

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/52 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0037383
(43) 공개일자 2006년05월03일

(21) 출원번호 10-2006-7001373

(22) 출원일자 2006년01월20일
번역문 제출일자 2006년01월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/023632
국제출원일자 2004년07월22일

(87) 국제공개번호 WO 2005/009445
국제공개일자 2005년02월03일

(30) 우선권주장 60/489,469 2003년07월22일 미국(US)

(71) 출원인 씨브이 세러퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172

(72) 발명자 자블록키 제프
미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 슬리퍼 애비뉴 580
칼라 라오
미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 벨리 그린 드라이브 20800유니트
넘버 505
정 대완
미국 94403 캘리포니아주 산 마테오 웨스트 힐즈데일 블러바드605

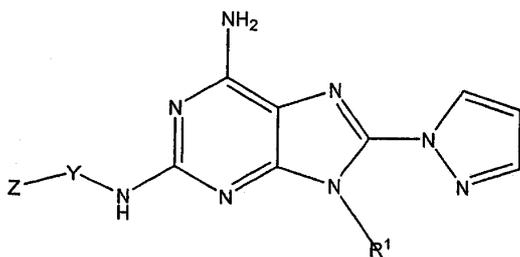
(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) A1 아데노신 수용체 길항제

요약

치료가 필요한 포유류에 치료적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 적합한 염, 에스테르, 또는 그 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 A₁ 아데노신 수용체의 신규 길항 방법을 기재하였다:



화학식 I

[식 중, R¹ 는 임의 치환 C₁₋₄ 알킬;

Y는 C₁₋₄ 알킬렌; 및

Z는 할로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 임의 치환 C₁₋₄ 알킬로 임의 치환된 페닐].

신부전증, 신장 기능이상, 신장염, 고혈압, 부종, 알츠하이머 질병, 스트레스, 우울증, 심장부정맥, 심장 기능의 복원, 울혈성심장기능상실, 당뇨병, 천식, 호흡기 기능장애, 허혈로 인한 뇌, 심장 및 신장 손상 및 설사에서 선택된 질환을 치료하기 위해 A₁ 아데노신 수용체를 길항한다.

명세서

기술분야

본 발명은 A₁ 아데노신 수용체 길항제인 화합물 및 천식, 당뇨, 심장 기능장애, 중추 신경계의 퇴행성 기능장애 및 이노제 치료가 적합한 질환 등과 같은 각종 질환 상태에 대한 포유류 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

아데노신은 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ (이들 모두는 중요한 생리학적 과정을 조절한다) 로서 알려져 있는 아데노신 수용체 패밀리와 상호작용함으로써 그 생물학적 효과를 발휘하는 자연 발생적 뉴클레오시드이다. 예를 들어, A₁ 아데노신 수용체 작용제는 카테콜아민의 심장촉진 효과(cardiostimulatory effect)를 조절하여, 심장 박동을 늦추고, 또한 AV 결절을 통한 흥분 전달을 연장시킨다. 따라서, A₁ 수용체의 자극은 심실상성빈맥의 치료 방법을 제공하고, 결절재입빈맥의 종결 및 심방세동(fibrillation) 및 조동(flutter) 동안에 심실속도의 제어도 포함한다. A_{2A} 아데노신 수용체는 관상동맥 확장을 조절하고, A_{2B} 수용체는 비만 세포 활성화, 천식, 혈관 확장, 세포 성장의 조절, 장 기능, 및 신경분비의 조절에 관련되어 있으며 (Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45: 198; Feoktistov 등, Trends Pharmacol Sci 19: 148-153 참조), A₃ 아데노신 수용체는 세포 증식 과정을 조절한다.

A₁ 아데노신 수용체 길항제는 신장에 상당한 효과를 가지며, 칼륨 배출에는 영향이 적은 강력한 이노제 및 나트륨뇨 배설 촉진제라는 것이 알려졌다. 따라서, 이것은 신장을 보호하고, 신부전증, 신장 기능이상, 신장염, 고혈압 및 부종의 치료에 유용하다. 또한 A₁ 아데노신 수용체 길항제는 알츠하이머 질환과 같은 치매, 및 스트레스, 우울, 심장부정맥, 심장 기능의 복원, 울혈성심장기능상실, 천식 및 호흡기 기능장애 치료에 유용하다. 또한 이것은 허혈로 인한 뇌, 심장 및 신장 손상 및 설사를 감소시킨다.

A₁ 아데노신 수용체의 조절과 관련된 각종 질환의 치료에 유용한, 특히 이노제로써 유용한, A₁ 아데노신 수용체 길항제인 화합물을 제공하는 것이 요구된다.

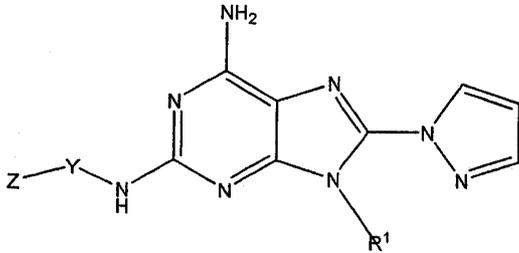
2002, 6월 27일에 출원한 미국 특허 출원 제 10/184,494 호에 신규 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제가 기재되어 있다. 놀랍게도 이 출원에 기재된 화합물의 하위군은 또한 A₁ 아데노신 수용체 길항제가 되는 특성을 갖고, 사실, 실제로 A₁ 수용체 길항제로써 더 활성이 있다는 것을 발견하였다. 따라서, 화학식 I 의 화합물은 A_{2B}-길항제 및 A₁-길항제 둘 다이며, 결과적으로 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 투여에 반응하는 질병뿐 아니라 상기에 A₁ 길항제에 대해 나열한 질병들의 치료에도 효과적이다. A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 투여에 반응하는 질병은 설사, 아데롬성 동맥 경화증, 재협착, 당뇨망막병증, 암, 노인치매, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 외상 뇌손상, 및 천식, 아토피습진, 건조열을 포함하는 타입 I 과민성반응을 포함한다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 목적은 A₁ 수용체 길항제를 제공하는 것이다. 따라서, 제 1 측면에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I에 관한 것이다:

[화학식 I]



화학식 I

[식 중, R¹은 임의 치환 C₁₋₄알킬;

Y는 C₁₋₄알킬렌; 및

Z는 할로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 임의 치환 C₁₋₄알킬로 임의 치환된 페닐임].

본 발명의 제 2 측면은, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 및 하나 이상의 약학적 허용성 부형제를 포함한 약학적 제형에 관한 것이다.

본 발명의 제 3 측면은, 치료가 필요한 포유류에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, A₁ 아데노신 수용체 길항제로 효과적으로 치료할 수 있는 포유류의 질환 또는 증상을 치료하는 데 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 질환에는 신부전증, 신장 기능이상, 신장염, 고혈압, 부종, 알츠하이머 질병, 스트레스, 우울, 심장부정맥, 심장 기능의 복원, 울혈성심장기능상실, 당뇨병, 천식, 호흡기 기능장애, 허혈로 인한 뇌, 심장 및 신장 손상 및 설사와 같은 이뇨제 치료가 적합한 질환이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

A₁ 길항제의 바람직한 하나의 군은, R¹이 1 - 3 개 탄소의 저급 알킬, 특히 에틸 또는 n-프로필, Z는 할로젠을 포함하는 하나 이상의 기로 치환된 페닐, 임의 치환 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알콕시이고, Y는 C₁₋₃알킬렌, 구체적으로 메틸렌 또는 에틸렌인 것이다. 화합물의 또 다른 바람직한 군은, R¹이 1 - 3 개 탄소의 저급 알킬, 특히 에틸 또는 n-프로필, Y는 C₁₋₃알킬렌, 구체적으로 메틸렌 또는 에틸렌이고, Z는 치환 페닐인 것이다.

바람직한 A₁ 길항제는 하기를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다:

N² (2-페닐에틸)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(4-클로로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2-클로로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2,5-디메톡시페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(4-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 [2-(3-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (3-아미노메틸벤질)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (4-아미노메틸벤질)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-(3,5-디메틸피라졸-1-일)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-[4-(4-메틸페닐)피라졸-1-일]-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-[4-(3-트리플루오로메틸페닐)피라졸-1-일]-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민; N^2 벤질-8-[4-(4-메톡시페닐)피라졸-1-일]-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-[4-(4-플루오로페닐)피라졸-1-일]-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민; 및

N^2 벤질-9-에틸-8-(4-메틸피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민.

특히 바람직한 화합물은 하기를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다:

N^2 (2-페닐에틸)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 [2-(4-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 [2-(3-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 -(4-플루오로벤질)-9-에틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 -(4-플루오로펜에틸)-9-에틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 -(4-플루오로펜에틸)-9-메틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 -(4-플루오로벤질)-9-메틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민; 및

N^2 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민.

정의 및 일반적 요소

본 명세서에서 사용되는 하기 단어 및 구는 이들이 사용된 문맥 상에서 달리 지시하는 경우를 제외하고는, 일반적으로 이하에 설명된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 한다.

"알킬"이라는 용어는 탄소수가 1 내지 20인 모노라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소쇄를 가리킨다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실, n-데실, 테트라데실 등과 같은 기로 예시된다.

"치환 알킬"이라는 용어는 하기와 같은 것을 가리킨다:

1) 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다; 또는

2) 독립적으로 산소, 황 및 NR_a- (여기서, R_a는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 중에서 선택된다) 중에서 선택된 1 내지 5 개의 원자 또는 기가 삽입된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다; 또는

3) 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 치환기도 갖고, 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 원자 또는 기가 또한 삽입된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기.

"저급 알킬"이라는 용어는 탄소수가 1 내지 6인 모노라디칼 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 쇄를 가리킨다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸, n-헥실 등과 같은 기로 예시된다.

"치환 저급 알킬"이라는 용어는 치환 알킬에 대해서 앞서 치환 알킬 또는 저급 알킬기에 대해 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는 앞서 정의된 바와 같은 치환 알킬, 또는 저급 알킬기에 대해서 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 원자가 삽입된 앞서 정의된 바와 같은 저급 알킬기, 또는 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 치환기도 갖고, 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 원자 또한 삽입된 앞서 정의된 바와 같은 저급 알킬기를 가리킨다.

"알킬렌"이라는 용어는 탄소수가 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수가 1 내지 10, 더 바람직하게는 탄소수가 1 내지 6인 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 쇄의 디라디칼을 가리킨다. 이 용어는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 이성질체 (예를 들면, -CH₂CH₂CH₂- 및 -CH(CH₃)CH₂-) 등과 같은 기로 예시된다.

"저급 알킬렌"이라는 용어는 바람직하게는 탄소수가 1 내지 6인 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소 쇄의 디라디칼을 가리킨다.

"치환 알킬렌"이라는 용어는 하기와 같은 것을 가리킨다:

1) 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알킬렌기. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다; 또는

2) 독립적으로 산소, 황 및 NR_a- (여기서, R_a는 수소, 임의 치환 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴, 또는 카르보닐, 카르복시에스테르, 카르복시아미드 및 술포닐 중에서 선택된 기 중에서 선택된다) 중에서 선택된 1 내지 5 개의 원자 또는 기가 삽입된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬렌기; 또는

3) 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 5 개의 치환기도 갖고, 앞서 정의된 바와 같은 1 내지 20 개의 원자 또한 삽입된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬렌기. 치환 알킬렌의 예는 클로로메틸렌 (-CH(Cl)-), 아미노에틸렌 (-CH(NH₂)CH₂-), 메틸아미노에틸렌 (-CH(NHMe)CH₂-), 2-카르복시프로필렌 이성질체 (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), 에톡시에틸(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), 에틸메틸아미노에틸 (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)에탄 (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-) 등이다.

"아랄킬"이라는 용어는 알킬렌기에 공유 결합된 아릴기를 가리키는데, 여기서 아릴 및 알킬렌은 본원에서 정의된다. "임의 치환 아랄킬"이라는 용어는 임의 치환 알킬렌기에 공유 결합된 임의 치환 아릴기를 가리킨다. 이러한 아랄킬기는 벤질, 페닐에틸, 3-(4-메톡시페닐)프로필 등으로 예시된다.

"알콕시"라는 용어는 R-O- 기를 가리키는데, 여기서 R은 임의 치환 알킬 또는 임의 치환 시클로알킬이거나, 또는 R은 -Y-Z 기인데, 여기서 Y는 임의 치환 알킬렌이고 Z는 임의 치환 알케닐, 임의 치환 알키닐, 또는 임의 치환 시클로알케닐이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐은 본원에서 정의된 바와 같다. 바람직한 알콕시기는 임의 치환 알킬-O-이고, 예를 들면 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 1,2-디메틸부톡시, 트리플루오로메톡시 등을 포함한다.

"알킬티오"라는 용어는 R-S- 기를 가리키는데, 여기서 R은 알콕시에 대해 정의된 바와 같다.

"알케닐"이라는 용어는 1 내지 6 개, 바람직하게는 1 개의 이중 결합 (비닐) 을 갖는, 바람직하게는 탄소수 2 내지 20, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 10, 및 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의 분지형 또는 비분지형 불포화 탄화수소기의 모노라디칼을 가리킨다. 바람직한 알케닐기에는 에테닐 또는 비닐 (-CH=CH₂), 1-프로필렌 또는 알릴 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로필렌 (-C(CH₃)=CH₂), 비시클로[2.2.1]헵텐 등이 포함된다. 알케닐이 질소에 부착되는 경우에, 이중 결합은 질소에 대해서 알파 위치일 수 없다.

"저급 알케닐"이라는 용어는 탄소수 2 내지 6의 앞서 정의된 바와 같은 알케닐을 가리킨다.

"치환 알케닐"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알케닐기를 가리킨다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"알키닐"이라는 용어는 1 개 이상, 및 바람직하게는 1 내지 6 개의 아세틸렌 (삼중 결합) 불포화 부위를 갖는, 바람직하게는 탄소수 2 내지 20, 보다 바람직하게는 탄소수 2 내지 10 및 보다 더 바람직하게는 탄소수 2 내지 6의 불포화 탄화수소의 모노라디칼을 가리킨다. 바람직한 알키닐기에는 에티닐 (-C≡CH), 프로파르길 (또는 프로피닐, -CH₂C≡CH) 등이 포함된다. 알키닐이 질소에 부착되는 경우에, 삼중 결합은 질소에 대해서 알파 위치일 수 없다.

"치환 알키닐"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알키닐기를 가리킨다. 강제로 달리 정의하지 않

는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"아미노카르보닐"이라는 용어는 -C(O)NRR 기를 가리키는데, 여기서 각 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭이거나, 두 R 기가 결합하여 헤테로시클릭기 (예를 들면, 모르폴리노) 를 형성한다. 모든 치환기는 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다)에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"아실아미노"라는 용어는 -NRC(O)R 기를 가리키는데, 여기서 각 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭이다. 모든 치환기는 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다)에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"아실옥시"라는 용어는 -O(O)C-알킬, -O(O)C-시클로알킬, -O(O)C-아릴, -O(O)C-헤테로아릴, 및 -O(O)C-헤테로시클릭기를 가리킨다. 모든 치환기는 알킬, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 또는 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다)에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"아릴"이라는 용어는 단일 고리 (예를 들면, 페닐) 또는 다중 고리 (예를 들면, 비페닐), 또는 다중 축합 (융합) 고리 (예를 들면, 나프틸 또는 안트라닐) 를 갖는, 탄소수 6 내지 20의 방향족 카르보시클릭기를 가리킨다. 바람직한 아릴에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다.

아릴 치환기에 대해서 강제로 달리 정의하지 않는 한, 이러한 아릴기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 디오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릭티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"아릴옥시"라는 용어는 아릴-O- 기를 가리키는데, 여기서 아릴기는 앞서 정의된 바와 같고, 역시 앞서 정의된 바와 같은 임의 치환 아릴을 포함한다. "아릴티오"라는 용어는 R-S- 기를 가리키는데, 여기서 R은 아릴에 대해 정의된 바와 같다.

"아미노"라는 용어는 -NH₂ 기를 가리킨다.

"치환 아미노"라는 용어는 -NRR 기를 가리키는데, 여기서 각 R은 두 R 기가 모두 수소가 아닌 조건하에서, 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들면, 벤질옥시카르보닐), 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 -Y-Z 기인데, 여기서 Y는 임의 치환 알킬렌이고 Z는 알케닐, 시클로알케닐, 또는 알키닐이다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"카르복시알킬"이라는 용어는 -C(O)O-알킬 또는 -C(O)O-시클로알킬기를 가리키는데, 여기서 알킬 및 시클로알킬은 앞서 정의된 바와 같다.

"시클로알킬"이라는 용어는 단일 시클릭 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 탄소수 3 내지 20의 시클릭 알킬기를 가리킨다. 이러한 시클로알킬기에는 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 및 비시클로[2.2.1]헵탄, 또는 아릴기가 융합된 시클릭 알킬, 예를 들면 인단 등과 같은 다중 고리 구조가 포함된다.

"치환 시클로알킬"이라는 용어는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 갖는 시클로알킬기를 가리킨다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다.

"할로젠" 또는 "할로"라는 용어는 플루오로, 브로모, 클로로, 및 요오도를 가리킨다.

"아실"이라는 용어는 -C(O)R 기를 지칭하는데, 여기서 R은 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 또는 임의 치환 헤테로아릴이다.

"헤테로아릴"이라는 용어는 1 내지 15 개의 탄소 및 산소, 질소 및 황 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 하나 이상의 고리 내에 포함한 방향족기(특, 불포화)를 가리킨다.

강제로 달리 헤테로 아릴 치환기를 정의하지 않는 한, 이러한 헤테로아릴기는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 바람직하게 1 내지 3 개의 치환기 임의 치환될 수 있다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다. 이러한 헤테로 아릴기는, 단일 고리(예, 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리(예, 인돌리진, 벤조티아졸 또는 벤조티에닐)을 가질 수 있다. 질소 헤테로시클 및 헤테로아릴의 예는 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린 등, 뿐만 아니라 N-알콕시 질소 함유 헤테로아릴 화합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

"헤테로아릴옥시"라는 용어는 헤테로아릴-O- 기를 가리킨다.

"헤테로시클릴"이라는 용어는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖고, 질소, 황, 인, 및/또는 산소 중에서 선택된 1 내지 10 개의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 고리 내에 포함한, 탄소수 1 내지 40 개의 모노라디칼 포화 또는 부분적 불포화 기를 가리킨다.

헤테로시클릭 치환기에 대해서 강제로 달리 정의하지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아지도, 시아노, 할로젠, 히드록시, 케토, 티오카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 헤테로시클릴티오, 티올, 알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 아미노술포닐, 아미노카르보닐아미노, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5 개의 치환기, 및 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 강제로 달리 정의하지 않는 한, 모든 치환기는 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노카르보닐, 히드록시, 알콕시, 할로젠, CF₃, 아미노, 치환 아미노, 시아노, 및 -S(O)_nR (여기서, R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고 n은 0, 1 또는 2이다) 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환기에 의해서 추가적으로 임의 치환될 수 있다. 헤테로시클릭기는 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로시클릭은 테트라히드로푸라닐, 모르폴리노, 피페리디닐 등을 포함한다.

"티올"이라는 용어는 -SH 기를 가리킨다.

"치환 알킬티올"이라는 용어는 -S-치환 알킬기를 가리킨다.

"헤테로아릴티올"이라는 용어는 -S-헤테로아릴기를 가리키는데, 여기서 헤테로아릴기는 앞서 정의된 바와 같고, 역시 앞서 정의된 바와 같은 임의 치환 헤테로아릴기를 포함한다.

"술폭시드"라는 용어는 -S(O)R 기를 가리키는데, 여기서 R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. "치환 술폭시드"는 -S(O)R 기를 가리키는데, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 같은 치환 알킬, 치환 아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다.

"술폰"이라는 용어는 -S(O)₂R 기를 가리키는데, 여기서 R은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. "치환 술폰"은 -S(O)₂R 기를 가리키는데, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 같은 치환 알킬, 치환 아릴, 또는 치환 헤테로아릴이다.

"케토"라는 용어는 -C(O)- 기를 가리킨다. "티오카르보닐"이라는 용어는 -C(S)- 기를 가리킨다.

"카르복시"라는 용어는 -C(O)-OH 기를 가리킨다.

"임의의" 또는 "임의적으로"는 후술되는 사건 또는 상황이 일어날 수도 있지만 그렇지 않을 수도 있음을 의미하며, 이러한 기재에는 상기 사건 또는 상황이 일어난 경우 및 일어나지 않은 경우가 포함된다.

"화학식 I의 화합물"이라는 용어에는 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물, 및 이러한 화합물의 약학적 허용성 염, 약학적 허용성 에스테르 및 이러한 화합물의 전구 약물을 포함시키고자 한다. 부가적으로, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 라세미 혼합물로서 또는 개별적 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 제조될 수 있다. 임의의 주어진 화학식 I의 화합물에 존재하는 입체이성질체의 수는 존재하는 비대칭 중심의 수에 좌우된다 (n이 비대칭 중심의 수일 때 2ⁿ 개의 입체이성질체가 존재할 수 있다). 개별적 입체이성질체는 일부 적절한 합성 단계에서 중간체의 라세미 또는 비라세미 혼합물을 용해시키거나, 통상의 수단으로 화학식 I의 화합물을 용해시킴으로써 획득할 수 있다. 개별적 입체이성질체 (개별적 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 포함) 뿐만 아니라 입체이성질체의 라세미 및 비라세미 혼합물도 본 발명의 범위에 포함되며, 달리 특정하게 지시하지 않는 한, 이들 모두를 본 명세서의 구조에 의해서 도시하고자 한다.

"이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다.

"입체이성질체"는 공간 상 원자 배열 방식만이 상이한 이성질체이다.

"거울상이성질체"는 서로의 포개어지지 않는 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. "(±)"라는 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 명시하는 데 사용된다.

"부분입체이성질체"는 둘 이상의 비대칭 원자를 갖지만 서로의 거울상은 아닌 입체이성질체이다.

절대 입체화학은 Cahn-Ingold-Prelog R-S 시스템에 따라 나타낸다. 화합물이 순수 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해서 나타낸다. 절대 구조가 알려져 있지 않은 용해된 화합물은 소듐 D 라인의 파장에서 편광판을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 명시된다.

"치료적 유효량"이라는 용어는, 이하에 정의되는 바와 같은 치료가 필요한 포유류에 투여하였을 때, 치료에 영향을 주기에 충분한 화학식 I의 화합물의 양을 가리킨다. 치료적 유효량은 치료할 대상 및 질환 상태, 대상의 체중 및 나이, 질환 상태의 심각성, 투여 방식 등에 따라 달라질 것인데, 이러한 것들은 당업자라면 용이하게 측정할 수 있는 것들이다.

"치료" 또는 "치료함"이라는 용어는 하기와 같은 것들을 포함하는, 포유류 질환의 임의 치료를 의미한다:

- (i) 질환을 예방하는 것, 즉 질환의 임상학적 증상이 발달하지 않도록 하는 것;
- (ii) 질환을 억제하는 것, 즉 임상학적 증상의 발달을 저지하는 것; 및/또는

(iii) 질환을 완화시키는 것, 즉 임상학적 증상을 후퇴시키는 것.

다수의 경우에 있어서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기가 존재하는 이점에 의해서 산 및/또는 염기 염을 형성시킬 수 있다. "약학적 허용성 염"이라는 용어는 생물학적으로 바람직하지 못하거나 달리 바람직하지 못한 것이 아닌, 화학식 I의 화합물의 생물학적 유효성 및 성질을 유지하고 있는 염을 가리킨다. 약학적 허용성 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염에는, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유도된 염에는 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 예컨대 알킬 아민, 디알킬 아민, 트리알킬 아민, 치환 알킬 아민, 디(치환 알킬)아민, 트리(치환 알킬)아민, 알케닐 아민, 디알케닐 아민, 트리알케닐 아민, 치환 알케닐 아민, 디(치환 알케닐)아민, 트리(치환 알케닐)아민, 시클로알킬 아민, 디(시클로알킬)아민, 트리(시클로알킬)아민, 치환 시클로알킬 아민, 이중치환 시클로알킬 아민, 삼중치환 시클로알킬 아민, 시클로알케닐 아민, 디(시클로알케닐)아민, 트리(시클로알케닐)아민, 치환 시클로알케닐 아민, 이중치환 시클로알케닐 아민, 삼중치환 시클로알케닐 아민, 아릴 아민, 디아릴 아민, 트리아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 디헤테로아릴 아민, 트리헤테로아릴 아민, 헤테로시클릭 아민, 디헤테로시클릭 아민, 트리헤테로시클릭 아민, 혼합 디- 및 트리-아민 (여기서, 아민 상 둘 이상의 치환기는 상이하며, 알킬, 치환 알킬, 알케닐, 치환 알케닐, 시클로알킬, 치환 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 등으로 이루어진 군에서 선택된다) 의 염이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 포함되는 것은 2 또는 3 개의 치환기가 아미노 질소와 함께, 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이다.

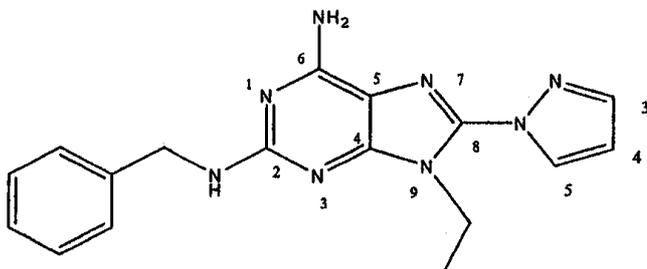
적절한 아민의 특정한 예에는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필)아민, 트리(n-프로필)아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸 피페리딘 등이 포함된다.

약학적 허용성 산 부가 염은 무기 및 유기 산으로 제조할 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산으로부터 유도된 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등이 포함된다.

본원에서 사용되는 바와 같은 "약학적 허용성 담체"에는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅물, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수지연제 등이 포함된다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 익히 알려져 있는 것이다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료적 조성물에서의 그 사용이 고려된다. 보충적 활성 성분 또한 조성물에 혼입시킬 수 있다.

명명법

본 발명의 화합물의 명명법 및 번호 매기는 방법을, R¹은 수소이고, R²는 에틸이며, Y는 메틸렌이며, Z는 페닐인, 하기 화학식 I의 대표 화합물로 예시하였는데:



상기 화합물의 명칭은 N²-벤질-8-(피라졸-1-일)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민이며, 또는 N²-벤질-9-에틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 또는 [6-아미노-8-(피라졸릴)-9-에틸퓨린-2-일]벤질아민으로 공지되었다.

합성 반응 요소

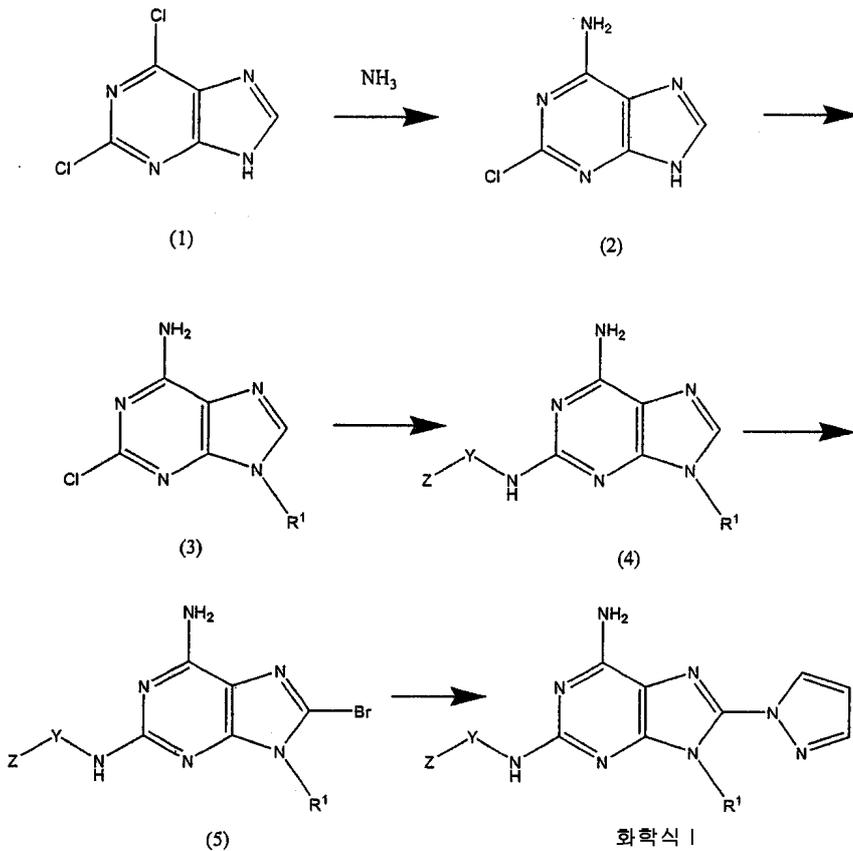
"용매", "비활성 유기 용매" 또는 "비활성 용매"라는 용어는, 기재된 반응 조건하에서 이와 관련하여 비활성인 용매를 의미한다 [예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 ("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름, 염화메틸렌 (또는 디클로로메탄), 디에틸 에테르, 메탄올, 피리딘 등 포함]. 반대로 명시하지 않는 한, 본 발명의 반응에서 사용되는 용매는 비활성 유기 용매이다.

"q.s."라는 용어는 언급된 기능을 획득하기에 충분한, 예를 들면 목적인 부피 (즉, 100 %)의 용액을 제조하기에 충분한 양을 첨가하는 것을 의미한다.

화학식 I의 화합물의 합성

화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I에 나타낸 바와 같이, 2,6-디클로로푸린을 시작으로 하여 제조할 수 있다:

반응식 I



단계 1 - 화학식 (2)의 제조

화학식 (2)의 화합물은 통상적으로 화학식 (1)의 시판용 화합물인 2,6-디클로로푸린으로부터, 압력하, 메탄올과 같은 양성자성 용매내에서, 60 - 100°C의 온도에서, 약 2일간 암모니아와의 반응을 통해 제조된다.

반응이 실질적으로 완료되었을 때, 화학식 (2)의 생산물은 통상적인 수단, 예를 들어 감압하 용매의 제거를 통해 분리된다.

단계 2 - 화학식 (3)의 제조

이어서 화학식 (2)의 화합물을 9-위치에서 알킬화시켜 화학식 (3)의 화합물로 전환시킨다. 화학식 (2)의 화합물을 화학식 R¹X의 할라이드(식 중, R¹은 상기 정의와 같음 단, 이것은 아릴일 수 없고, X는 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게

요오도 임)와, 염기의 존재하 바람직하게 포타슘 카보네이트의 존재하, 적합한 용매, 바람직하게 아세톤 내에서 반응시킨다. 반응은 바람직하게 환류에서 18 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어 감압하에서 용매의 제거 및 여과 전 물과의 슬러리화를 통해 화학식 (3)의 생성물을 분리시킨다.

단계 3 - 화학식 (4)의 제조

이후에, 염기의 존재하에서 화학식 ZYNH₂의 화합물과의 반응을 통해 2-클로로 부분이 화학식 (3)의 화합물로부터 대체된다. 반응은 불활성 양성자성 용매내, 바람직하게 n-부탄올에서, 환류 정도의 온도로, 약 24 - 48 시간 동안 수행된다. 반응이 실질적으로 완료되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어 감압하 용매의 제거 후, 실리카겔에 잔여물의 크로마토그래피를 통해 화학식 (4)의 화합물을 분리한다.

단계 4 - 화학식 (5)의 제조

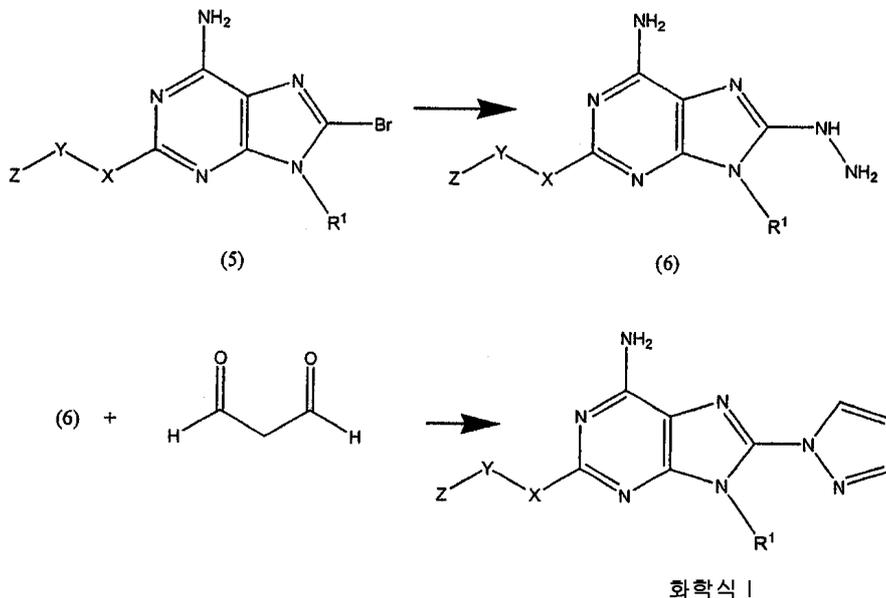
화학식 (4)의 화합물을 적합한 브롬화 제제, 예를 들어 N-브로모숙신이미드와의 반응을 통해 화학식 (5)의 8-브로모 유도체로 전환시킨다. 반응을 불활성 용매, 바람직하게 에테르, 더 바람직하게 테트라히드로푸란내에서, 실온 정도에서, 약 1 - 10 시간 동안, 바람직하게 2 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어, 감압하 용매의 제거 후, 실리카겔에 잔여물의 크로마토그래피를 통해 화학식 (5)의 생성물을 분리한다.

단계 5 - 화학식 I의 제조

알칼리 히드라이드, 바람직하게 소듐 히드라이드의 존재하에서 임의 치환 피라졸과의 반응을 통해 화학식 (5)의 화합물을 화학식 I의 화합물로 전환시킨다. 반응은 불활성 극성 용매, 바람직하게 디메틸포름아미드내, 약 80 °C에서, 약 18 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어 감압하 용매의 제거, 디클로로메탄과 물 사이에 분할 및 유기층의 분리, 용매의 제거 후, 실리카겔에 잔여물의 크로마토그래피를 통해 화학식 I의 생성물을 분리한다.

퓨린의 8-위치에 피라졸기를 주입하는 대안적인 방법은 반응식 2에 나타내었다.

반응식 2



단계 1 - 화학식 (6)의 제조

화학식 (5)의 화합물을 히드라진 하이드레이트와의 반응을 통해 화학식 (6)의 화합물로 전환시킨다. 반응은 양성자성 용매, 바람직하게 메탄올 내에서, 대략 환류하에서, 약 80 °C에서, 약 24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완결되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어, 에테르와 물 사이에 분할 및 유기층의 분리, 용매의 건조 및 감압하 용매의 제거를 통해 화학식 (6)의 생성물을 분리한다. 화학식 (6)의 화합물을 다음 단계에서 정제 없이 사용된다.

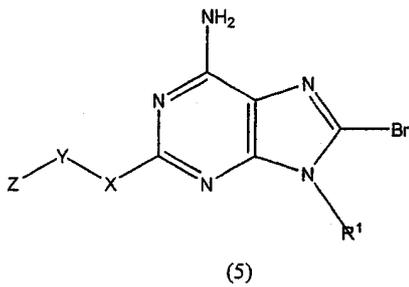
단계 2 - 화학식 I의 제조

화학식 (6)의 화합물을 말론알데히드와의 반응을 통해 화학식 I의 화합물로 전환시킨다. 반응은 양성자성 용매, 바람직하게 메탄올/아세트산 혼합물내에서, 대략 환류하에서, 약 24 시간 동안 수행한다. 반응이 실질적으로 완료되었을 때, 통상적인 수단, 예를 들어 감압하 용매의 제거 후, 실리카겔에 잔여물의 크로마토그래피, 바람직하게 TLC를 통해 화학식 I의 생성물을 분리시킨다.

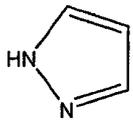
바람직한 방법 및 마지막 단계

본 발명의 화합물은 하기에 따른 마지막 단계를 통해 제조될 수 있다:

단계 1. 하기 화학식의 화합물을:

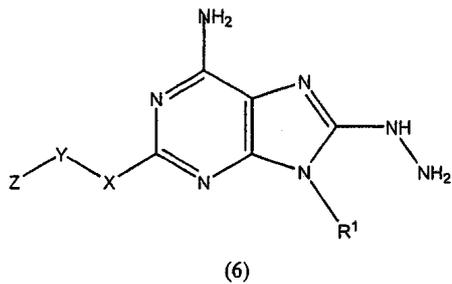


하기 화학식의 피라졸로부터 생성된 음이온 및:

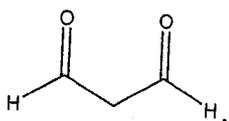


강염기, 바람직하게 소듐 히드라이드와 접촉시킨다.

단계 2. 화학식 (6)의 화합물을:



말론알데히드와 접촉시킨다:



효용, 시험 및 투여

일반적인 효용

화학식 I의 화합물은 A₁ 아데노신 수용체 길항제의 투여에 반응하는 증상의 치료에 효과적이다. 이러한 증상에는, 이뇨제 치료가 적합한 질환, 신부전증, 신장 기능이상, 신장염, 고혈압, 부종, 알츠하이머 질병, 스트레스, 우울, 심장부정맥, 심장 기능의 복원, 울혈성심장기능상실, 당뇨병, 천식, 호흡기 기능장애, 허혈로 인한 뇌, 심장 및 신장 손상 및 설사가 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

또한 화학식 I의 화합물은 A_{2B} 아데노신 수용체 길항제의 투여에 반응하는 증상의 치료에도 효과적이다. 이러한 증상에는, 설사, 아테롬성 동맥경화증, 재협착, 당뇨병성 망막증, 타입 II 당뇨병, 암, 노인성 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 외상성 뇌 손상, 및 타입 I 과민성 반응, 예컨대 천식, 아토피습진, 건초열을 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

시험

앞서 참조한 특허 및 특허 출원, 및 하기 실시예에 기재된 바에 따라서, 또한 당업자에게 명백한 방법에 의해서 활성 시험을 수행한다.

약학적 조성물

화학식 I의 화합물은 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 그러므로, 본 발명은 활성 성분으로서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 약학적 허용성 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 약학적 허용성 부형제, 담체, 예컨대 비활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 각종 유기 용매, 침투 증진제, 용해제 및 보조제를 함유한 약학적 조성물을 제공한다. 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 다른 치료제와 배합하여 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약학 업계에 익히 알려져 있는 방식으로 제조한다 [예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); 및 "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.) 참조].

투여

화학식 I의 화합물은, 예를 들면 참조로 인용되는 특허 및 특허 출원에 기재되어 있는 바와 같은, 유사한 효용을 갖는 작용제의 허용된 임의 투여 모드, 예컨대 직장, 협측, 비강 내 및 경피 경로, 동맥 내 주사에 의해서, 정맥 내적으로, 복강 내적으로, 비경구적으로, 근육 내적으로, 피하적으로, 경구적으로, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 예를 들면 스텐트와 같은 주입되거나 코팅된 장치, 또는 정맥-삽입 원통형 중합체를 통해서 단일 또는 반복 투여량으로 투여될 수 있다.

투여 모드의 하나는 비경구적인 것, 특히 주사이다. 주사로 투여하기 위해 본 발명의 신규 조성물을 혼입시킬 수 있는 형태에는 수성 또는 유성 현탁액, 또는 에멀전으로, 참기름, 옥수수유, 면실유, 또는 피넛오일, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로오스가 함유된 것, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클이 포함된다. 식염수용액 또한 주사용으로 통상적으로 사용할 수 있지만, 본 발명의 상황에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적절한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일 또한 사용할 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅을 사용함으로써, 분산액의 경우에는 요구된 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 미생물의 활동은 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등으로 저지할 수 있다.

멸균 주사액은 요구량의 화학식 I의 화합물을, 필요에 따라 앞서 열거한 바와 같은 다른 각종 성분과 함께 적절한 용매에 혼입시킨 다음, 멸균 여과함으로써 제조한다. 일반적으로, 현탁액은 각종 멸균 활성 성분을, 기본 현탁 매질 및 앞서 열거한 것 중 필요한 다른 성분을 함유한 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조한다. 멸균 주사액 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공-건조 및 냉동-건조 기술인데, 이는 활성 성분과 미리 멸균 여과시킨 용액으로부터의 임의의 부가적 목적 성분의 분말을 산출한다.

경구 투여는 화학식 I의 화합물의 투여에 대한 또 다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 정제 등을 통해서 할 수 있다. 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함한 약학적 조성물 제조에 있어서, 활성 성분은 일반적으로 부형제에 의해서 희석시키고/거나 캡슐, 향낭 (sachet), 종이 또는 기타 다른 용기의 형태일 수 있는 담체에 담는다. 희석제로서 부형제를 사용하는 경우에, 이것은 고체, 반고체, 또는 액체 물질 (상기와 같은) 일 수 있는데, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질

로서 작용한다. 즉, 조성물은 정제, 환제, 분말, 마름모꼴 정제, 향낭, 교감, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로솔 (고체로서 또는 액체 매질 중에서), 활성 성분을 예를 들어 10 중량% 이하로 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액, 및 멸균 충전 분말의 형태일 수 있다.

적절한 부형제의 일부 예에는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 칼슘 포스페이트, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스가 포함된다. 제형은 부가적으로 윤활제, 예컨대 톨크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 당업계에 알려진 절차를 사용함으로써, 환자에게 투여한 후에 활성 성분이 신속하고, 지속적이거나 지연된 방출로써 제공되도록 제형화할 수 있다. 경구 투여용의 방출 조절 약물 전달 시스템에는 중합체-코팅 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제형을 함유한 삼투 펌프 시스템 및 용해 시스템이 포함된다. 방출 조절 시스템의 예는 미국 특허 제 3,845,770 호; 제 4,326,525 호; 제 4,902,514 호; 및 제 5,616,345 호에 주어지 있다. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 또 다른 제형은 경피성 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피성 패치는 본 발명의 화합물을 조절된 양으로 연속 또는 비연속 주입하기 위해 사용할 수 있다. 약학적 작용제의 전달을 위한 경피성 패치의 제조 및 용도는 당업계에 익히 알려져 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,023,252 호, 제 4,992,445 호 및 제 5,001,139 호를 참조한다. 이러한 패치는 약학적 작용제의 연속적 전달, 박동성 전달, 또는 요구 즉시 전달용으로 제조할 수 있다.

조성물은 바람직하게는 단위 투여형으로 제형화한다. "단위 투여형"이라는 용어는 인간 대상 및 기타 다른 포유류에 대한 단위적 투여에 적절한, 물리적으로 구분된 단위를 가리키는데, 각 단위는 목적인 치료적 효과를 나타내도록 계산된 소정량의 활성 물질과 함께 적절한 약학적 부형제 (예를 들면, 정제, 캡슐, 앰플)를 함유한다. 화학식 I의 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이며, 일반적으로는 약학적 유효량으로 투여된다. 바람직하게는, 각 투여 단위는, 경구 투여에 대해서는 화학식 I의 화합물을 10 mg 내지 2 g, 보다 바람직하게는 10 내지 700 mg 함유하고, 비경구 투여에 대해서는 화학식 I의 화합물을 바람직하게는 10 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 약 50 내지 200 mg 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화학식 I의 화합물의 양은, 치료할 증상, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물과 그 상대적 활성, 개별적 환자의 나이, 체중, 및 반응, 환자 증상의 심각성 등을 포함하는 관련 상황을 고려하여 내과의에 의해서 결정될 것임을 이해해야 할 것이다.

정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해서는, 주요 활성 물질을 약학적 부형제와 혼합하여, 본 발명의 화합물의 균일 혼합물을 함유한 고체 예비제형 조성물을 형성시킨다. 이들 예비제형 조성물을 균일한 것으로서 언급할 때, 이는 활성 성분이 조성물 전체에 고르게 분산됨으로써, 조성물을 동등하게 효과적인 단위 투여형, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 재분할시킬 수 있음을 의미한다.

본 발명의 정제 또는 환제는 코팅시키거나, 그렇지 않으면 화합함으로써, 작용 연장의 이점을 줄 수 있는 투여 형태를 수득하거나, 또는 위의 산 상태에서부터 보호되도록 할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부적 투여 구성요소 및 외부적 투여 구성요소를 포함할 수 있는데, 후자는 전자를 둘러싸고 있는 외피의 형태이다. 두 구성요소는 위에서의 분해에 저항하여 내부 구성요소를 손상되지 않은 상태로 십이지장에 전달시키거나, 방출을 지연시키는 작용을 하는 장용 층에 의해서 분리시킬 수 있다. 다양한 물질을 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용할 수 있는데, 이러한 물질에는 다수의 중합체성 산 및 이중합체성 산과 셀라, 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트 같은 물질의 혼합물이 포함된다.

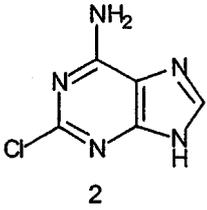
흡입 또는 취입용 조성물에는 약학적 허용성의 수성 또는 유기 용매, 또는 이것의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말이 포함된다. 액체 또는 고체 조성물은 전술한 바와 같은 적절한 약학적 허용성 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소적 또는 전신적 효과를 위해서 경구 또는 비측 호흡기 경로로 투여된다. 바람직하게는 약학적 허용성인 용매 중의 조성물은 비활성 기체를 사용하여 분무시킬 수 있다. 분무된 용액을 분무 장치로부터 직접 흡입할 수도 있고, 분무 장치를 페이스 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착할 수도 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비측 투여될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예를 설명하기 위해서 하기 실시예를 첨부하였다. 당업자에게는 하기 실시예에 개시된 기술이, 본 발명의 실시예에 있어서 양호하게 기능하도록 발명자에 의해 개발된 기술을 나타냄으로써, 실시예 바람직한 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있음이 명백할 것이다. 그러나, 당업자라면 본 개시내용에 비추어, 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않는 한, 개시된 특정 구현예에 대해 다수의 변형이 가능하며, 이들에 의해서도 거의 동일하거나 유사한 결과를 여전히 수득할 수 있음을 인지하고 있을 것이다.

실시예

실시예 1

화학식 (2)의 화합물 2-클로로퓨린-6일아민의 제조

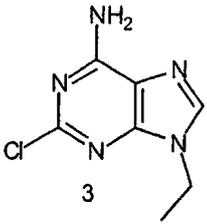


암모니아를 200 mL의 메탄올에 15 분간 기포통과 시켰고, 용액을 강철 볼베(steel bomb)내의 2,6-디클로로퓨린(10 g, 0.053 mol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 이후에 90 °C에서 48 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 진공하 건조를 통해 화학식 (2)의 화합물 (2-클로로퓨린-6-일아민)을 황색 고체로 수득하였다.

실시예 2

화학식 (3)의 화합물의 제조

A. R¹이 에틸인 화학식 (3)의 화합물의 제조



화학식 (2)의 화합물(8.9 g, 0.053 mol), 포타슘 카르보네이트(18.31 g, 0.133 mol) 및 에틸 요오다이드(6.36 mL, 0.08 mol)을 100mL의 아세톤내에서 합하여, 환류에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔여물에 물(250 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하여 화학식 (3)의 화합물(식 중, R¹이 에틸임)(2-클로로-9-에틸퓨린-6-일아민)을 담황색 고체로 수득하였다.

B. R¹이 n-프로필인 화학식 (3)의 화합물의 제조

유사하게, 상기의 1A의 절차를 따르나, 에틸 요오다이드를 n-프로필 요오다이드를 교체하여, 2-클로로-9-(n-프로필)퓨린-6-일아민을 제조하였다.

C. R¹이 다양한 화학식 (3)의 화합물의 제조

유사하게, 상기의 1A의 절차를 따르나, 에틸 요오다이드를 적합한 이탈기를 갖는 화합물로 교체하여, 화학식 (3)의 하기의 화합물을 제조하였다:

2-클로로-9-메틸퓨린-6-일아민;

2-클로로-9-(이소-프로필)퓨린-6-일아민; 및

2-클로로-9-(이소부틸)퓨린-6-일아민.

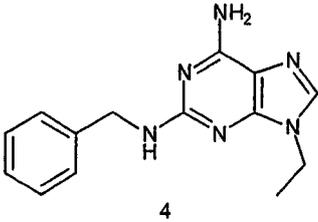
D. R¹이 다양한 화학식 (3)의 화합물의 제조

유사하게, 상기의 1A의 절차를 따르나, 에틸 요오다이드를 적합한 이탈기를 갖는 화합물로 교체하여, 화학식 (3)의 임의 화합물을 제조하였다.

실시예 3

화학식 (4)의 화합물의 제조

A. R¹이 에틸, Y가 메틸렌, 및 Z가 페닐인 화학식 (4)의 화합물의 제조



R¹이 에틸인 화학식 (3)의 화합물(2-클로로-9-에틸퓨린-6-일아민)(0.9 g, 4.55 mmol), 트리에틸아민(1.27 mL, 9 mmol) 및 벤질 아민(1 mL, 9 mmol)을 1-부탄올에서(10 mL) 혼합하고, 24 시간 동안 환류에서 교반하였다. 또 다른 1 mL의 벤질아민을 첨가하고 또 다시 24 시간 동안 환류를 계속하였다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 실리카겔 컬럼을 통해 정제하여(5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리) R¹이 에틸, Y가 메틸렌, 및 Z가 페닐인 화학식 (4)의 화합물(N² 벤질-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민)을 연한 황색 고체로 수득하였다.

B. R¹이 에틸, Y가 에틸렌, 및 Z가 페닐인 화학식 (4)의 화합물의 제조

유사하게, 상기 3A의 절차를 따르나, 벤질아민을 2-페닐에틸아민으로 교체하여(N² (2-페닐에틸)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민)인 화학식 (4)의 화합물을 제조하였다.

C. 다양한 Z, Y 및 R¹을 갖는 화학식 (4)의 화합물의 제조

유사하게, 상기 3A의 절차를 따르나, 2-클로로-9-에틸퓨린-6-일아민을 다른 화학식 (3)의 다른 화합물로 임의 교체하거나, 벤질아민을 화학식 ZYNH₂의 다른 아민으로 임의 교체하여, 화학식 (4)의 하기 화합물을 제조하였다:

N²-벤질-9-메틸퓨린-2,6-디아민;

N²-벤질-9-(이소-프로필)퓨린-6-디아민;

N² 벤질-9-이소부틸-9H-퓨린-2,6-디아민),

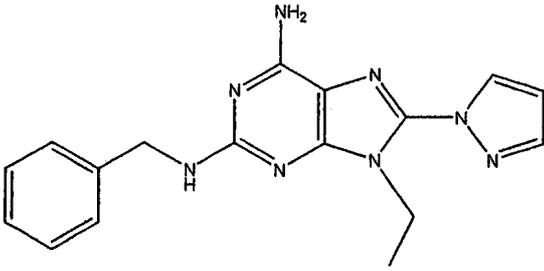
N² (2-페닐에틸)-9-이소프로필-9H-퓨린-2,6-디아민), 및

N² (4-플루오로벤질)-9-이소프로필-9H-퓨린-2,6-디아민)

실시예 4

화학식 I의 화합물의 제조

A. R¹은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조



R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐인 화학식 I의 화합물(1 g, 3.72 mmol)을 테트라히드로푸란(37.5 mL)에 용해시키고, N-브로모숙신이미드(0.73 g, 4.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 실리카겔 컬럼으로 정제하였고, 1:1 EtOAc:헥산에서 2% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하여 화학식 (5)의 화합물, N² 벤질-8-브로모-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민을 오프화이트(off-white)색으로 수득하였다.

이 화합물을 (0.5 g, 1.68 mmol) DMF (5 mL)에 용해시키고, 미리 형성한 피라졸(0.34 g, 5 mmol) 및 DMF 내의 60% w/w NaH 분산물(10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 교반하면서 방치하였다. 용매를 감압하에서 증발시켰고, 조 물질을 50 mL 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하였다(2 X 20 mL). 디클로로메탄을 건조시키고(MgSO₄), 감압하에서 제거하여, 그 잔여물을 컬럼 크로마토그래피로 정제(30% EtoAc/헥산 내지 75% EtoAc/헥산으로 용리함)하여, N² 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민을 연한 황색 고체로 수득하였는데, 이는 화학식 I의 화합물(여기서 R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)이다.

B. R¹은 에틸, Y는 에틸렌, 및 Z는 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조

유사하게, 상기 4A의 절차를 따르나, 화학식 (4)의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)을 화학식 (4)의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 에틸렌, 및 Z는 페닐임)로 교체하여, 화학식 I의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 에틸렌, 및 Z는 페닐임)인 N² (2-페닐에틸)-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민 제조하였다.

유사하게, 화학식 I의 하기 화합물을 제조하였다:

N² (2-페닐에틸)-9-에틸-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² (2-페닐에틸)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² (3-페닐프로필)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민.

N² (2-페닐프로필)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민, R 및 S 이성질체;

N² [2-(4-클로로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2-클로로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2,5-디메톡시페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2,4-디클로로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N² [2-(2-메톡시페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (2-히드록시메틸)벤질-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (4-아미노메틸벤질)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (3-아미노메틸벤질)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (2-아미노메틸벤질)-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (4-히드록시메틸)벤질-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 (3-히드록시메틸)벤질-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 [2-(4-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민; 및

N^2 [2-(3-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민.

C. 다양한 Z, Y 및 R^1 을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조

유사하게, 상기 4A의 절차를 따르나, 화학식 (4)의 화합물(식 중, R^1 은 에틸, R^3 은 벤질, 및 X는 -NH-임)을 다른 적합한 화학식 I의 치환된 화합물로 대체하여 화학식 I의 하기 화합물을 제조하였다:

N^2 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-메틸-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-이소프로필-9H-퓨린-2,6-디아민;

N^2 벤질-8-(피라졸-1-일)-9-이소부틸-9H-퓨린-2,6-디아민,

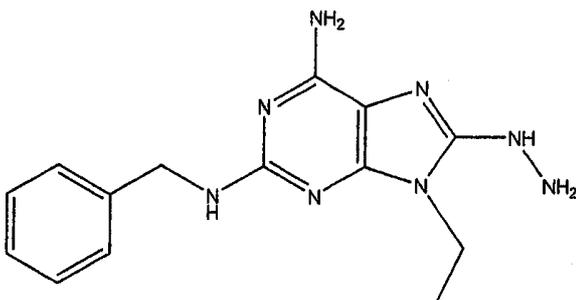
N^2 (2-페닐에틸)-8-(피라졸-1-일)-9-이소프로필-9H-퓨린-2,6-디아민, 및

N^2 (4-플루오로벤질)-8-(피라졸-1-일)-9-이소프로필-9H-퓨린-2,6-디아민.

실시예 5

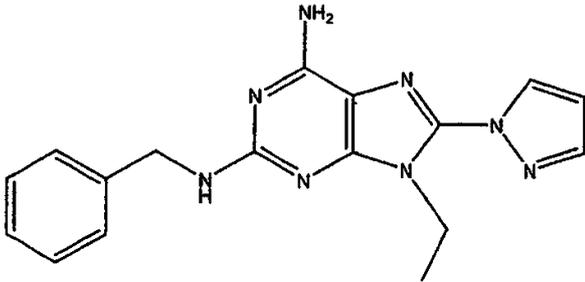
화학식 I의 화합물의 대안적인 제조

A. R^1 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐인 화학식 (6)의 화합물의 제조



화학식 (5)의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)(1.0 g, 2.9 mmol)과 히드라진 모노하이드레이트(0.5 mL, 10.3 mmol)을 에탄올(5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 24시간 동안 환류에서 가온시켰다. 수득된 침전물을 에테르내에서 30 분간 교반하였다. 침전물을 여과하고 건조시켜 화학식 (6)의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐 임)을 수득하였고, 이것은 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용되었다.

B. R¹은 수소, R²은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조



화학식 (6)의 조 화합물(식 중, R¹ 은 수소, R² 는 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)(0.1 g, 0.33 mmol)을 1:1 MeOH:AcOH 용액(4 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 말론알데히드(0.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 증발 시키고, 잔여물을 제조용 TLC(EtOAc로 용리)로 정제하여 화학식 I의 화합물(식 중, R¹ 은 수소, R² 는 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)을 수득하였다.

C. 다양한 Z, Y 및 R¹을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조

유사하게, 상기 5A의 절차를 따르나, 화학식 (5)의 화합물(식 중, R¹ 은 에틸, Y는 메틸렌, 및 Z는 페닐임)을 상기 5A의 화학식 (5)의 다른 화합물로 교체하여 화학식 I의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 6

NMR 및 질량 분석기로, 상기 절차에서 보여진 화학식 I의 여러 화합물의 특성을 기술하였다. 예를 들어:

(6-아미노-9-에틸-8-피라졸릴퓨린-2-일)벤질아민

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 5H), 6.90 (t, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 8 Hz, 3H).

(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일)[2-(4-플루오로페닐)에틸]아민

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.84 (brs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 4.16 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.79 (t, J = 8 Hz, 3H).

(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일)[2-(4-클로로페닐)에틸]아민

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.85 (brs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 4.16 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 8 Hz, 2H), 0.77 (t, J = 8 Hz, 3H)

하기의 실시예는 실시예 1에 따라 제조된 것과 같은 화학식 I 의 화합물을 함유하는 대표적인 약학적 제형의 제조를 예시한다.

실시예 7

하기 성분을 포함하는 경질 젤라틴 캡슐을 제조하였다:

성분	함량(mg/캡슐)
활성 성분	30.0
전분	305.0
마그네슘 스테아레이트	5.0

상기 성분들을 혼합하고, 경질 젤라틴 캡슐에 채웠다.

실시예 8

하기의 성분들을 사용하여 정제 제형을 제조하였다:

성분	함량(mg/정제)
활성 성분	25.0
셀룰로오스, 미결정질	200.0
콜로이드 실리콘 디옥사이드	10.0
스테아르산	5.0

이 성분들을 배합하고, 정제 형태로 압축시켰다.

실시예 9

하기의 성분을 포함하는 건조 분말 흡입 제형을 제조하였다:

성분	중량%
활성 성분	5
락토오스	95

활성 성분을 락토오스와 혼합하고, 그 혼합물을 건조 분말 흡입 장치에 첨가하였다.

실시예 10

30 g의 활성 성분을 각각 포함하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

성분	함량(mg/정제)
활성 성분	30.0 mg
전분	45.0 mg
미결정질 셀룰로오스	35.0 mg
폴리비닐피롤리돈 (평균수내의 10% 용액으로)	4.0 mg
소듐 카르복시메틸 전분	4.5 mg
마그네슘 스테아레이트	0.5 mg
탈크	1.0 mg
총	120 mg

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 20 호 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 생성된 분말과 혼합한 후, 16 호 메쉬 U.S. 체를 통과시켰다. 생성된 과립을 50 °C 내지 60 °C에서 건조시키고 16 호 메쉬 U.S. 체를 통과시켰다. 소듐 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트, 및 탈크는, 미리 30 호 메쉬 U.S. 체를 통과시킨 후, 과립에 첨가하여 혼합하고 정제기에서 각 120 mg 중량의 정제를 수득하도록 압축시켰다.

실시예 11

각 25 mg의 활성 성분을 포함하는 좌약을 하기와 같이 제작하였다:

성분	함량
활성 성분	25 mg
포화 지방산 글리세리드	2,000 mg 까지

활성 성분을 제 60 호 메쉬 U.S. 체를 통과시키고, 필요한 최소한의 열을 사용하여 미리 녹인 포화 지방산 글리세리드에 현탁시켰다. 그 다음, 혼합물을 공칭 2.0 g 용량의 좌약 주형에 붓고 냉각시켰다.

실시예 12

5.0 mL의 투여량당 각 50 mg의 활성 성분을 함유한 현탁액을 하기와 같이 제작하였다:

성분	함량
활성 성분	50.0 mg
크산탄 고무	4.0 mg
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (11%) 미결정질 셀룰로오스 (89 %)	50.0 mg
수크로오스	1.75 g
소듐 벤조에이트	10.0 mg
향료 및 색소	q.v.
정제수	5.0 mL 까지

활성 성분, 수크로오스 및 크산탄 고무를 혼합하여, 10 호 메쉬 U.S. 체에 통과시킨 다음, 미리 제작한 미세결정성 셀룰로오스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스의 용액과 혼합하였다. 소듐 벤조에이트, 향료 및 색소를 약간의 물로 희석하여 교반하면서 첨가하였다. 그 다음, 충분한 물을 첨가하여 요구되는 부피를 생성시켰다.

실시예 13

피하용 제형은 하기와 같이 제조할 수 있다:

성분	함량
활성 성분	5.0 mg
옥수수유	1.0 mL

실시예 14

하기 조성을 갖는 주사용 제형을 제조하였다:

성분	함량
활성 성분	2.0 mg/ml
만니톨, USP	50 mg/ml
글루콘산, USP	q.s. (pH 5 내지 6)
물 (증류, 멸균)	1.0 ml 까지의 q.s.
질소 기체, NF	q.s.

실시예 15

하기 조성을 갖는 국소용 제형을 제조하였다:

성분	함량
활성 성분	0.2 - 10
Span 60	2.0
Tween 60	2.0
광유	5.0
페트롤라툼	0.10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA (부틸화 히드록시 아니솔)	0.01
물	100 까지의 q.s.

물을 제외한 상기 모든 성분을 배합하고, 교반하면서 60 °C까지 가열하였다. 그 다음, 60 °C에서 충분한 양의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분을 유화시킨 후, 물을 q.s. 100 g 첨가하였다.

실시에 16

서방형 조성물

성분	중량 범위 (%)	바람직한 범위(%)	가장 바람직한 범위(%)
활성 성분	50 - 95	70 - 90	75
미결정질 셀룰로오스	1 - 35	5 - 15	10.6
메타크릴산 공중합체	1 - 35	5 - 12.5	10.0
소듐 히드록시드	0.1 - 1.0	0.2 - 0.6	0.4
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	0.5 - 5.0	1 - 3	2.0
마그네슘 스테아레이트	0.5 - 5.0	1 - 3	2.0

본 발명의 서방형 제형을 하기와 같이 제조하였다: 화합물과 pH-의존성 결합제 및 임의의 선택적 부형제를 완전히 혼합하였다 (건식-혼합). 그 다음, 건식-혼합된 혼합물을, 혼합 분말에 분무한 강염기 수용액 존재하에 과립화시키고, 혼합 분말로 분사하였다. 과립을 건조, 스크리닝 및 혼합하여 임의의 운할제 (예컨대, 톨크 또는 마그네슘 스테아레이트) 와 혼합하고, 정제로 압착하였다. 바람직한 강염기 수용액은 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 바람직하게는 수산화 나트륨의 수용액(임의적으로는 저급 알코올과 같은 수혼화성 용매를 25 % 까지 함유함)이다.

인식, 맛-차폐 목적을 위해서, 그리고 보다 삼키기 쉽게 하기 위해서, 생성된 정제를 임의적 필름 형성제로 코팅할 수 있다. 필름 형성제는 전형적으로는 정제 중량의 2 % 내지 4 % 범위의 양으로 존재할 것이다. 적절한 필름 형성제는 당업계에 익히 알려져 있으며, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 양이온성 메타크릴레이트 공중합체 (디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/메틸-부틸 메타크릴레이트 공중합체 - Eudragit®E - Rohm. Pharma) 등을 포함한다. 이들 필름 형성제는 임의적으로 색소, 가소제, 및 기타 다른 보조 성분을 함유할 수 있다.

압착 정제는, 바람직하게 8 Kp 압착을 견디기에 충분한 경도를 가진다. 정제 크기는 주로 정제 내 화합물의 양에 좌우될 것이다. 정제는 300 내지 1100 mg의 화합물 없는 염기를 포함할 것이다. 바람직하게, 정제는 400 내지 600 mg, 650 내지 850 mg, 및 900 내지 1100 mg 범위의 양의 화합물 없는 염기를 포함할 것이다.

용해 속도에 영향을 주기 위해서, 화합물을 함유한 분말이 습식 혼합되는 시간을 조절하였다. 바람직하게는, 총 분말 혼합 시간, 즉 분말이 수산화 나트륨 수용액에 노출되는 시간은 1 내지 10 분 및 바람직하게는 2 내지 5 분 범위일 것이다. 과립화 후에, 과립화기로부터 입자를 제거하여, 유동체 베드 건조기 내에서 약 60 °C로 건조시켰다.

실시에 17

아데노신 수용체 결합 어레이

HEK-293 또는 CHO 세포의 안정적인 형질감염

RT-PCR을 통해 인간 A₁, A_{2A}, A_{2B} 또는 A₃ AdoR의 cDNA를 인간 세포 또는 조직의 전체 RNA으로부터 제조하였고, 두 가닥을 서열 분석하였다. 이러한 cDNA를 각각 포함하는 발현 벡터, 및 네오마이신 또는 푸로마이신-내성 유전자를 포함하는 두 번째 벡터를 HEK-293 또는 CHO 세포에 Lipofectin-Plus(Life Technology)를 통해 삽입하였다. 네오마이신 또는 푸로마이신의 존재하에서 성장하는 형질감염된 세포로 콜로니를 선택하였다. 안정적으로 형질 감염된 세포를 10% 우태혈청, 100 µg/ml 페니실린, 100 µg/ml 스트렙토마이신 및 적절한 농도의 네오마이신 또는 푸로마이신과의 F-12 배지 또는 Dulbecco's modified Eagle's 배지(DMEM)에서 보존하였다. 이러한 안정적으로 형질감염된 세포는 발현하는 수용체에 따라 HEK-"AdoR" 또는 CHO-"AdoR"-로 지칭된다. 통상적으로 사용되는 세포계는 CHO-A₁, HEK-A_{2A}, HEK-A_{2B} 및 CHO-A₃이다. 부가적으로 내인성 A₁ AdoR를 발현하는 햄스터 DDT1 MF-2 세포 또한 A₁ AdoR에 대한 화합물의 결합 활성을 결정하는데 사용되었다.

세포막 제조

형질 감염된 세포 또는 DDT1 MF-2의 한층을 인산완충식염수(PBS)로 세척하였고, 10 mM HEPES (pH 7.4), 10 mM EDTA 및 단백질 저해제를 포함하는 완충액에 수집하였다. 이들 세포를 4로 세팅된 폴리트론 (polytron) 내에서 1 분 동안 균질화시키고, 29000 g로 15 분 동안 4 °C에서 원심분리하였다. 세포 펠릿을 10 mM HEPES (pH 7.4), 1 mM EDTA 및 프로테아제 저해제를 함유한 완충액으로 세척하고, 10 % 수크로오스로 보존한 동일한 완충액 내에 재현탁시켰다. 냉동시킨 분취량을 -80 °C로 유지시켰다.

방사성 리간드 결합

A₁, A_{2A}, A_{2B} 또는 A₃ AdoR에 대한 화합물의 친화성은, 방사성 리간드, 예컨대 ³H-CPX(A₁ 길항제), 또는 ³H-CCPA(A₁ 작용제), ³H-ZM241385(A_{2A} 길항제), 또는 ³H-CGS21680(A₂ 작용제), ³H-ZM241385(A_{2B} 길항제) 또는 ¹²⁵I-AB-MECA (A₃ 작용제), 및 세포에 해당하는 세포막을 사용하여 경쟁 분석을 통해 결정되었다. 예를 들어, A₁ AdoR에 대한 친화성을 결정하기 위해, 다양한 농도의 시험 화합물과의 0.5 - 1 nM ³H-CPX 와 1 U/ml 아데노신 디아미나아제로 보충한 TE 완충액 (50 mM Tris 및 1 mM EDTA) 중의 25 - 100 µg의 CHO-A₁ 또는 DDT1 MF-2의 세포막 단백질을 혼합함으로써 경쟁 분석을 시작하였다. 분석물을 60 - 90 분 동안 배양한 다음, Packard Harvester를 사용하여 GF/B 필터 플레이트를 통한 여과에 의해서 중지시키고, 빙냉 TM 완충액 (10 mM Tris, 1 mM MgCl₂, pH 7.4) 으로 4 회 세척하였다. GF/B 필터 플레이트에 결합된 방사성 리간드의 양은 섬광계측으로 결정되었다. 비특이적 결합은 1 - 10 µM의 냉각된 리간드의 존재하에 측정하였다. B_{max} 및 K_D 수치는 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

cAMP 측정

세포를 0.0025 % 트립신 및 PBS 중의 2 mM EDTA를 사용하여 수집하였고, 세척하고 무폐놀 DMEM 내에 1×10⁶ 세포/ml의 농도로 재현탁 되었으며, 1 U/ml의 아데노신 디아미나아제와 30 분간 실온에서 배양되었다. 이 후, 세포는 50 µM 포스포디에스테라아제 IV 저해제, 롤리프람의 존재 또는 부재하에 다양한 작용제, 길항제 및/또는 포스콜린(forskolin) 처리를 하였다. 5 - 30 분 동안 37 °C에서 배양한 후, 세포를 용해 시키고, cAMP-Screen Direct™ System (Applied Biosystem)을 사용하여, 생산자 사용설명서에 따라 cAMP 농도를 결정하였다.

상기-기술한 어세이에서 화학식 I 의 화합물을 A_{2B} 및 A₁ 아데노신 수용체 작용제로 나타내었다. 시험 데이터의 대표예는 하기 표 1 에 표시하였다.

[표 1]

화합물	Ki(A _{2B}) nM	Ki(A ₁) nM
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일)		

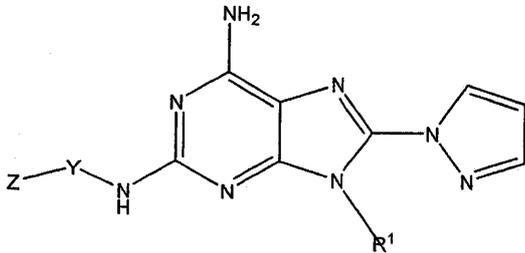
(2-페닐에틸)아민		
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) [2-(4-클로로페닐)에틸]아민	5000	1090
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) [2-(2-클로로페닐)에틸]아민	3643	382
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) [2-(2,5-디메톡시페닐)에틸]아민	1681	182
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) [2-(4-플루오로페닐)에틸]아민	2300	66
(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) [2-(3-플루오로페닐)에틸]아민	160	28
{[3-(아미노메틸)페닐]메틸}(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일)아민	7000	408
4-[[[(6-아미노-9-프로필-8-피라졸릴퓨린-2-일) 아미노]메틸]페닐]메탄-1-올	7000	1789
(6-아미노-9-에틸-8-피라졸릴퓨린-2-일)벤질아민	1000	15

(57) 청구의 범위

청구항 1.

포유류에 치료적 유효량의 하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 적합한 염, 에스테르, 또는 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 A₁ 아데노신 수용체의 길항(antagonizing) 방법:

[화학식 I]



화학식 I

[식 중, R¹는 임의 치환 C₁₋₄ 알킬;

Y는 C₁₋₄ 알킬렌; 및

Z는 할로, 히드록시, 아미노, 시아노 또는 임의 치환 C₁₋₄ 알킬로 임의 치환된 페닐].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 신부전증, 신장 기능이상, 신장염, 고혈압, 부종, 알츠하이머 질병, 스트레스, 우울증, 심장부정맥, 심장 기능의 복원, 울혈성심장기능상실, 당뇨병, 천식, 호흡기 기능장애, 허혈로 인한 뇌, 심장 및 신장 손상 및 설사에서 선택된 질환을 치료하기 위해 A₁ 아데노신 수용체가 길항되는, 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, R¹ 이 임의 치환 알킬인 방법.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, R¹ 이 메틸, 에틸 또는 프로필이고, Y는 메틸렌 또는 에틸렌인 방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, Z가 클로로, 플루오로, 메톡시 또는 히드록시에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 임의 치환된 페닐인 방법.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, Z가 3-플루오로페닐, R¹ 이 n-프로필 및 Y는 에틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N² [2-(3-플루오로페닐)에틸]-9-프로필-8-(피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.

청구항 7.

제 5 항에 있어서, Z가 페닐, R¹ 이 에틸 및 Y는 메틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N² 벤질-8-피라졸-1-일-9-에틸-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.

청구항 8.

제 5 항에 있어서, Z가 4-플루오로페닐, R¹ 이 에틸, Y는 메틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N²-(4-플루오로벤질)-9-에틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.

청구항 9.

제 5 항에 있어서, Z가 4-플루오로페닐, R¹ 이 에틸 및 Y는 에틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N²-(4-플루오로페닐에틸)-9-에틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.

청구항 10.

제 5 항에 있어서, Z가 4-플루오로페닐, R¹ 이 메틸 및 Y는 메틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N²-(4-플루오로벤질)-9-메틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.

청구항 11.

제 5 항에 있어서, Z가 4-플루오로페닐, R¹ 이 메틸 및 Y는 에틸렌이고, 화학식 I 의 화합물이 N²-(4-플루오로페닐에틸)-9-메틸-8-(1H-피라졸-1-일)-9H-퓨린-2,6-디아민인 방법.