



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년12월31일
 (11) 등록번호 10-0934796
 (24) 등록일자 2009년12월22일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7009789
 (22) 출원일자 2002년12월17일
 심사청구일자 2007년09월28일
 (85) 번역문제출일자 2004년06월19일
 (65) 공개번호 10-2004-0072671
 (43) 공개일자 2004년08월18일
 (86) 국제출원번호 PCT/HU2002/000143
 (87) 국제공개번호 WO 2003/053968
 국제공개일자 2003년07월03일

(30) 우선권주장
 P0105407 2001년12월21일 형가리(HU)

(56) 선행기술조사문현

WO200015231 A1

US5101028 A

전체 청구항 수 : 총 8 항

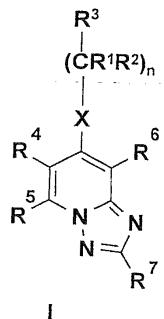
심사관 : 장진아

(54) 아데노신 수용체 리간드로서 유용한 트리아졸로-퀴놀린유도체

(57) 요 약

본 발명은 바람직하게는 길항제로서 사용되는 화학식 (I)의 아데노신 A₃ 수용체 리간드, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체; 이를 함유하는 약제 조성물; 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체의 용도; 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체의 제조 방법; 및 더 나아가서는 화학식 (II)의 신규한 중간체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

바토리, 샌도르

헝가리 에이치-1214 부다페스트 II 라콕지 유.
268/에이

벤스, 쥬디트

헝가리 에이치-1031 부다페스트 실바누스 세테니
33

보에르, 킹가

헝가리 에이치-2013 포마즈 타스 유. 16

하지듀, 펠릭스

헝가리 에이치-1125 부다페스트 하디크 앤드라스
유. 7

카푸이, 졸탄

헝가리 에이치-1115 부다페스트 에텔레 유티 56/에
이

미쿠스, 엔드레

헝가리 에이치-1162 부다페스트 아이다 유. 96

스자보, 티보르

헝가리 에이치-1123 부다페스트 알코테스 유. 25
티.나기, 라조스

헝가리 에이치-1078 부다페스트 이스트반 유. 47

티마리, 게자

헝가리 에이치-2220 벡세스 졸드파 유. 8
어반-스자보, 카탈린

헝가리 에이치-1131 부다페스트 스젠티 라스콜로
유. 158

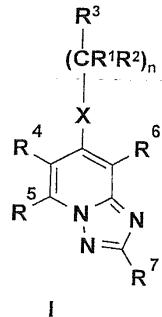
윌크즈, 에르즈세베트

헝가리 에이치-1061 부다페스트 키랄리 유. 28/25

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염:



상기 식에서,

R¹은 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기를 나타내고;

R²는 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기를 나타내며;

R³은 수소 원자, 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 또는 페닐기, 티에닐기, 또는 푸릴기를 나타내거나, 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고;

R⁴와 R⁵은 함께, 메틸렌디옥시기 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 히드록시기 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 1,3-부타디에닐기를 형성하며;

R⁶은 수소 원자 또는 시아노기, 아미노카보닐기, C₁₋₄ 알콕시카보닐기, 또는 카르복실기를 나타내고;

R⁷은 수소 원자, 또는 페닐기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 또는 C₁₋₄ 알킬렌기를 나타내거나, 메틸렌디옥시기, 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 히드록시기, 트리플루오로메틸기, 시아노기 또는 할로겐 원자, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 벤질기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내거나, 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤�테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤�테로방향족 고리를 나타내며;

X는 -CH₂-기, -NH-기, -NR¹²-기, 또는 황 원자 또는 산소 원자 또는 술포기 또는 술폭시기를 나타내고, 여기에서

R¹²는 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기 또는 C₃₋₆ 시클로알킬기를 나타내며;

n은 0, 1 또는 2를 나타낸다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

R^1 이 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기를 나타내고;

R^2 가 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기를 나타내며;

R^3 이 수소 원자, 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 또는 페닐기, 티에닐기, 또는 푸릴기를 나타내거나, 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고;

R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 상호 독립적으로 수소 원자, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 히드록시기 또는 할로겐 원자를 나타내거나;

R^8 과 R^{11} 이 수소 원자를 나타내고, R^9 와 R^{10} 이 함께 메틸렌디옥시기를 형성하며;

R^6 이 수소 원자 또는 시아노기, 아미노카보닐기, C_{1-4} 알콕시카보닐기, 또는 카르복실기를 나타내고;

R^7 이 수소 원자, 또는 페닐기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 또는 C_{1-4} 알킬렌 기를 나타내거나, 메틸렌디옥시기, 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 히드록시기, 트리플루오로메틸기, 시아노기 또는 할로겐 원자, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 벤질기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내거나, 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리를 나타내며;

X 가 $-CH_2-$ 기, $-NH-$ 기, $-NR^{12}-$ 기, 또는 황 원자 또는 산소 원자 또는 술포기 또는 술폭시기를 나타내고, 여기에서

R^{12} 가 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기 또는 C_{3-6} 시클로알킬기를 나타내며;

n 이 0, 1 또는 2를 나타냄을 특징으로 하는, 화학식 (Ia)의 화합물, 이의 염, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염.

청구항 3

제 2항에 있어서,

R^1 이 수소 원자, 또는 메틸기를 나타내고;

R^2 가 수소 원자, 또는 메틸기를 나타내며;

R^3 이 페닐기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내고;

R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 상호 독립적으로 수소 원자, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 히드록시기 또는 할로겐 원자를 나타내거나;

R^8 과 R^{11} 이 수소 원자를 나타내고, R^9 와 R^{10} 이 함께 메틸렌디옥시기를 형성하며;

R^6 이 수소 원자, 또는 시아노기를 나타내고;

R^7 이 4-메톡시페닐기, 3-메틸페닐기, 3-메톡시페닐기, 2-티에닐기, 3-페리딜기, 3-히드록시페닐기 또는 2-푸릴기를 나타내며;

X가 -NH-기 또는 산소 원자를 나타내고;

n이 1을 나타냄을 특징으로 하는, 화학식 (Ia)의 화합물, 이의 염, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염.

청구항 4

제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서,

2-(4-메톡시페닐)-9-벤질아미노-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린,

2-(2-푸릴)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린,

2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린,

2-(3-피리딜)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린,

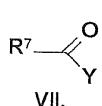
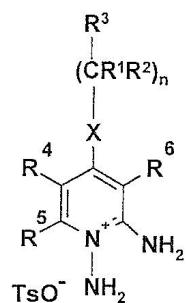
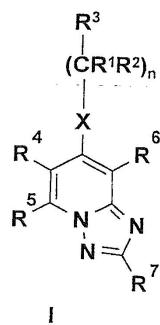
2-(3-히드록시페닐)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린임을 특징으로 하는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염.

청구항 5

제 1항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염의 제조방법으로서,

하기 화학식 (VII)의 화합물을 사용하여 하기 화학식 (II)의 화합물의 1,2-디아미노-파리디늄염의 고리를 폐쇄하고,

필요에 따라 이렇게 얻어진 화학식 (I)의 화합물의 치환기를 공지된 방법에 의해 상호 변환시키고/시키거나, 이렇게 얻어진 화학식 (I)의 화합물을 이의 염으로부터 유리시키고/시키거나, 이의 광학적으로 활성인 이성질체 형태로 분리시키거나 광학적으로 활성인 형태를 라세미 형태로 변환시키는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법:



상기 식에서,

Y가 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C₁₋₄ 알콕시기를 나타내고,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X 및 n이 제 1항에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

청구항 6

제 5항에 있어서, 고리 폐쇄가, Y가 수소 원자를 나타내는 화학식 (VII)의 화합물의 경우에 트리에틸아민의 존재하에 디메틸포름아미드 중에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서, 고리 폐쇄가, Y가 할로겐 원자를 나타내는 화학식 (VII)의 화합물의 경우에 피리딘 중에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

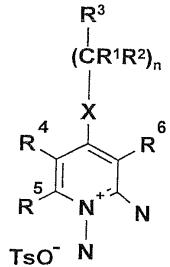
삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

하기 화학식 (II)의 화합물:



II.

상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X 및 n이 제 1항에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 바람직하게는 길항제로서 화학식 (I)의 아데노신 A_3 수용체 리간드, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체; 이를 함유하는 약제 조성물; 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체의 용도; 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체의 제조 방법; 및 더 나아가서는 화학식 (II)의 신규한 중간체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 아데노신은 여러가지 내인성 분자(ATP, NAD⁺, 혁산)의 공지된 성분이다. 그 외에도 아데노신은 많은 생리적 과정에서 중요한 조절 역할을 수행한다. 심장 기능에 미치는 아데노신의 효과는 이미 1929년에 발견되었다 [참조: Drury and Szentgyorgyi, J. Physiol. 68:213, 1929]. 아데노신에 의해 매개되는 생리적인 기능을 점점 더 많이 확인하게 되고 새로운 아데노신 수용체 하위타입의 발견으로 말미암아 특이적인 리간드의 치료적 적용을 위한 가능성이 커지고 있다 [참조: Poulose, S. A. and Quinn, R. J. Bioorganic and Medicinal Chemistry 6:619, 1998].

<3> 현재까지, 아데노신에 대한 수용체는 3개의 주요 부류: A_1 , A_2 및 A_3 로 분류된 바 있다. A_1 하위타입은 부분적으로는 G_i 막 단백질에 대한 커플링에 의해 아데닐레이트 사이클라아제의 억제를 관장하고, 부분적으로는 다른 2차 메신저 시스템에 영향을 미친다. A_2 수용체 하위타입은 다시 2개의 하위타입, 즉 A_{2a} 와 A_{2b} 로 나누어질 수 있는데, 이 수용체들은 아데닐레이트 사이클라아제 활성을 자극한다. 아데노신 A_3 수용체의 서열은 랫트의 고환 cDNA 라이브러리로부터 최근에 동정되었다. 이는 나중에 신규한 기능성 아데노신 수용체에 상응하는 것으로 증명되었다. A_3 수용체의 활성화는 또한 여러가지 2차 메신저 시스템, 예컨대 아데닐레이트 사이클라아제의 억제 및 포스포리파아제 C 및 D의 자극과도 관련되어 있다.

<4> 아데노신 수용체는 여러 기관에서 발견되며 이들의 기능을 조절한다. A_1 및 A_{2a} 수용체는 둘 다 중추신경계와 심장혈관계에서 중요한 역할을 한다. CNS에서, 아데노신은 그 효과가 A_1 수용체에 의해 매개되는 시냅스성 전달물질의 방출을 억제한다. 심장에서 A_1 수용체는 또한 아데노신의 부정적인 근육수축성, 심장박동수 변동성 (chronotropic) 및 전도변조성(dromotropic) 효과를 중재한다. 아데노신 A_{2a} 수용체는 횡문(striatum)에 상대적으로 많은 양으로 위치하며, 시냅스성 전달의 조절에서는 도파민 수용체와의 기능적 상호작용을 나타낸다. 내피 세포 및 평활근 세포상에 있는 A_{2a} 아데노신 수용체는 아데노신-유도 혈관확장을 관장한다.

<5> mRNA 동정에 기초하여, A_{2b} 아데노신 수용체는 상이한 조직에 광범위하게 분포되어 있다. 이 수용체는 거의 모든 세포 유형에서 확인되었지만, 이것의 발현은 장과 방광에서 가장 높다. 아마도 이 하위유형도 또한 혈관의 긴장상태의 조절에 있어서 중요한 기능을 가지며 비만 세포의 기능에 있어서 일정 작용을 담당하는 것으로 보인다.

<6> 조직 분포가 단백질 수준에서 검출되는 A_1 및 A_{2a} 수용체와는 대조적으로, A_{2b} 와 A_3 수용체의 존재는 이것들의 mRNA 수준을 토대로 검출되었다. A_3 아데노신 수용체에 대한 발현 수준은 다른 하위타입과 비교했을 때는 오히려 낮으며, 이는 종에 따라 크게 달라진다. A_3 아데노신 수용체는 중추신경계, 고환, 면역 시스템에서 주로 발현되고, 즉각적인 과민 반응에서 비만 세포로부터의 조절제 방출의 조정에 관여하는 것으로 여겨진다.

<7> 지금까지 문헌으로 공개된 A_3 길항제는 플라보노이드, 1,4-디히드로페리딘 유도체, 트리아졸로퀴나졸린, 티아졸로나프티리딘 및 티아졸로페리미딘 그룹에 속한다. 본 발명은 트리아졸로-퀴놀린 구조를 가지고 있는 신규한 유형의 효과적인 A_3 길항제에 관한 것이다.

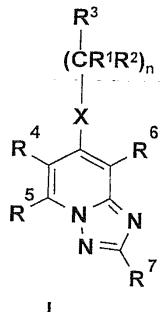
<8> 치료적 용도를 위해서는, 문자자 아데노신 수용체의 A_1 , A_{2a} 및 A_{2b} 하위타입에 대하여 매우 높은 농도일 경우에

만 결합하거나 결합하지 않도록 하는 것이 필수적이다. 본 발명은 아데노신 수용체의 A₃ 하위 유형에 대하여 매우 큰 선택성을 가지고 있는 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물 또는 이성질체에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<9> 본 발명의 목적은, 우선 트리아졸로-퀴놀린 구조를 가지며, 바람직하게는 길항제에 속하고, 강력한 길항 효과를 가지며 A₃ 수용체에 대하여 높은 선택성을 나타내는, 즉 이들이 A₁, A_{2a} 및 A_{2b} 수용체를 억제하는 농도보다 훨씬 더 낮은 농도에서 A₃ 수용체를 억제하는 A₃ 리간드를 제조하는 것이다. 또한, 추가의 목적은 신규한 화합물을 약물 물질로 개발할 수 있게 하고 이들의 장용성 흡수로 인해 본 화합물이 경구로 적용될 수 있도록 하는 안정성, 생체이용률, 치료적 지수 및 독성 데이터를 구축하는 것이다.

<10> 본 발명자들은 상기 기준에 부합하는, 하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물, 또는 이의 광학적으로 활성인 이성질체 또는 이의 염 또는 용매 화합물을 발견하였다.



<11>

상기 식에서,

<13> R¹은 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기를 나타내고;

<14> R²는 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기를 나타내며;

<15> R³은 수소 원자, 또는 임의로 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환된, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 또는 페닐기, 티에닐기, 또는 푸릴기를 나타내거나, 임의로 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환된, 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리를 나타내고;

<16> R⁴와 R⁵는 함께, 임의로 메틸렌디옥시기 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 히드록시기 또는 할로겐 원자에 의해 치환된 1,3-부타디에닐기를 형성하며;

<17> R⁶은 수소 원자 또는 시아노기, 아미노카보닐기, C₁₋₄ 알콕시카보닐기, 또는 카르복실기를 나타내고;

<18> R⁷은 수소 원자, 또는 임의로 페닐기에 의해 치환된, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄알킬기, 또는 C₁₋₄ 알킬렌기를 나타내거나, 임의로 메틸렌디옥시기, 또는 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 히드록시기, 트리플루오로메틸기, 시아노기 또는 할로겐 원자, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노기에 의해 치환된, 페닐기, 벤질기, 티에닐기 또는 푸릴기를 나타내거나, 임의로 하나 이상의 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알킬기, 직쇄 또는 분지된 C₁₋₄ 알콕시기, 또는 할로겐 원자에 의해 치환된, 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 5 또는 6원 헤�테로방향족 고리, 또는 하나의 질소 원자와 하나의 산소 원자 또는 하나의 질소 원자와 하나의 황 원자를 함유하는 5원 헤테로방향족 고리를 나타내며;

<19> X는 -CH₂-기, -NH-기, -NR¹²-기, 또는 황 원자 또는 산소 원자 또는 술포기 또는 술폭시기를 나타내고, 여기에서

R^{12} 는 칙쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기 또는 C_{3-6} 시클로알킬기를 나타내며;

<20> n 은 0, 1 또는 2를 나타낸다.

<21> 상기 열거된 치환기의 상세한 의미는 다음과 같다:

<22> 칙쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기는 메틸-, 에틸-, 프로필-, 이소프로필-, 부틸-, 이소부틸-, 2차-부틸-, 3차-부틸-, 바람직하게는 에틸- 또는 메틸기를 의미한다.

<23> 칙쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기는 메톡시-, 에톡시-, 프로폭시-, 이소프로폭시-, 부톡시-, 이소부톡시-, 2차-부톡시-, 3차-부톡시-, 바람직하게는 에톡시- 또는 메톡시기를 의미한다.

<24> 하나, 둘 또는 세 개의 질소 원자를 함유하는 헤테로방향족 고리는 피를, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 피라진 및 1,3,4-트리아진 고리를 의미한다. 고리는 C_{1-4} 알킬기에 의해 임의로 의해 치환된다.

<25> 하나의 질소 원자와 하나의 산소 또는 황 원자를 함유하는 헤테로방향족 고리는 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸 고리를 의미한다. 고리는 C_{1-4} 알킬기에 의해 임의로 치환된다.

<26> 화학식 (I)의 화합물의 염은 무기 및 유기 산 및 염기가 제공되는 염을 의미한다. 바람직한 염에는, 예컨대 염산, 황산, 에탄술폰산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 시트르산과 같은 약제학적으로 허용되는 산이 포함된다.

<27> 용매 화합물은 다양한 용매, 예를 들어 물 또는 에탄올과 같은 용매가 포함되는 용매 화합물을 의미한다.

<28> 화학식 (I)의 화합물은 기하학적 및 광학적 이성(isomerism)을 나타내므로, 본 발명은 또한 기하 이성질체의 혼합물, 라세미 또는 광학적으로 활성인 기하 이성질체, 및 이의 염 및 용매 화합물에 관한 것이다.

<29> 화학식 (I)의 화합물의 바람직한 기는,

<30> R^1 이 수소 원자, 또는 메틸기를 나타내고;

<31> R^2 가 수소 원자, 또는 메틸기를 나타내며;

<32> R^3 이 폐닐, 티에닐, 또는 푸릴기를 나타내고;

<33> R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 상호 독립적으로 수소 원자, 칙쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알킬기, 칙쇄 또는 분지된 C_{1-4} 알콕시기, 히드록시기 또는 할로겐 원자를 나타내거나,

<34> R^8 과 R^{11} 이 수소 원자를 나타내고 R^9 와 R^{10} 이 함께 메틸렌디옥시기를 형성하며;

<35> R^6 이 수소 원자, 또는 시아노기를 나타내고;

<36> R^7 이 4-메톡시페닐기, 3-메틸페닐기, 3-메톡시페닐기, 2-티에닐기, 3-피리딜기, 3-히드록시페닐기 또는 2-푸릴기를 나타내며;

<37> X가 -NH-기 또는 산소 원자를 나타내고;

<38> n이 1을 나타내는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 염, 용매 화합물, 또는 광학 활성 이성질체 또는 이의 염 또는 용매 화합물에 의해 형성된다.

<39> 특히 바람직한 것은 상기 기준에 부합되는 하기 화합물들, 이의 염, 용매 화합물, 또는 광학적으로 활성인 이성질체 또는 이의 염 또는 용매 화합물이다:

<40> 2-(4-메톡시페닐)-9-벤질아미노-10-시아노-s-트리아졸로[1,5- α]퀴놀린,

<41> 2-(2-푸릴)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5- α]퀴놀린,

<42> 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5- α]퀴놀린,

- <43> 2-(3-파리딜)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린,
- <44> 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린.
- <45> 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 본 발명은 또한 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 이성질체 또는 이의 염 또는 용매 화합물을 함유하는 약제 조성물에 관한 것인데, 상기 조성물은 바람직하게는 경구 조성물이지만 흡입용 조성물, 비경구 및 경피 제형도 또한 본 발명의 대상이다. 상기 약제 조성물은 고체 또는 액체, 예컨대 정제, 펠릿, 캡슐, 페치, 용액, 혼탁액 또는 에멀젼일 수 있다. 고형 조성물, 그중에서도 정제 및 캡슐이 바람직한 약제 형태이다.
- <46> 상기 약제 조성물은 통상적인 약제학적 부형제를 적용하고 표준 방법을 사용함으로써 제조된다.
- <47> 화학식 (I)의 화합물은, 이의 발병에 A₃ 수용체가 역할을 담당하는 병리 치료에 사용될 수 있다.
- <48> A₃ 수용체에 대하여 선택적인 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 심장, 신장, 호흡계, 중추신경계의 기능장애의 치료 및/또는 예방적 치료에 사용될 수 있다. 상기 화합물은 종양 세포의 성장시에 아데노신의 보호적 효과를 억제하고, 비만 세포 탈과립화를 예방하며, 사이토킨 생성을 억제하고, 안암을 감소시키며, TNF α 방출을 억제하고, 호산성 백혈구, 호중구 및 다른 면역 세포의 이동을 억제하며, 기관지 협착 및 혈장 분출을 억제한다.
- <49> 이들 효과를 토대로, 본 발명의 아데노신 A₃ 수용체 길항제는 항염증 약물, 항천식 약물, 항히혈 약물, 항우울 약물, 항부정맥 약물, 신장 보호 약물, 항종양 약물, 항파킨슨 약물 및 인지력 향상 약물로서 치료적으로 유용할 수 있다. 이것들은 또한 심근 재관류 손상; 만성 기관지염, 폐기종 또는 호흡 곤란을 포함하는 만성 폐색성 폐 질환(COPD) 및 성인 호흡기 스트레스 증후군(ARDS); 알레르기 반응(예컨대 비염, 덩굴옻나무 유도 반응, 두드러기, 경피증, 관절염); 다른 자가면역 질환; 염증성 장 질환; 애디슨병(부신피질 부전증); 크론씨병; 건선; 류마티즘, 고혈압; 신경학적 기능 장애; 녹내장; 및 당뇨병의 치료 또는 예방에도 유용할 수 있다 [참조: K. N. Klotz, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. 362:382, 2000; P. G. Baraldi es P. A. Borea, TiPS 21:456, 2000].
- <50> 본 발명의 화합물은 바람직하게도, 예컨대 천식, COPD 및 ARDS, 녹내장, 종양, 알레르기 및 염증성 질환, 허혈, 저산소증, 부정맥 및 신장 질환과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- <51> 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 상기 병리의 치료에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 제시된 일일 용량은 질환의 특성 및 중증도, 환자의 성별 및 체중 등에 따라 0.1 내지 1000 mg의 활성 성분이다.
- <52> 본 발명의 추가의 대상은 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 중간체의 제조 방법이다.
- <53> 화학식 (II)의 중간체는 신규하다. 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 치환기는 상기 정의된 것과 같은 의미를 갖는다.
- <54> 본 발명에 따르는 방법에서, 화학식 (II)의 1,2-디아미노-아지늄염은, R⁷이 상기 정의된 바와 같고, Y가 수소 원자, 할로겐 원자 또는 C₁₋₄ 알콕시기를 나타내는 화학식 (VII)의 화합물, 바람직하게는 적절한 산 할로겐화물 또는 에스테르(참조: D. W. Robertson, J. Med. Chem., 28, 717 (1985))과 반응함으로써 화학식 (I)의 화합물이 얻어지고, 이것은 필요에 따라 이의 염, 용매 화합물로 변환되거나, 또는 이의 염, 용매 화합물로부터 유리되어서 이의 기하 이성질체 또는 광학 이성질체로 분리될 수 있다.
- <55> 고리 폐쇄는 디메틸포름아미드중의 트리에틸아민의 존재 또는 유사한 고리 폐쇄 유형에 대한 촉매로서 공지되어 있는 다른 화합물의 존재하에서 수행될 수 있다.
- <56> 고리 폐쇄는 광범위한 온도 범위, 바람직하게는 20 내지 150 °C의 범위내에서 수행될 수 있다.
- <57> 화학식 (I)의 화합물의 치환기는 공지된 방법에 의해 상호간에 변환될 수 있다.
- <58> R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X 및 n이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물은 공지된 여러가지 방법에 의해 수득될 수 있는데, 그 중 한 가지, 유기 화학에서 공지되어 있는 N-아민화 공정을 사용하는, 화학식 (III)의 화합물의 N-아민화에 의한 방법이 개략도 1에 설명되어 있다 [참조: E. E. Glover, R. T. Rowbottom, J. Chem. Soc. Perkin. Trans I., 376 (1976), G. Timari, Gy. Hajos, S. Batori es A. Messmer, Chem. Ber., 125, 929 (1992)]. N-아민화를 위한 제제, 바람직하게는 O-토실-히드록실아민이 사용될 수 있는데, N-아민화에 대해 공

지되어 있는 다른 제제들도 사용될 수 있다.

<59> $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X$ 및 n 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물로부터 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다 [참조: Nan Zhang, Bioorg. and Med. Chem. Lett., 10, 2825 (2000)].

<60> R^4, R^5, R^6 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물로부터 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다 [참조: D. L. Leyden, J. Heterocyclic Chem., 24, 1611 (1987)].

<61> R^4, R^5, R^6 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다 (Pfizer Inc) 미국 특허 제 4,175,193호).

<62> 화학식 (I), (II), (III) 및 (IV)의 본 발명의 화합물, 이들의 제조 방법 및 생물학적 활성을 청구범위의 범주를 제한하지 않으면서 하기 실시예에서 증명된다.

실시예

<71> 실시예 1

<72> 2-(4-메톡시페닐)-9-벤질아미노-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<73> 화학식 (I)에서, R^1 및 R^2 는 수소 원자를 나타내고, R^3 은 페닐기를 나타내며, R^4 와 R^5 는 함께 1,3-부타디에닐기를 형성하고, R^6 은 시아노기를 나타내며, R^7 은 4-메톡시페닐기를 나타내고, X는 -NH 기를 나타내며, n은 1이다.

<74> a) 2-아미노-3-시아노-4-클로로퀴놀린:

<75> 10 g의 2-아미노-3-시아노-4-히드록시퀴놀린과 15 ml의 염화 포스포릴의 혼합물을 110 °C에서 교반하 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 100 ml의 빙냉수에 부은 후, 10 %의 수산화나트륨 용액 60 ml로 중화시켰다. 생성되는 황색 침전물을 여과하여 제거하고 50 ml의 물로 세척하였다. 이것을 건조시킨 후 7.5 g의 표제 화합물을 얻었다. mp.: 210 °C.

<76> NMR, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 7.21 ppm, (s, 2H, NH₂), 7.35-7.40 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.53-7.57 ppm, (d, 1H, 5-H), 7.70-7.75 ppm, (dd, 1H, 7-H), 7.93-7.98 ppm, (d, 1H, 8-H)

<77> b) 2-아미노-3-시아노-4-벤질아미노퀴놀린

<78> 5 g의 2-아미노-3-시아노-4-클로로퀴놀린과 11 ml의 벤질아민을 130 °C에서 교반하 가열하였다. 이 반응 혼합물을 50 ml의 물에 붓고, 생성되는 형성된 침전물을 여과하고 50 ml의 물로 세척하였다. 담황색 침전물을 디메틸포름아미드로부터 재결정하여 5.2 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 206 °C.

<79> NMR, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 5.02-5.03 ppm, (d, 2H, N-CH₂), 6.22 ppm, (s, 2H, NH₂), 7.14-7.16 ppm, (dd, 1H, 6-H), 7.24-7.26 ppm, (dd, 1H, 5-H), 7.30 ppm, (s, 5H, Ph), 7.50-7.52 ppm, (dd, 1H, 7-H), 8.16-8.19 ppm, (d, 1H, 8-H), 8.30-8.33 ppm, (t, 1H, NH)

<80> c) 1,2-디아미노-3-시아노-4-벤질아미노-퀴놀리늄-토질레이트

<81> 30 ml의 디메틸포름아미드중의 2.0 g의 2-아미노-3-시아노-4-벤질아미노퀴놀린의 용액에, 20 ml의 디클로로메탄중의 1.78 g의 O-토질-히드록실아민을 20 °C에서 15분 내에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 형성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 생성되는 백색 결정 물질을 아세토니트릴로부터 재결정하여 3.1 g의 표제 화합물을 얻었다. mp.: 207 °C.

<82> d) 2-(4-메톡시페닐)-9-벤질아미노-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<83> 2.0 g의 1,2-디아미노-3-시아노-4-벤질아미노-퀴놀리늄-토질레이트와 15 ml의 피리딘의 혼합물에 2 g의 아니세산 염화물을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물에 붓고, 침전된 결정을 여과하여 제거한 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 1.1 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 237 °C.

<84> NMR, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8.78 ppm (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.07 (d, 2H), 5.14 (d, 2H), 3.82 (s, 3H).

<85> 실시예 2

<86> 2-(2-푸릴)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린<87> 화학식 (I)에서, R¹ 및 R²는 수소 원자이고, R³은 2-푸릴기이며, R⁴ 및 R⁵는 함께 1,3-부타디에닐기를 형성하고, R⁶은 시아노기를 나타내며, R⁷은 2-푸릴기를 나타내고, X는 -NH 기를 나타내며, n은 1이다.<88> a) 2-아미노-3-시아노-4-(2-푸릴메틸아미노)-퀴놀린

<89> 5 g의 2-아미노-3-시아노-4-클로로퀴놀린과 1 ml의 푸릴메틸아민(푸르푸릴아민)을 130 °C에서 교반하 가열하였다. 이 반응 혼합물을 50 ml의 물에 끓고, 생성되는 침전물을 여과하여 제거하고 50 ml의 물로 세척하였다. 담황색 침전물을 20 ml의 에탄올로부터 재결정하여 4.8 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 208 °C.

<90> b) 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-푸릴메틸아미노)퀴놀리늄-토질레이트

<91> 30 ml의 디메틸포름아미드중의 2.0 g의 2-아미노-3-시아노-4-(2-푸릴메틸아미노)퀴놀린 용액에, 20 ml의 디클로로메탄중의 1.78 g의 0-토질-히드록실아민을 20 °C에서 15분 동안 내에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후, 침전된 백색 결정 물질을 여과하여 제거한 다음 아세토니트릴로부터 재결정하여 2.1 g의 표제 화합물을 얻었다. mp.: 211 °C.

<92> c) 2-(2-푸릴)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<93> 2.0 g의 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-푸릴메틸아미노)-퀴놀리늄-토질레이트와 15 ml의 피리딘의 혼합물에 2 g의 푸란-2-카르복실산 염화물을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물에 끓고, 침전된 결정을 여과하여 제거한 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 1.1 g의 표제 화합물을 얻는다. Mp.: 203 °C.

<94> NMR, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8.74 ppm (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.11 (d, 2H).

<95> 실시예 3

<96> 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린<97> 화학식 (I)에서, R¹ 및 R²는 수소 원자이고, R³은 푸릴기이며, R⁴ 및 R⁵는 함께 1,3-부타디에닐기를 형성하고, R⁶은 시아노기를 나타내며, R⁷은 3,4-메틸렌디옥시페닐기를 나타내고, X는 -NH 기를 나타내며, n은 1이다.<98> a) 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-9-(2-푸릴메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<99> 2.0 g의 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-푸릴메틸아미노)-퀴놀리늄-토질레이트와 15 ml의 피리딘의 혼합물에 2 g의 3,4-메틸렌디옥시-벤조산 염화물을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물에 끓고, 침전된 결정을 여과하여 제거한 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 1.4 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 185 °C.

<100> NMR, δ_H (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 ppm (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.08 (d, 2H).

<101> 실시예 4

<102> 2-(3-피리딜)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린<103> 화학식 (I)에서, R¹ 및 R²는 수소 원자이고, R³은 2-티에닐기이며, R⁴ 및 R⁵는 함께 1,3-부타디에닐기를 형성하고, R⁶은 시아노기를 나타내며, R⁷은 3-피리딜기를 나타내고, X는 -NH 기를 나타내며, n은 1이다.<104> a) 2-아미노-3-시아노-4-(2-티에닐메틸아미노)-퀴놀린

<105> 5 g의 2-아미노-3-시아노-4-클로로퀴놀린과 11 ml의 티에닐메틸아민을 130 °C에서 교반하 가열하였다. 이 반응 혼합물을 50 ml의 물에 끓고, 생성되는 침전물을 여과하여 제거하고 50 ml의 물로 세척하였다. 담황색 침전물을 25 ml의 에탄올로부터 재결정하여 5.2 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 208 °C.

<106> b) 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-티에닐메틸아미노)-퀴놀리늄-토질레이트

<107> 30 ml의 디메틸포름아미드중의 2.0 g의 2-아미노-3-시아노-4-(2-티에닐메틸아미노)-퀴놀린 용액에, 20 ml의 디클로로메탄중의 1.78 g의 0-토질-히드록실아민을 20 °C에서 15분 내에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 5시간 동안 교반한 후 침전된 백색 결정 물질을 여과하여 제거하고, 아세토니트릴로부터 재결정하여 2.1 g의 표제 화합물을 얻었다. mp.: 198 °C.

<108> c) 2-(3-파리딜)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<109> 2.0 g의 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-티에닐메틸아미노)-퀴놀리늄-토질레이트와 20 ml의 디메틸포름아미드의 혼합물에, 4 ml의 트리에틸아민과 4 g의 파리딘-3-카르복스알데하이드를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물에 붓고, 침전된 결정을 여과한 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 0.8 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 249 °C.

<110> NMR, δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆): 9.25 ppm (s, 1H), 8.71 (m, 2H), 8.35 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.25 (d, 2H).

<111> 실시예 5

<112> 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<113> 화학식 (I)에서, R¹ 및 R²는 수소 원자이고, R³은 2-티에닐기이며, R⁴ 및 R⁵는 함께 1,3-부타디에닐기를 형성하고, R⁶은 시아노기를 나타내며, R⁷은 3-히드록시페닐기를 나타내고, X는 -NH 기를 나타내며, n은 1이다.

<114> a) 2-(3-히드록시페닐)-9-(2-티에닐메틸아미노)-10-시아노-s-트리아졸로[1,5-a]퀴놀린

<115> 2.0 g의 1,2-디아미노-3-시아노-4-(2-티에닐메틸아미노)-퀴놀리늄 토질레이트와 20 ml의 디메틸포름아미드의 혼합물에, 4 ml의 트리에틸아민과 4 g의 3-히드록시벤즈알데하이드를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 8시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물에 붓고, 침전된 결정을 여과하여 제거한 후 아세토니트릴로부터 재결정하여 0.9 g의 표제 화합물을 얻었다. Mp.: 248 °C.

<116> NMR, δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆): 9.66 ppm (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.29 (d, 2H).

<117> 실시예 1에 기술된 방법에 의해 제조된 화학식 (I)의 추가 화합물의 구조 및 물리적 특성이 하기 표 I에 기재되어 있다.

표 I



<119>

<120> 삭제

<121> 삭제

<122> 삭제

No.:	X	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷	Mp: [°C]
6.	NH					160
7.	NH					231
8.	NH					179
9.	NH					250
10.	NH					219

<123>

11.	NH					220
12.	NH					250
13.	NH					158
14.	NH					195
15.	NH					298
16.	NH					239
17.	NH					216

<124>

18.	NH				217
19.	NH				260
20.	NH				254
21.	O				232
22.	S				207
23.	S=O				248
24.	SO ₂				301
25.	S				160

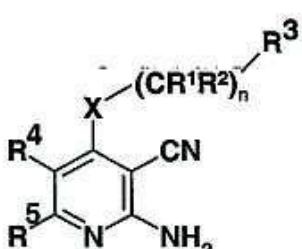
<125>

<126>

실시예 1에 기술된 방법에 의해 제조된 화학식 (III)의 중간체의 구조 및 물리적 특성이 하기 표 II에 기재되어 있다.

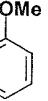
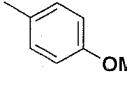
<127>

표 II.

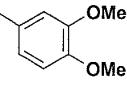


(III)

<128>

No.:	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	n	Mp: [°C]
26.	H	H				NH	1	192
27.	H	H				NH	1	202
28.	H	H				NH	1	250
29.	H	H				NH	1	167

<129>

30.	H					NH	1	183
31.	H					NH	1	182
32.	H	H				NH	2	172
33.	H	H				NH	2	143
34.	H					NH	2	129
35.	H					NH	2	136
36.	H	H				N-Me	1	212
37.	H	H				S	1	168

<130>

38.	H	H			O	I	213
39.	H	H			NH	I	234
40.	H	H			NH	I	221
41.	H	H			NH	I	198
42.	H	H			NH	I	201
43.					NH	0	214

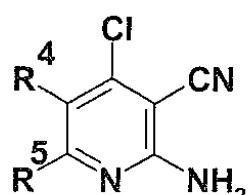
<131>

<132>

실시예 1에 기술된 방법에 의해 제조된 화학식 (IV)의 중간체의 구조 및 물리적 특성이 하기 표 III에 기술되어 있다.

<133>

표 III.



<134>

<135>

(IV)

No:	R^4	$+ R^5$	Mp [°C]
44.			360
45.			250
46.			278
47.			283
48.			360
49.			234

<136>

50.		246
51.		267
52.		293

<137>

<138> 실시예 53

<139> 약제 산업에 사용되는 공지의 방법에 의해 하기 조성의 정제를 제조하였다:

<140> 활성 성분 25 mg

<141> 락토오스 50 mg

- <142> 아비셀(Avicel) 21 mg
- <143> 크로스포비돈(Crospovidone) 3 mg
- <144> 스테아르산 마그네슘 1 mg
- <145> 생물학
- <146> 방법
- <147> 사람 아데노신 A₃ 수용체 결합
- <148> 막 혼탁액의 제조: hA3 수용체를 발현하는 CHO 세포를 냉장 PBS로 3회 세척함으로써 수집하고, 1000 ×g에서 10분 동안 원심분리한 후, 15초 동안 완충액(50 mM의 Tris, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA, pH 8.0)중에서 균질화시키고, 43,000 ×g에서 10분 동안 원심분리(Sigma 3K30)한 다음, 상기 언급한 완충액중에서 막 제제를 혼탁시킨 후 -80 °C에서 일정액을 보관하였다.
- <149> 결합 프로토콜: CHO-hA3 막 제제(2 µg 단백질 함량)를 인큐베이션 완충액(50 mM의 Tris, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA, 3 U/ml의 아데노신 탈아민효소, pH 8.0)중에서 0.5 nM의 [¹²⁵I]AB-MECA(p-아미노-벤질메틸카르복스아미도-아데노신)(100.000 cpm) 및 100 µm의 R-PIA(N⁶-[L-2-페닐이소프로필]아데노신)의 존재하에 총 부피 50 µl로 하여 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하여 비-특이적 결합 또는 시험 화합물을 형성하였다. 이것을 왓트만 GF/B 유리 섬유 필터(0.5 %의 폴리에틸렌이민 중에서 3 시간 동안 예비침지시킴)상에서 여과하고, 1 ml의 냉장 50 mM의 Tris, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA(pH 8.0)로 96-웰 브란델 셀 하비스터(Brandel Cell Harvester)상에서 4회 세척하였다. 감마-카운터(1470 Wizard, Wallac)로 활성을 검출하였다. 억제율[%]= 100-[(시험 화합물 존재하의 활성 - 비특이적 활성)/(총 활성 - 비특이적 활성)]*100
- <150> 사람 아데노신 A₁ 수용체 결합
- <151> 막 혼탁액의 제조: hA₁ 수용체를 발현하는 CHO 세포를 냉장 PBS로 3회 세척하여 수집하고, 1000 ×g에서 10분 동안 원심분리한 후, 15초 동안 완충액(50 mM의 Tris, pH 7.4)중에서 균질화시키고, 43,000 ×g에서 10분 동안 원심분리(Sigma 3K30)한 다음, 상기 언급한 완충액중에서 막 제제를 혼탁시킨 후 -80 °C에서 일정액을 보관하였다.
- <152> 결합 프로토콜: CHO-hA₁ 막 제제(50 µg 단백질 함량)를 인큐베이션 완충액(50 mM의 Tris, 3 U/ml 아데노신 탈아민효소, pH 7.4), 10 nM의 [³H]CCPA(2-클로로-N⁶-시클로펜틸-아데노신)(80.000 dpm) 및 10 µm의 R-PIA(N⁶-[L-2-페닐이소프로필]아데노신)중에서, 총 부피 100 µl로 하여 3시간 동안 실온에서 인큐베이션하여 비-특이적 결합 또는 시험 화합물을 형성하였다. 이것을 왓트만 GF/B 유리 섬유 필터(0.5 %의 폴리에틸렌이민 중에서 3 시간 동안 예비침지시킴)상에서 여과하고, 1 ml의 냉장 50 mM의 Tris(pH 7.4)로 96-웰 브란델 셀 하비스터상에서 4회 세척하였다. HiSafe-3 칵테일의 존재하 96-웰 플레이트에서 베타-카운터(1450 Microbeta, Wallac)로 활성을 측정하였다. 억제율[%]= 100-[(시험 화합물 존재하의 활성 - 비특이적 활성)/(총 활성 - 비특이적 활성)]*100
- <153> 사람 아데노신 A_{2a} 수용체 결합
- <154> 결합 프로토콜: 7 µg의 막(HEK-293 세포로 형질전환된 사람 A_{2a} 아데노신 수용체, 공급원: Receptor Biology, Inc.), 완충액(50 mM의 Tris-HCl, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA, 2 U/ml 아데노신 탈아민효소, pH 7.4), 20 nM의 [³H]CGS-21680(2-[*p*-(2-카르보닐에틸)페닐에틸아미노]-5'-N-에틸카르복스아미도-아데노신)(200.000 dpm) 및 50 µM의 NECA(5'-N-에틸카르복스아미도-아데노신)을, 총 부피 100 µl로 하여 90분 동안 실온에서 인큐베이션하여 비-특이적 결합 또는 시험 화합물을 형성하였다. 이것을 왓트만 GF/B 유리 섬유 필터(0.5 %의 폴리에틸렌이민 중에 예비침지시킴)상에서 여과하고, 1 ml의 냉장 50 mM의 Tris, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA, 0.9 %의 NaCl, pH 7.4)로 96-웰 브란델 셀 하비스터상에서 4회 세척하였다. HiSafe-3 칵테일의 존재하 96-웰 플레이트에서 베타-카운터(1450 Microbeta, Wallac)로 활성을 측정하였다. 억제율[%]= 100-[(시험 화합물 존재하의 활성 - 비특이적 활성)/(총 활성 - 비특이적 활성)]*100

<155> 사람 아데노신 A_{2b} 수용체 결합

<156> 결합 프로토콜: 20.8 μg의 막(HEK-293 세포로 형질전환된 사람 A_{2b} 아데노신 수용체, 공급원: Receptor Biology, Inc.), 완충액(50 mM의 Tris-HCl, 10 mM의 MgCl₂, 1 mM의 EDTA, 0.1 mM의 벤즈아미딘, 2 U/ml의 아데노신 탈아민효소, pH 6.5), 32.4 nM의 [³H]DPCPX(8-시클로펜틸-1,3-디프로필크산틴)(800.000 dpm) 및 100 μM의 NECA(5'-N-에틸카르복스아미도-아데노신)을, 총 부피 100 μl로 하여 30분 동안 실온에서 인큐베이션하여 비-특이적 결합 또는 시험 화합물을 규정하였다. 이것을 왓트만 GF/C 유리 섬유 필터(0.5 %의 폴리에틸렌이민 중에 예비침지시킴)상에서 여과하고, 1 ml의 빙냉 50 mM의 Tris-HCl(pH 6.5)로 96-웰 브란델 셀 하비스터상에서 4회 세척하였다. HiSafe-3 각테일의 존재하 96-웰 플레이트에서 베타-카운터(1450 Microbeta, Wallac)로 활성을 검출하였다. 억제율[%]= 100-[(시험 화합물 존재하의 활성 - 비특이적 활성)/(총 활성 - 비특이적 활성)]*100

<157> 결과

<158> 본 발명자들은 상기 화합물들이 사람 아데노신 A₃ 수용체에 대한 방사성 리간드의 결합을 본 실험 조건에서 1 μM에서 80 % 이상의 활성으로 억제하는 경우에, 생물학적으로 활성이 있는 화합물로 간주하였다.

<159> CHO-hA₃ 막 제제상의 [¹²⁵I]AB-MECA 의 해리 상수(K_d)는 스캐처드 분석법(참조: G. Scatchard, Ann. N. Y. Acad. Sci. 51:660, 1949)을 참고로 하여 방사성 동위원소 포화 연구에 의해 측정하였다. IC₅₀은 챭-프루소프 방정식(참조: Y. J. Cheng and W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973)을 적용함으로써 친화도 상수(K_i)로 전환하였다.

<160> 화학식 (I), (II), (III) 및 (IV)의 여러 화합물은 현저한 생물학적 효과를 나타내었다. 제 1 청구항에서 정의된 화학식 (I)의 하위그룹으로서 제 2 청구항에서 정의된 화학식 (IA)의 화합물이 가장 중요한 활성을 나타내었다. 9개의 화합물은 제외하고는, 이들의 K_i 값은 20 nM을 넘지 않았다. 실시예로서 제공된 화합물들이 특히 유리하다. 사람 아데노신 A₃ 수용체 결합 연구에서 이들의 K_i 값은 3.5 내지 0.78 nM이었다. 가장 유리한 화합물의 K_i 값은 0.82 내지 0.78 nM 이었다.

<161> 본 발명의 화합물은 적절한 생체이용률을 가지며, 사람 아데노신 A₁, A_{2a} 및 A_{2b} 수용체 하위타입의 측면에서 1,000 배 이상의 선택도를 나타내었다.

<162> 또한, 본 발명의 화합물의 정맥내 및 경구 투여시의 작용 지속기간은 충분히 길며, 이들의 ED₅₀ 값은 낮고, 이들의 독성학적 및 부작용 특징은 유리하다.

<163> 상기 데이터는 화학식 (I)의 화합물이 치료적 적용에 가능하다는 것을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

<63> 도 1은 화학식 (I)의 화합물을 도시하고,

<64> 도 2는 화학식 (Ia)의 화합물을 도시하고,

<65> 도 3은 화학식 (II)의 화합물을 도시하고,

<66> 도 4는 화학식 (III)의 화합물을 도시하고,

<67> 도 5는 화학식 (IV)의 화합물을 도시하고,

<68> 도 6은 화학식 (V)의 화합물을 도시하고,

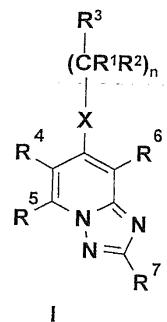
<69> 도 7은 화학식 (VI)의 화합물을 도시하고,

<70> 도 8은 화학식 (VII)의 화합물을 도시하고,

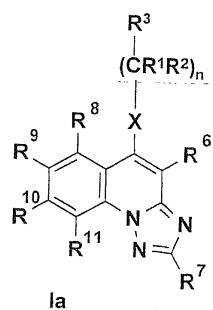
도 9는 반응 도식 1을 도시한다.

도면

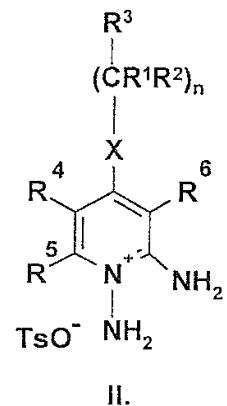
도면1



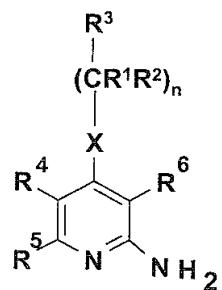
도면2



도면3

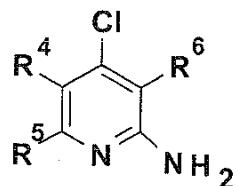


도면4



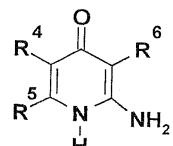
III.

도면5



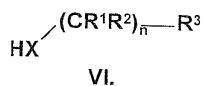
IV.

도면6



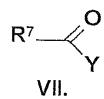
V.

도면7



VI.

도면8



VII.

도면9

