가하여 반응을 수행시키는 것도 무방하다. 이 반응은 통상, 질소 또는 아르곤 분위기 및 -20 내지 150℃의 온도범위에서 수행된다.

화합물 (II)와 3-(4-피리딘)-프로판올의 축합은 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란 등의 적당한 용매 또는, 이들 용매를 혼합한 혼합용매에 화합물 (II) 및 3-(4-피리딘)-프로판올을 가한 다음, 1 내지 5당량의 트리에틸아민, 피리딘 또는 N,N-디에틸아닐린 등의 유기염기 또는, 탄산나트륨, 수소화나트륨 등의 무기염기를 가하여 수행한다. 이 반응은 통상, 질소 또는 아르곤 분위기 및 -20 내지 150℃의 온도범위에서 수행된다. 이어, 화합물 (III)에 메타과안식향산,

모노피옥시프탈산마그네슘, 옥산, 과산화수소, 과초산 등의 적당한 산화제를 처리하여, 상응하는 N-옥사이드 (IV)를 수득한다. 수득된 N-옥사이드 (IV)를 함수용매를 이용하여 결정화시키거나, 함수용매 중에서 현탁세척하거나, 또는 고습도 조건에 방치하는 등의 처리를 한 다음, 저온에서 건조하여 본 발명의 이수화물을 제조한다.

식 (II)로 표시되는 화합물에서, X가 할로겐 원자인 화합물은 하기의 반응경로를 따라 제조할 수 있다.



화합물 (VIII)과 화합물 (IX)를 축합시켜 화합물 (X)을 수득하는 반응은 N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 염화메틸렌, 물 등의 적당한 용매나 또는, 이들을 혼합한 혼합용매에 화합물 (VIII)과 화합물 (IX)을 가한 후, 1당량 내지 5당량의 트리에틸아민, 피리딘, N-디에틸아닐린 등의 유기염기 또는, 탄산나트륨, 수소화나트륨 등의 무기염기를 가하여 수행한다. 이 반응은 통상, 질소 또는 아르곤 분위기 하 및 -20 내지 150℃의 온도범위에서 수행된다.

화합물 (X)을 환원시켜 화합물 (XI)을 수득하는 반응은, 화합물 (X)을 메탄올, 에탄올 또는 테트라하이드로푸란 등의 용매 또는 이들을 혼합한 혼합용매에 용해시킨 다음, 10 내지 100중량%의 라니-니켈, 팔라듐-카본, 수산화팔라듐-카본 또는 백금 등의 촉매를 첨가하고, 수소 기류하 또는 가압조건에서 실온 내지 60℃에서 반응시키는 방법으로 수행된다. 이어, 화합물 (XI)을 용매없이 또는 1 내지 5당량의 초산, 트리플루오로초산, 토실산 등의 유기산 또는, 염산 등의 무기산의 존재하에서 1 내지 5당량의 오르토초산트리에틸 등의 반응제와 반응시켜 화합물 (II)를 수득한다. 이 반응은 통상, 실온 내지 250℃의 온도범위에서 수행된다.

식 (I) 및 식(II)로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 이상에서 상술된 제조방법에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서의 실시예에서는 상기 반응경로에 의한 화합물의 제조방법이 구체적이고도 상세하게 설명된다. 따라서, 상기 일반적인 설명과 실시예의 구체적인 설명을 참조하여, 당업자가 식 (I) 및 식(II) 중 어느 것이라도 함유하는 화합물을 제조할 수 있을 것이다.

**실시예**

이하 실시예 및 시험예에 의하여 본 발명을 구체적으로 설명하려는 바, 본 발명의 범위는 하기의 실시예 및 시험예에 의하여 제한되지 않음은 당업자에게 자명한 것이라 할 것이다. 참고로, 실시예 중의 화합물 번호는 상기 반응경로 중의 화합물 번호에 대응하는 것이다.

실시예 1: 2-클로로-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시벤질아미노)-5-니트로-6-메틸피리미딘(화합물 (X))의 합성



2,4-디클로로-5-니트로-6-메틸피리미딘 2.0g을 14ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 소금을 가한 얼음물(-10℃)에 냉각한 다음, 교반하면서 3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시벤질아민 2.25g을 7ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 용액을 첨가하였다. 이어, 트리에틸아민 1.4ml을 적하하고 소금을 가한 얼음물(-10℃)로 냉각시키면서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 식염수를 가하여 반응을 종결시킨 다음, 초산에틸을 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음, 감압하에서 농축하여 수득한 잔사를, 에테르:헥산=50:50의 혼합용매에 현탁세척하여, 표제의 화합물 3.11g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta\text{ppm}$ : 1.59-1.64(m, 2H), 1.80-1.96(m, 6H), 2.73(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.70(d, 2H, J=5.4Hz), 4.74-4.79(m, 1H), 6.83-6.91(m, 3H), 8.36(bs, 1H)

**실시예 2:** 5-아미노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시벤질아미노)-2-클로로-6-메틸피리미딘(화합물 (X I))의 합성

2-클로로-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시벤질)-5-니트로-6-메틸피리미딘 2.0g을 1.4ml의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 여기에 14ml의 메탄올을 가한 다음, 질소분위기 하에서 1.8g의 라니-니켈을 첨가하고, 수소가스 분위기의 실온에서 4.5시간 교반하였다. 반응종료 후, 반응현탁액을 메탄올로 세척하면서 질소분위기 하에서 셀라이트로 여과하였다. 수득한 유기층을 감압하에서 농축한 잔사를 에테르로 재결정하여, 표제의 화합물 1.65g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta\text{ppm}$ : 1.57-1.66(m, 2H), 1.78-1.97(m, 6H), 2.31(s, 3H), 2.90(bs, 2H), 3.83(s, 3H), 4.54(d, 2H, J=5.4Hz), 4.71-4.77(m, 1H), 5.30(bs, 1H), 6.79-6.93(m, 3H)

**실시예 3:** 2-클로로-9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린(화합물 (II))의 합성

5-아미노-4-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시벤질아미노)-2-클로로-6-메틸피리미딘 20.0g에 오르토초산트리에틸 8.9g과 초산 3.3g을 가한 다음, 이 혼합물을 100℃로 가열하고, 반응 도중 발생하는 에탄올을 시스템 밖으로 제거하면서 3시간 동안 가열·교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응액을 실온으로 냉각시킨 다음, 염화메틸렌을 가하여 희석시켰다. 이 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세척한 다음, 이어, 포화 식염수로 세척하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여(클로로포름:초산에틸=80:20), 표제의 화합물 18.9g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta\text{ppm}$ : 1.59-1.63(m, 2H), 1.76-1.90(m, 6H), 2.58(s, 3H), 2.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.64-4.68(m, 1H), 5.28(s, 2H), 6.70(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz), 6.78(d, 1H, J=8.2Hz), 6.88(d, 1H, J=2.0Hz)

**실시예 4:** 2-클로로-9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린(화합물 (II))의 합성

2-클로로-6,8-디메틸퓨린 0.83g에 디메틸설폭사이드 8.3ml, 무수 탄산칼륨 1.86g, 요오드화칼륨 3.0g 및 3-사이클로펜틸옥시-5-메톡시벤질클로라이드 1.63g을 첨가한 후, 실온에서 4.5시간 교반하였다. 반응종료 후, 반응액을 실온까지 냉각한 다음, 초산에틸/n-펜탄 혼합용액을 가하여 희석하였다. 이 혼합용액을 물로 세척한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여(클로로포름:메탄올=98:2), 표제의 화합물 1.37g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta\text{ppm}$ : 1.50-1.94(m, 8H), 2.59(s, 3H), 2.81(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.64-4.68(m, 1H), 5.29(s, 2H), 6.71(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz), 6.78(d, 1H, J=8.2Hz), 6.88(d, 1H, J=2.0Hz)

**실시예 5:** 2-클로로-6,8-디메틸퓨린(화합물 (I))의 합성

4,5-디아미노-2-클로로-6-메틸피리미딘 7.6g에 오르토초산트리에틸 10.1ml, 파라톨루엔설포닉산 0.23g, 2-메틸피롤리돈 73ml을 가한 다음, 상기 혼합물을 100℃로 가열하고, 반응 도중에 발생한 에탄올을 시스템 밖으로 배출시키면서 가열하였다. 4,5-디아미노-2-클로로-6-메틸피리미딘이 없어진 다음, 180℃에서 2시간 동안 추가로 가열·교반하였다. 실온

로 냉각하고, 반응혼합물에 클로로포름을 가하여 회석한 후, 물로 세척하고, 이어, 포화식염수로 세척한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여(클로로포름:메탄올=95:5), 표제의 화합물 1.55g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ ppm: 2.74(s, 3H), 2.84(s, 3H)

**실시예 6:** 9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸-2-[3-(4-피리딜)프로필옥시]퓨린(화합물 (III))의 합성

4-피리딘프로판올 29.91g을 테트라하이드로퓨란 560ml에 용해시키고, 60% 수소화나트륨 8.72g을 가하여, 실온에서 15분간 교반하였다. 2-클로로-9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린 59.10g을 소량씩 가한 다음, 2시간 동안 가열환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고, 감압농축시킨 다음, 물을 가하고, 초산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음, 감압농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여(클로로포름:메탄올=90:10), 표제의 화합물 68.19g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ ppm: 1.54-1.81(m, 8H), 2.15-2.22(m, 2H), 2.68(t, 2H, J=6.9Hz), 3.80(s, 3H), 4.43(t, 2H, J=6.9Hz), 4.62-4.64(m, 1H), 5.23(s, 2H), 6.67-6.79(m, 3H), 7.16(d, 2H, J=6.7Hz), 8.48(d, 2H, J=6.7Hz)

**실시예 7:** 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 무수화물(화합물 (IV))의 합성

9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸-2-[3-(4-피리딜)프로필옥시]퓨린 3g을 염화메틸렌 30ml에 용해시키고 얼음물로 냉각시킨 다음, MMPP(마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 6수화물) 3.85g을 30ml의 증류수에 용해시킨 용액을 가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 원료의 소실을 확인한 다음, 얼음물로 냉각시키면서 반응 혼합물을 5% 황산나트륨 수용액에 주입하고, 실온에서 1시간 교반하여, 여분의 MMPP를 분해하였다. 상기 반응액을 염화메틸렌으로 추출하고, 포화 중탄산나트륨으로 세척한 다음, 포화 식염수를 이용하여 추가로 세척하였다. 상기 수득한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음, 감압농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제한 다음(클로로포름:메탄올=90:10), THF-헵탄으로 재결정하여, 표제의 화합물 2.22g을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ ppm: 1.56-1.81(m, 8H), 2.10-2.19(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.85-2.90(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.40-4.44(m, 2H), 4.63-4.64(m, 1H), 5.24(s, 2H), 6.65-6.79(m, 3H), 7.14(d, 2H, J=6.7Hz), 8.13(d, 2H, J=6.7Hz)

(용점측정)

소량의 시료를 취하여, 2매의 프레파라트 사이에 끼우고, 이를 용점측정장치(YANACO-MP: 야나모토세이사쿠쇼)의 가열판 위에서 가열하여, 육안으로 용해되는 것을 관찰하였다. 승온온도는 분당 1 내지 2°C로 유지하였다. (본 명세서에서, 용점측정방법을 달리 특정하지 않은 경우에는, 이 방법에 따라 용점을 측정하는 것이다.)

m.p. 134.5-135.5°C

**실시예 8:** 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물의 합성(A법)

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 무수화물 5g에 이소프로필알콜 7ml과 물 35ml을 가하고, 교반하면서 70°C로 가열하여 균일하게 만든 다음, 계속 교반하면서 실온까지 냉각하여, 결정을 석출시켰다. 약 3시간 후, 석출된 결정을 여과하고, 감압(90mmHg) 및 50°C의 조건에서 5시간 건조하여, 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물의 결정 5.06g(수율 95%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.55-1.82(m, 12H), 2.12-2.17(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.88(m, 2H), 3.81(s, 3H), 4.42(t, 2H, J=6.2Hz), 4.64(m, 1H), 5.24(s, 2H), 6.65-6.79(m, 3H), 7.15(d, 2H, J=6.6Hz), 8.13(d, 2H, J=7.2Hz)

m.p. 65-70°C

또한, 일본약국방(제 13개정)에 기재된 방법에 따라, 용점을 측정된 결과 101-102°C이었다. 측정기기로서는 뷰히535형 용점측정장치를 사용하였다.

원소분석(C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>)

계산치 C: 62.32 H: 6.91 N: 12.98

측정치 C: 62.42 H: 6.97 N: 12.89

실시예 9: 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물의 합성(B법)

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 무수화물 1.5g을 실온에서 상대습도 75% 조건으로 4주간 방치하여 이수화물을 수득하였다. 칼-피셔법에 의하여 수분함량을 측정된 결과, 이수화물의 이론적 함량인 6.7%를 유지하였다.

실시예 10: 4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물의 합성(C법)

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 무수화물 1g을 취하여, 10ml의 물을 가하고, 70°C에서 12시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 다음, 여과하고 일주일간 자연건조를 하여 이수화물의 결정을 수득하였다. 칼-피셔법에 의하여 수분함량을 측정된 결과, 6.9%를 유지하였다.

## 시험예

### (1) 본 발명의 이수화물에 대한 안정성 검토

4-[[9-[(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시)벤질]-6,8-디메틸퓨린]-2-일-3-옥시프로필]피리딘 N-옥사이드 이수화물 (칼-피셔법에 의한 수분함량 6.7%) 100mg을 건조용 실리카겔을 넣은 데시케이터에 3주간 방치한 다음, 칼-피셔법에 의하여 수분함량을 측정된 결과, 이수화물의 이론함량인 6.8%를 유지하였다.

### (2) 본 발명의 이수화물에 대한 PDE IV 저해작용 검토

대조군으로서 사용된 톨리프람은 특개소 50-157360호에 기재된 화합물인 바, 이 화합물의 구조는 본 명세서의 종래의 기술 부분에 표시되어 있다. 상기 화합물이 PDE IV에 대하여 특이적인 저해작용을 보인다는 것은 [Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res., 22, 1(1988)] 등에 기재되어 있다. 효소는 사람의 유사단구세포주U937세포질분획에 의한 니콜슨(Nicholson) 등의 방법[Br. J. Pharmacol., 97, 889(1989)]에 준하여 Q-세파로스 컬럼으로 정제하고, 히다카 등의 방법[Biochem. Med., 10, 301(1974)]에 준하여 0.4μM <sup>3</sup>H-cAMP를 기질로서 0.1mg/ml의 BSA, 1ml의 EDTA, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM의 트리스완충액(pH 8.0) 중에 30°C에서 15분간 반응시켜 생성된 <sup>3</sup>H-5'-AMP를 양이온교환 컬럼으로 분리한 다음, 방사선량을 측정하여 효소활성을 측정하였다. 시험 화합물을 첨가하고, 30°C에서 15분간 배양한 다음, 기질을 첨가하고, 시험화합물 미첨가시 반응을 100%로 하여 각 농도에서 저해율을 구하고, 프로비트헤석을 사용하여 50% 저해율을 보이는 농도(IC<sub>50</sub>)를 산출하였다. 그 결과, 본 발명의 이수화물의 IC<sub>50</sub>(M)은 3.41 x 10<sup>-9</sup>인 반면, 톨리프람의 IC<sub>50</sub>(M)은 5.02 x 10<sup>-7</sup>이었다.

## 산업상 이용 가능성

본 발명의 이수화물은 안정하고, 우수한 PDE IV저해작용을 보이는 바, 천식, COPD 및/또는 기타 염증성 질환의 치료 및/또는 예방을 목적으로 한 의약의 유효성분으로서 유용하다. 또한, 일반식 (I) 및 (II)로 표시되는 화합물은 본 발명의 이수화물의 제조용 중간체로 유용하게 사용될 수 있다.