

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07H 19/167

(45) 공고일자 2005년04월22일  
(11) 등록번호 10-0484988  
(24) 등록일자 2005년04월14일

(21) 출원번호	10-2002-7007097	(65) 공개번호	10-2003-0032907
(22) 출원일자	2002년06월03일	(43) 공개일자	2003년04월26일
번역문 제출일자	2002년06월03일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/032721	(87) 국제공개번호	WO 2001/40246
국제출원일자	2000년12월01일	국제공개일자	2001년06월07일

## (81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 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, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 납아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온, 인도네시아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 09/454,136 1999년12월03일 미국(US)

(73) 특허권자 씨브이 쎄러퓨틱스, 인코포레이티드  
미국 94304 캘리포니아 팔로 알토 포터 드라이브 3172

(72) 발명자 자블록키, 제프, 에이.  
미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 슬리퍼 애브뉴 580

팔레, 벤카타, 피.  
미국 94041 캘리포니아 마운틴 뷰 #에프122 이스트 다나스트 리트 200

바르캐드카르, 바이브하브  
미국 94086 캘리포니아 서니베일 사우쓰 베르나도 애브뉴 #2 142

벨라르디넬리, 루이즈  
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 유니버시티 드라이브 704

이브라힘, 프라바, 엔.  
미국 94040 캘리포니아 마운틴 뷰 러비치 드라이브 3380

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 안규정

**(54) 부분적이거나 완전한 A<sub>1</sub> 작용제인 N<sup>6</sup> 헤테로사이클릭 5'-티오 치환된 아데노신 유도체****요약**

본 발명은 N<sup>6</sup> 헤�테로사이클릭 5'-변형된 아데노신 유도체에 관한 것으로서, 이것은 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체의 부분적이거나 완전한 작용제이어서, 심장 활동을 조절하고, 지방세포 기능을 조절하고, 중추 신경계 장애를 치료하고, 당뇨병 및 포유동물, 특히 사람의 비만을 치료하기에 유용하다.

**명세서****기술분야**

본 발명은 N<sup>6</sup> 헤�테로사이클릭 5'-티오 변형된 아데노신 유도체인 안정하고 유용한 약물 및 전구약물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 선택적인 부분적이거나 완전한 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 작용제이고, 따라서, 포유동물 및 특히 사람의 심장 활동을 조절하고, 지방세포 기능을 조절하고, 중추신경계 장애를 치료하고, 당뇨병 및 비만증을 치료하기에 유용하다.

**배경기술**

심장에는 두 가지 이상의 아데노신 수용체의 서브타입이 있다: A<sub>1</sub> 및 A<sub>2A</sub>. 각각의 서브타입은 상이한 생리학적 작용에 영향을 미친다. A<sub>1</sub> 아데노신 수용체는 두 가지 구별되는 생리학적 반응을 매개한다. 카테콜아민의 심장자극 효과의 억제는 아데닐레이트 사이클라제의 억제를 통해 매개되며, 반면에 심박수(HR)를 늦추고 AV 결절을 통해 임펄스 전파를 연장시키기 위한 직접적인 효과는 대부분 I<sub>KAdo</sub>의 활성화에 기인한다[참조: B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991), P 1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P 2-10]. SA 및 AV 결절 기능상의 안티-β-아드레날린성 작용 및 직접적인 진정 효과 둘 모두는 A<sub>1</sub> 수용체에 의해 변형되며; 아데노신에 대한 상기 반응에 있어서 A<sub>2A</sub> 수용체에 대한 역할은 없다. A<sub>2A</sub> 수용체는 아데노신에 의해 일어나는 관상동맥 혈관확장을 매개한다. 따라서 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체의 자극은 기간을 단축시키고 AV 결절 세포의 작용 잠재성의 크기를 감소시킴으로써, AV 결절 세포의 난치 기간을 연장시킨다. 이러한 효과의 결과로 심실의 심방으로부터 수행된 임펄스의 수가 제한된다. 이것은 결절 회기성 빈맥의 종료 및 심방 세동 및 심방 조동 동안 심박의 조절을 포함하여, 심실상성빈박의 치료를 위한 A<sub>1</sub> 수용체 작용제의 임상적 유용성의 기초를 이룬다.

그러므로 A<sub>1</sub> 작용제의 임상학적 유용성은 심장 리듬의 급성 및 만성 장애, 특히 심박이 동방, 심방 및 AV 결절 조직의 비정상에 의해 유래되는 빠른 심박에 의해 특징화되는 질환들의 치료에 있다. 이러한 장애에는 심방 세동, 심상상성빈박 및 심방 조동이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. A<sub>1</sub> 작용제에 대한 노출은 심박수의 감소 및 비정상 리듬의 조절화를 일으킴으로써 심혈관 기능을 향상시킨다.

카테콜아민의 효과를 억제시키는 A<sub>1</sub> 작용제의 능력을 통해 A<sub>1</sub> 작용제는 세포성 cAMP를 감소시킴으로써, 증가된 교감신경 톤이 세포성 cAMP 레벨을 증가시키는 심장 마비에 있어서 유익한 효과를 가진다. 후자는 심실 부정맥 및 갑작스런 사망의 증가된 가능성과 관련있는 것으로 밝혀졌다. 상기 개념 전부는 심장 전기생리학에 대한 아데노신의 효과에 관한 리뷰에서 논의되었다[참조: B. Lerman and L. Belardinelli Circulation, Vol. 83 (1991), P 1499-1509 and J. C. Shryock and L. Belardinelli, Am. J. Cardiology, Vol. 79 (1997) P 2-10].

A<sub>1</sub> 아데노신 작용제 분야의 논쟁 영역은 허혈이전에 심장의 전제조건의 잇점이 A<sub>1</sub> 수용체에 대한 아데노신의 결합에 기인할 수 있다는 것이다. 이러한 가설에 대한 증거는 2-클로로-N6-사이클로펜틸아데노신 (CCPA) 및 R-PIA가 허혈이전에 투여되어 경색 크기에 대해 보호를 제공한 토끼 허혈 모델에서 나왔다[참조: J. D. Thornton et al. Circulation Vol. 85 (992) 659-665].

사이클릭 AMP 생성에 대한 A<sub>1</sub> 작용제의 억제 작용의 결과로서, A<sub>1</sub> 작용제는 에스테르화되지 않은 지방산(NEFA)의 감소된 방출을 초래하는 지방세포에서 항지질분해 효과를 갖는다[참조: E. A. van Schaick et al. J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 25 (1997) p 673-694 and P. Strong Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669]. 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)은 고혈당증으로 인한 인슐린 내성에 의해 특징화된다. 관찰된 고혈당증에 기여하는 인자는 정상적인 글루코오스 섭취의 부족 및 골격근 글루코겐 신타제(GS)의 활성화이다. 상승된 레벨의 NEFA는 인슐린 자극된 글루코오스 섭취 및 글루코겐 합성을 억제시키는 것으로 밝혀졌다[참조: D. Thiebaud et al Metab. Clin. Exp. Vol. 31 (1982) p 1128-1136 and G. Boden et al J. Clin. Invest. Vol. 93 (1994) p 2438-2446]. 글루코오스 지방산 사이클의

가설은 일찍이 1963년에 피. 제이. 랜들(P. J. Randle)에 의해 제안되었다[참조: P. J. Randle et al Lancet (1963) p. 785-789]. 이러한 가설의 견해는 탄수화물 이용성을 촉진시키는 말초 조직에 지방산의 공급을 제한하는 것이었다[참조: P. Strong et al Clinical Science Vol. 84 (1993) p. 663-669].

중추 신경 장애에 있어서  $A_1$  작용제의 잇점은 검토되었고 그 내용을 본원에 참고문헌으로서 포함시켰다[참조: L. J. S. Knutsen and T. F. Murray In Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, Eds. K. A. Jacobson and M. F. Jarvis (1997) Wiley-Liss, N. Y., P 423-470]. 요약하면, 간질의 실험 모델에 근거하여, 혼합된  $A_{2A}$ :  $A_1$  작용제, 메트리 푸딜(metrifudil),는 메틸 6,7-디메톡시-4-에틸-베타-카르볼린-3-카복실레이트에 대한 반대 벤조디아제핀에 의해 유도된 발작에 대한 강력한 항경련제인 것으로 밝혀졌다[참조: DMCM, H. Klitgaard Eur. J. Pharmacol. (1993) Vol. 224 p. 221-228]. CGS 21680,  $A_{2A}$  작용제를 사용한 다른 연구에서는, 항경련제 활성이  $A_1$  수용체의 활성화에 기여하는 것으로 밝혀졌다[참조: G. Zhang et al. Eur. J. Pharmacol. Vol. 255 (1994) p. 239-243]. 또한,  $A_1$  아데노신 선택적 작용제는 DMCM 모델에서 항경련제 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다[참조: L. J. S. Knutsen In Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology; eds. L. Belardinelli and A. Pelleg, Kluwer: Boston, 1995, pp 479-487].  $A_1$  아데노신 작용제가 잇점을 갖는 제 2의 영역은 넛센(Knutsen) 등에 의해 증명된 바와 같이 전뇌 허혈에 대한 동물 모델에서이다[참조: J. Med. Chem. Vol. 42 (1999) p. 3463-3477]. 신경보호에 있어서의 잇점은 부분적으로 흥분성 아미노산의 방출의 억제에 기인하는 것으로 생각된다(ibid).

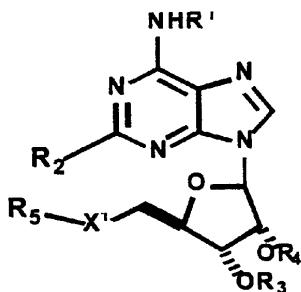
당 분야에 기술된 수많은 완전한  $A_1$  작용제가 존재한다. 그러나, 기술된 작용제는 일반적으로 포유류 신체에 유용하지 않은 형태이다.  $A_1$  작용제의 유용한 형태가 항상 안정하고 가용성인 것은 아니거나 치료학적 용량 형태내로의 이들의 혼입을 어렵게 만드는 다른 특성을 가질 수 있기 때문에, 바람직한 치료 효과를 제공하기 위해 치료학적 용량 형태내로 더욱 쉽게 혼입되는 화합물을 확인할 필요가 있다. 또한, 이들 작용제들은 모든 생물학적으로 유용한 조직에서  $A_1$  아데노신 수용체의 비선택적인 자극 및 만성 제제로서의 이들의 사용을 선취하는 바람직한 반응의 탈감작에 의해 초래되는 부작용에 기인하여 유용한 치료제로서는 부족하다. 그러므로, 신체내에서 유용한 치료학적 조성물로 전환되는 특이적이고 선택적인  $A_1$  작용제, 전구체 및/또는 전구약물이 필요하다.

### 본 발명의 요약

하나의 일면에서, 본 발명은 유용한 부분적이거나 완전한 아데노신  $A_1$  수용체 작용제인 헤테로사이클릭 5'-티오 변형된 아데노신 유도성 화합물을 포함한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 부작용이 거의 없고 우수한 내성을 가진 하나 이상의 헤테로사이클릭 5'-티오 변형된 아데노신 유도성 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 식을 갖는 헤�테로사이클릭 5'-티오 변형된 아데노신 유도체를 포함한다:

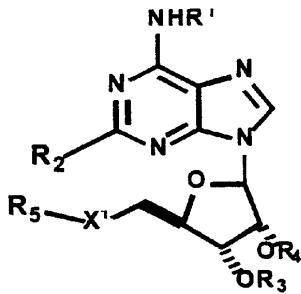


또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포유동물 및 특히 사람에게 투여하여 관상동맥 활성을 자극하고, 지방 세포 기능을 조절하고, 중추신경계 장애를 치료하고, 당뇨병을 치료하는 방법을 포함한다.

추가의 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 식을 갖는 헤�테로사이클릭 5'-티오 변형된 아데노신 유도체의 클래스를 포함한다:



상기 식에서,  $X^1$ 은 S, S(O), S(O<sub>2</sub>)이고;

$R^1$ 은 3개 내지 15개의 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭기이고, 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, P 및 S-(O)<sub>0-2</sub>로 구성된 군으로부터 선택된 원자 또는 문자로 치환되고, 여기서  $R^1$ 은 에폭시드기를 포함하지 않으며, 여기서  $R_2$ 는 수소, 할로, CF<sub>3</sub> 및 시아노로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, -(CO)-R' 및 -(CO)-R"로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 독립적으로 C<sub>1-15</sub> 알킬, C<sub>2-15</sub> 알케닐, C<sub>2-15</sub> 알키닐, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤�테로아릴은 할로, NO<sub>2</sub>, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>20</sup>, SR<sup>20</sup>, S(O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>C(NR<sup>20</sup>)NHR<sup>23</sup>, COR<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, OCONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, OC(O)R<sup>20</sup>, C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20</sup> 및 OCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 각각의 선택적인 헤�테로아릴, 아릴 및 헤�테로사이클릴 치환체는 할로, NO<sub>2</sub>, 알킬, CF<sub>3</sub>, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미드, NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, COR<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>20</sup>, OC(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>20</sup>, S(O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, CN 또는 OR<sup>20</sup>으로 치환되거나 치환되지 않으며;

여기서,  $R_5$ 는 C<sub>1-15</sub> 알킬, C<sub>2-15</sub> 알케닐, C<sub>2-15</sub> 알키닐, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤�테로사이클릴 및 헤�테로아릴은 할로, 알킬, NO<sub>2</sub>, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>20</sup>, SR<sup>20</sup>, S(O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, P(O)(OR<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>C(NR<sup>20</sup>)NHR<sup>23</sup>, COR<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, CONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, OCONR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, OC(O)R<sup>20</sup>, C(O)OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>20</sup> 및 OCON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 선택적인 헤�테로아릴, 아릴 및 헤�테로사이클릴 치환체는 할로, NO<sub>2</sub>, 알킬, CF<sub>3</sub>, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미드, NR<sup>20</sup>COR<sup>22</sup>, NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, COR<sup>20</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>20</sup>, OC(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>20</sup>, S(O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, CN 또는 OR<sup>20</sup>으로 치환되거나 치환되지 않으며;

여기서,  $R^{20}$ 은 H, C<sub>1-15</sub> 알킬, C<sub>2-15</sub> 알케닐, C<sub>2-15</sub> 알키닐, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴은 할로, 알킬, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미드, CN, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, CF<sub>3</sub>, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며;

$R^{22}$ 는 C<sub>1-15</sub> 알킬, C<sub>2-15</sub> 알케닐, C<sub>2-15</sub> 알키닐, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴로 구성된 군으로부터 선택된 구성원이고, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤�테로사이클릴, 아릴 및 헤�테로아릴은 할로, 알킬, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, 알킬 또는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미드, CN, O-C<sub>1-6</sub> 알킬, CF<sub>3</sub> 및 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다.

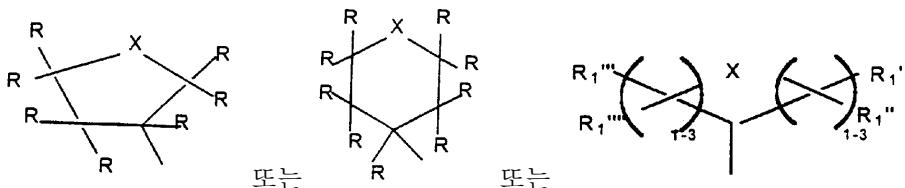
바람직한 화합물에서,  $X^1$ 은 S 또는 SO<sub>2</sub>이고;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소, -(CO)-R' 및 -(CO)-R"로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 수소이고;  $R_5$ 는 C<sub>1-8</sub> 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 아릴은 할로, 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>20</sup>, S(O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CON(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 각각의 선택적인 헤�테로아릴 및 아릴 치환체는 할로, 알킬, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, CN 및 OR<sup>20</sup>으로 추가로 치환되거나 치환되지 않으

며;  $R_{20}$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R_{22}$ 는  $C_{1-6}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된다. 상기 화합물에서,  $R_5$ 는 더욱 바람직하게는  $C_{1-8}$  알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 아릴은 할로, 알킬,  $CF_3$  및  $OR^{20}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다.

더욱 바람직한 화합물에서,  $X^1$ 은 S 또는  $SO_2$ 이고;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소,  $-(CO)-R'$  및  $-(CO)-R''$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R'$  및  $R''$ 는 각각 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬은 아릴,  $CF_3$ , CN,  $OR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 각각의 선택적인 아릴 치환체는 할로,  $NO_2$ , 알킬,  $CF_3$ 로 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;  $R_5$ 는  $C_{1-8}$  알킬이고, 여기서 알킬은 할로, 알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $CF_3$ , CN,  $OR^{20}$ ,  $S(O)R^{22}$ ,  $SO_2R^{22}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ ,  $NR^{20}CON(R^{20})_2$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 각각의 선택적인 헤테로아릴 및 아릴 치환체는 할로, 알킬,  $CF_3$ ,  $CO_2R^{20}$ , CN 및  $OR^{20}$ 으로 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;  $R^{20}$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R_{22}$ 는  $C_{1-6}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된다. 상기 화합물에서,  $R_5$ 는 더욱 바람직하게는 아릴, 헤테로아릴,  $OR^{20}$ ,  $S(O)R^{22}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬이고, 여기서 각각의 선택적인 헤테로아릴 및 아릴 치환체는 할로, 알킬,  $CF_3$ ,  $CO_2R^{20}$ , CN 및  $OR^{20}$ 으로 추가로 치환되거나 치환되지 않으며,  $R_5$ 는 더욱 바람직하게는  $CO_2R^{20}$  및  $CON(R^{20})_2$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는  $C_{1-8}$  알킬이고,  $R_5$ 는 더욱 더 바람직하게는  $C_{1-6}$  알킬, 가장 바람직하게는 메틸 또는 에틸 또는 이소프로필이다. 또한 상기 화합물에서,  $R_3$  및  $R_4$ 는 더욱 바람직하게는 각각 수소이고  $R_{20}$ 은 더욱 바람직하게는 H 및 메틸로 구성된 군으로부터 선택된다.

바람직한 화합물의 또 다른 클래스에서,  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $-(CO)-R'$  및  $-(CO)-R''$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 각각의  $R'$  및  $R''$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴은 할로,  $NO_2$ , 아릴,  $CF_3$ , CN,  $OR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $S(O)R^{22}$ ,  $SO_2R^{22}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 각각의 선택적인 아릴 치환체는 할로,  $NO_2$ , 알킬,  $CF_3$ 로 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;  $R_5$ 는 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 할로, 알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $CF_3$ , CN,  $OR^{20}$ ,  $SR^{20}$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $S(O)R^{22}$ ,  $SO_2R^{22}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ ,  $NR^{20}CO_2R^{22}$ ,  $NR^{20}CON(R^{20})_2$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며, 여기서 각각의 선택적인 헤테로아릴 및 아릴 치환체는 할로, 알킬,  $CF_3$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ ,  $S(O)R^{22}$ ,  $SO_2R^{22}$ ,  $SO_2N(R^{20})_2$ , CN 또는  $OR^{20}$ 으로 추가로 치환되거나 치환되지 않으며;  $R^{22}$ 는  $C_{1-6}$  알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴은 할로, 알킬, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노, CN,  $O-C_{1-6}$  알킬,  $CF_3$ 로부터 선택된 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않으며;  $R^{22}$ 는  $C_{1-6}$  알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 알킬 및 아릴은 할로, 알킬 또는 CN,  $O-C_{1-6}$  알킬 및  $CF_3$ 로부터 선택된 1개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다. 상기 화합물에서,  $X^1$ 은 바람직하게는 S이고;  $R_3$  및  $R_4$ 는 더욱 바람직하게는 수소이고;  $R_5$ 는 더욱 바람직하게는 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 할로, 알킬,  $CF_3$ , CN,  $OR^{20}$ ,  $SR^{20}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않는다. 더욱 더 바람직하게는  $R_5$ 는 할로, 알킬,  $CF_3$ ,  $OR^{20}$ ,  $CO_2R^{20}$ ,  $CON(R^{20})_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 아릴이다. 가장 바람직하게는  $R_5$ 는 메톡시, 클로로, 플루오로, 메틸 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 폐닐이다. 상기 화합물에서,  $R^{20}$ 은 바람직하게는 H,  $C_{1-3}$  알킬, 가장 바람직하게는 H 또는 메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 반면  $R_{22}$ 는 바람직하게는  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

본 발명의 화합물에서,  $R_1$ 은 바람직하게는 할로겐, 옥소, 하이드록실, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 아릴, 아실, 아릴옥시, 카복실, 치환된 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 니트로, 시아노 및 이들의 혼합물로 단일치환되거나 다중치환된다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 3개 내지 15개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 사이클로알킬기이며, 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 O 또는  $S-(O)_{0-2}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 원자 또는 분자로 치환된다. 바람직한  $R_1$  잔기의 일부 예는 하기 식을 포함한다:



상기 식에서,  $R_1'$ ,  $R_1''$ ,  $R_1'''$  및  $R_1''''$ 는 각각 개별적으로 할로겐, 하이드록실, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 아릴, 아실, 아릴옥시, 카복실, 치환된 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 니틀 및 시아노로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, X는 O 또는  $S-(O)_{0-2}$ 이고, 대안적으로는,  $R_1'''$  및  $R_1''''$ 는 단일

탄소 원자일 수 있다. 더욱 바람직하게는, R<sub>1'</sub>, R<sub>1''</sub>, R<sub>1'''</sub> 및 R<sub>1''''</sub>는 각각 개별적으로 수소, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다. 상기 화합물에서, 각각의 R은 개별적으로 H, 저급 알킬 및 치환된 저급알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 X는 O 또는 S-(O)<sub>0-2</sub>이다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물에는 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(메틸티오메틸)옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[에틸티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[메틸에틸티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[페닐티오메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[4-메톡시페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[4-클로로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[4-플루오로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[4-메틸페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[2-메톡시페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨리닐-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)(에틸설포닐)메탄; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[2,4-디플루오로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[2,6-디클로로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[3-플루오로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[2-플루오로페닐티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(2S,3R,4R,5R)-4-아세틸옥시-2-[(플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3-일 아세테이트; 메틸 2[(5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메틸티오]벤조에이트; {2[(5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메틸티오]페닐}-N-메틸카복사미드벤조에이트; 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[벤족사졸-2-일티오메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[1-메틸이미다졸-2-일-티오]메틸]옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(파리미딘-2-일티오메틸)옥솔란-3,4-디올; 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(4-파리딜티오메틸)옥솔란-3,4-디올; 및 5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(2S,3R,4R,5R)-4-아세틸옥시-2-[(4-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3-일]아세테이트가 포함된다.

하기 정의를 본원에 사용된 바와 같이 용어에 적용하였다.

"할로" 또는 "할로겐"은 단독 또는 조합하여 모든 할로겐, 즉, 클로로(Cl), 플루오로(F), 브로모(Br), 요오도(I)를 의미한다.

"하이드록실"은 -OH기를 칭한다.

"티올" 또는 "머캅토"는 -SH기를 칭한다.

"알킬"은 단독 또는 조합하여 (특별히 정의되지 않는 경우) 1개 내지 20개, 바람직하게는 1개 내지 15개의 탄소 원자를 함유하는 알칸-유래된 라디칼을 의미한다. 이것은 직쇄 알킬, 분지형 알킬 또는 사이클로알킬이다. 바람직하게는, 직선 또는 분지된 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, t-부틸 등과 같은, 1개 내지 15개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 8개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 6개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 4개 및 가장 바람직하게는 1개 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. 용어 "저급 알킬"은 바로 위에 기술한 직쇄 알킬기를 설명하기 위해 본원에 사용하였다. 바람직하게는, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만틸 등과 같은, 고리당 3원 내지 8원, 더욱 바람직하게는 3원 내지 6원 고리를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 고리계이다. 또한 알킬은 사이클로알킬 부분을 함유하거나 사이클로알킬 부분에 의해 방해된 직쇄 또는 분지형 알킬기를 포함한다. 직쇄 또는 분지형 알킬기는 안정한 화합물을 생성하기 위해 임의의 유용한 지점에 결합한다. 이러한 예에는 4-(이소프로필)-사이클로헥실에틸 또는 2-메틸-사이클로프로필펜틸이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 치환된 알킬은 앞서 정의된 직쇄 알킬, 분지형 알킬 또는 사이클로알킬기이고, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 단일 치환 또는 이치환되거나 치환되지 않은 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭기로 치환되거나 치환되지 않은 요소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 N-단일 치환 또는 N,N-이치환되거나 치환되지 않은 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로카보닐아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐 또는 안정한 화합물을 생성시키기 위해 임의의 유용한 지점에 결합된 것들의 1개 내지 3개의 기 또는 치환체로 독립적으로 치환된다.

"알케닐"은 단독 또는 조합으로 2개 내지 20개, 바람직하게는 2개 내지 17개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 2개 내지 8개, 가장 바람직하게는 2개 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 2개, 가장 바람직하게는 1개의 탄소 대 탄소 이중결합을 함유하는 직선, 분지형 또는 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬기의 경우에, 하나 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합의 컨쥬레이션이 고리에 방향성을 부여하지는 않는다. 탄소 대 탄소 이중결합은 사이클로프로필을 제외하고, 사이클로알킬 부분 또는 직쇄 또는 분지형 부분내에 함유될 수 있다. 알케닐의 예에는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥세닐알킬 등이 포함된다. 치환된 알케닐은 앞서 정의한 직쇄 알케닐, 분지형 알케닐 또는 사이클로알케닐기이고, 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 단일 치환 또는 이치환되거나 치환되지 않은 아미노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭기로 치환되거나 치환되지 않은 요소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 N-단일 치환 또는 N,N-이치환되거나 치환되지 않은 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로카보닐아미노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐 또는 안정한 화합물을 생성시키기 위해 임의의 유용한 지점에 결합된 것들의 1개 내지 3개의 기 또는 치환체로 독립적으로 치환된다.

"알키닐"은 단독 또는 조합으로 1개 이상, 바람직하게는 1개의 탄소 대 탄소 삼중결합을 함유하는 2개 내지 20개, 바람직하게는 2개 내지 17개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 2개 내지 8개, 가장 바람직하게는 2개 내지 4개의 탄소 원소를 함유하는 직선 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 알키닐기의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등이 포함된다. 치환된 알키닐은 앞서 정의한 직쇄 알키닐 또는 분지형 알케닐을 칭하며, 할로, 하이드록시, 알킬티

오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 단일치환 또는 이치환되거나 치환되지 않은 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 요소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 N-단일치환 또는 N,N-이치환되거나 치환되지 않은 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노, 안정한 화합물을 생성시키기 위해 임의의 유용한 지점에 결합된 것들의 1개 내지 3개의 기 또는 치환체로 독립적으로 치환된다.

"알킬 알케닐"은 기  $-R-CR'=CR''R'''$ 를 칭하며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, R', R'', R'''는 하기 정의한 바와 같이 독립적으로 수소, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴일 수 있다.

"알킬 알키닐"은 기  $-RC\equiv CR'$ 를 칭하며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고, R'는 하기 정의한 바와 같이 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 아킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴이다.

"알콕시"는 기  $-OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 정의한 바와 같이 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬 또는 치환된 사이클로헤테로알킬이다.

"알킬티오"는 기  $-SR$ ,  $-S(O)_{n=1-2}R$ 을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같이 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬 또는 치환된 아르알킬이다.

"아실"은 기  $-C(O)R$ 을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같이 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴 등이다.

"아릴옥시"는 기  $-OAr$ 을 지칭하며, 여기서 Ar은 본원에 정의한 바와 같이 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴기이다.

"아미노"는 기  $NRR'$ 를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 본원에 정의한 바와 같이 독립적으로 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 또는 치환된 헤타릴 또는 아실로 치환될 수 있다.

"아미도"는 기  $-C(O)NRR'$ 를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 본원에 정의한 바와 같이 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴, 치환된 헤타릴로 치환될 수 있다.

"카복실"은 기  $-C(O)OR$ 을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의한 바와 같이 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤타릴 및 치환된 헤타릴이다.

"아릴"은 단독 또는 조합으로 바람직하게는 5원 내지 7원, 더욱 바람직하게는 5원 내지 6원 고리와 카보사이클릭 융합되거나 융합되지 않고/않거나 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 단일치환 또는 이치환되거나 치환되지 않은 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 요소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 N-단일치환 또는 N,N-이치환되거나 치환되지 않은 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등의 1개 내지 3개의 기 또는 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 폐닐 또는 나프탈을 의미한다.

"치환된 아릴"은 하나 이상의 작용기, 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 셀프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않은 아릴을 청한다.

"헤테로사이클"은 단일 고리(예컨대, 모폴리노, 피리딜 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리(예컨대, 나프트피리딜, 퀴논살릴, 퀴놀리닐, 인돌리지닐 또는 벤조[b]티에닐) 및 고리내의 N, O 또는 S와 같은 1종 이상의 헤테로 원자를 가진 포화, 불포화 또는 방향족 카보사이클기를 칭하며, 이는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 니트로, 시아노, 티올, 셀프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않는다.

"헤테로아릴"은 단독 또는 조합으로 5개 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 방향족 고리 구조 또는 8개 내지 10개의 원자를 가지며, 기 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 3개, 더욱 더 바람직하게는 1개 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고 할로, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 아실옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 단일치환 또는 이치환되거나 치환되지 않은 아미노, 아미디노, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기로 치환되거나 치환되지 않은 요소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기로 N-단일치환 또는 N,N-이치환되거나 치환되지 않은 아미노설포닐, 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴설포닐아미노, 알킬카보닐아미노, 아릴카보닐아미노, 헤테로아릴카보닐아미노 등의 1개 내지 3개의 기 또는 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 비사이클릭 방향족기를 의미한다. 헤테로아릴에 또한 3차 고리 질소의 셀피닐, 설포닐 및 N-옥시드와 같은, 산화된 S 또는 N을 포함시키고자 한다. 탄소 또는 질소 원자는 안정한 방향족 고리를 유지하기 위한 헤테로아릴 고리의 결합 지점이다. 헤테로아릴기의 예에는 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 쿠나졸리닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 트리아지닐, 푸라닐, 벤조푸릴, 인돌릴 등이다. 치환된 헤테로아릴은 안정한 화합물을 생성시키기 위해 유용한 탄소 또는 질소에 결합된 치환체를 포함한다.

"헤테로사이클릴"은 단독 또는 조합으로 고리내의 1개 내지 3개의 탄소 원자가 O, S 또는 N의 헤테로원자로 대체되고 벤조 융합되거나 융합되지 않거나 5원 내지 6원 고리의 융합된 헤테로아릴이고/이거나 사이클로알킬의 경우에서와 같이 치

환되거나 치환되지 않은 5개 내지 10개의 원자를 갖는 비방향족 사이클로알킬기를 의미한다. 또한 헤테로사이클릴에 3차 고리 질소의 살피닐, 살포닐 및 N-옥시드와 같은 산화된 S 또는 N을 포함시키고자 한다. 결합 지점은 탄소 또는 질소 원자에서이다. 헤테로사이클기의 예는 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로페리디닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로인돌릴 등이다. 치환된 헤테로사이클릴은 안정한 화합물을 생성시키기 위해 유용한 탄소 또는 질소에 결합된 치환된 질소를 함유한다.

"치환된 헤테로아릴"은 하나 이상의 작용기, 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미드 등으로 단일치환 또는 다중치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클을 칭한다.

"아르알킬"은 기 -R-Ar을 지칭하며, 여기서 Ar은 아릴기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬기이다. 알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"헤테로알킬"은 기 -R-Het를 지칭하며, 여기서 Het는 헤테로사이클기이고 R은 저급 알킬기이다. 헤테로알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"헤테로아릴알킬"은 기 -R-HetAr을 지칭하며, HetAr은 헤테로아릴기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 헤테로아릴알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"사이클로알킬"은 3개 내지 15개 탄소 원자를 함유하는 2가 사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬기를 칭한다.

"치환된 사이클로알킬"은 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등과 함께 1종 이상의 치환체를 포함하는 사이클로알킬기를 칭한다.

"사이클로헤테로알킬"은 하나 이상의 고리 탄소 원자가 헤테로원자(예컨대, N, O, S 또는 P)로 대체된 사이클로알킬기를 칭한다.

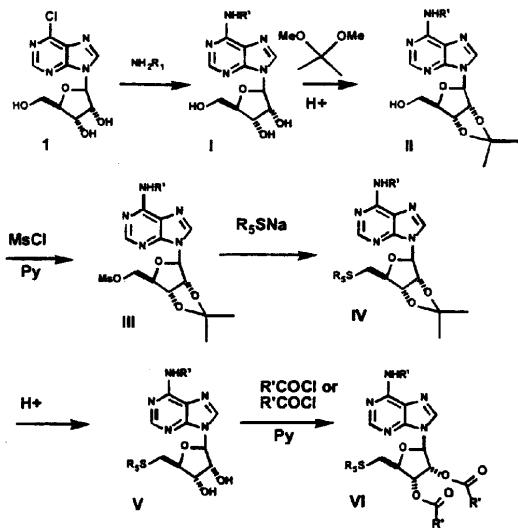
"치환된 사이클로헤테로알킬"은 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등과 같은, 하나 이상의 치환체를 함유하는 본원에 정의한 바와 같이 사이클로헤테로알킬기를 칭한다.

"알킬 사이클로알킬"은 기 -R-사이클로알킬로 지칭되며, 여기서 사이클로알킬은 사이클로알킬기이고 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 사이클로알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아세틸렌, 아미노, 아미도, 카복실, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"알킬 사이클로헤테로알킬"은 기 -R-사이클로헤테로알킬로 지칭되며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이다. 사이클로헤테로알킬기는 예컨대, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, 아미노, 아미도, 카복실, 아세틸렌, 하이드록실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤타릴, 치환된 헤타릴, 나트로, 시아노, 티올, 살프아미도 등으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

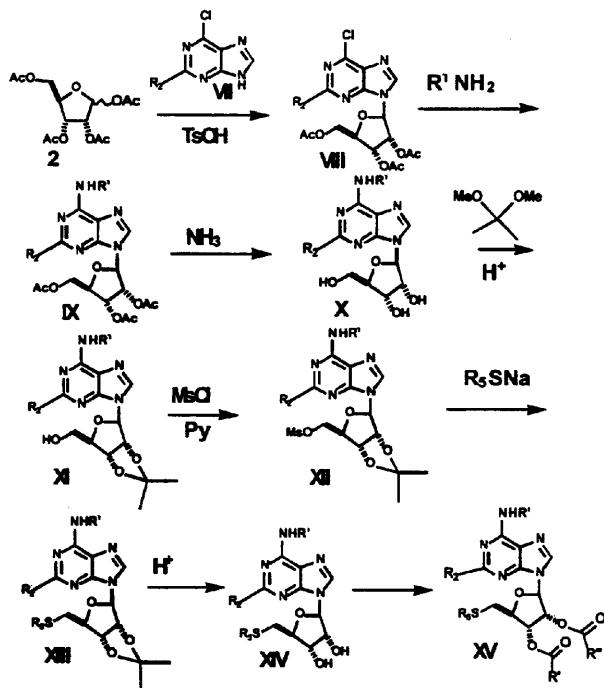
본 발명의 화합물은 하기 개략도 1 내지 개략도 5에 개괄된 바와 같이 제조될 수 있다. V 및 VI의 제조를 위한 일반적인 개괄은 개략도 1에 도시되어 있다. 화합물 I은 앞서 보고된 방법(참조: 미국 특허 제 5,789,416호, 명세서를 본원에 참고문헌으로 인용하였다)에 이어, 6-클로로로퓨린 리보시드(1)를 일차 아민  $R^1NH_2$ 와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 2', 3' 하이드록시기를 TsOH[참조: Evans, Parrish and Long Carbohydrat. Res., 3, 453 (1967)]의 촉매량의 존재하에 I을 2.2'-디메톡시프로판과 반응시켜 아세토니드로서 보호시킴으로써 II를 수득할 수 있다. 피리딘의 MsCl을 사용한 II의 5'-하이드록실의 활성화에 의해 5'-메실레이트 III를 수득할 수 있다. 5'-메실레이트 대신  $R^5SNa$ 를 사용하여 일반식 IV를 갖는 살파이드를 수득할 수 있다. 산으로 IV를 처리하여 2', 3' 하이드록실기를 유리시켜 일반식 V를 갖는 살파이드 유도체를 수득할 수 있다. V의 에스테르화에 의해 일반식 VI를 갖는 2', 3' 디에스테르를 수득할 수 있다.

## 개략도 1



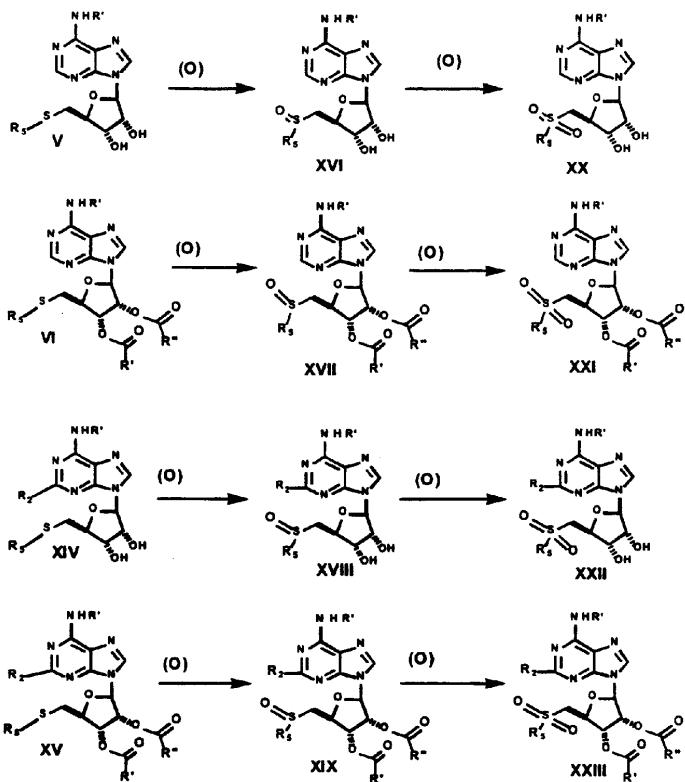
일반식 XV를 갖는 2-치환된 유도체는 개략도 2에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 2-치환된-6-클로로퓨린 (VII)과 1,2,3,5-테트라아세틸리보파라나시드(2)의 축합에 의해 2-치환된-6-클로로퓨린리보시드 트리아세테이트(VIII)가 수득되고 이를 일차 아민  $R^1NH_2$ 와 반응시켜 2-치환된-6-알킬아미노 유도체(IX)를 수득할 수 있다. 아세테이트의 가수분해에 이은 아세토니드로서의 2', 3' 하이드록시기의 보호에 의해 XI를 수득할 수 있다. 피리딘중의  $MsCl$ 을 사용한 XI의 5'-하이드록실의 활성화에 의해 5'-메실레이트(XII)를 수득할 수 있다. 5'-메실레이트 대신  $R^5SNa$ 를 사용하여 일반식 XIV에 셀파이드를 제공하기 위해 탈보호될 수 있는 일반식 XIII을 갖는 셀파이드를 수득할 수 있다. 2', 3' 위치에서의 에스테르화에 의해 일반식 XV를 갖는 2', 3' 디에스테르를 수득할 수 있다.

## 개략도 2



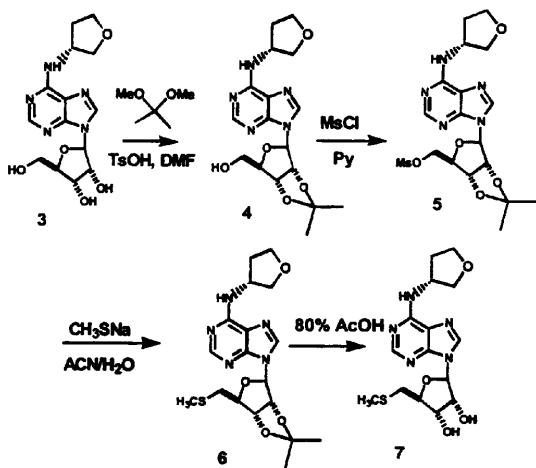
산화제를 사용한 일반식 V, VI, XIV, XV를 갖는 셀파이드의 산화(개략도 3)[참조: Drabowicz, et.al. The chemistry of sulfones and sulfoxides, Wiley, New York, 1988, 233-378]에 의해 일반식 XVI, XVII, XVIII, XIX를 갖는 상응하는 셀폭시드를 수득할 수 있다. 추가적인 산화시에 이들 셀폭시드는 일반식 XX, XXI, XXII, XXIII를 갖는 셀폰을 수득하도록 해준다.

## 개략도 3



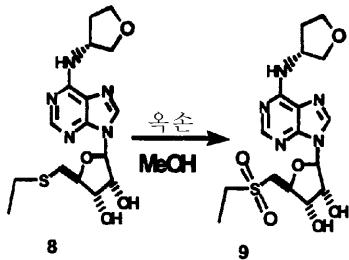
본 발명의 화합물 중 하나의 특이적인 합성의 예를 개략도 4에 도시하였다. 화합물 3을 출발물질로 사용하는 화합물 7의 제조를 개략도 3에 도시하였다. 화합물 3은 앞서 보고된 방법에 따라 6-클로로퓨린리보시드(1) 및 3-(R)-아미노테트라하이드로푸란으로부터 제조하였다[참조: 미국 특허 제 5,789,164호]. TsOH(cat.)의 존재 하에 디메톡시프로판을 사용한 2' 및 3' 하이드록실의 보호에 의해 아세토니드(4)를 수득하였다. 0°C에서 피리딘중의 MsCl과 (4)의 반응에 의해 메실레이트(5)를 수득하였고 이 대신 아세토니트릴/물 혼합물중의 나트륨 메탄티올레이트를 사용하여 설파이드(6)을 수득하였다. 80% 아세트산/물을 사용한 (6)의 탈보호로 표적 화합물(7)을 수득하였다.

#### 개략도 4



MeOH중의 옥손을 사용한 에틸 설파이드(8)의 산화[참조: Trost, B.M.; Curran, D.P. Tetrahedron Letters 1981, 22, 1287)에 의해 설푼(9)를 수득하였다(개략도 5).

#### 개략도 5



또한 본 발명은 본 발명의 A<sub>1</sub> 작용제 화합물을 포함한다. 전구약물은 화학적으로 변형되는 약물이며 이의 작용 부위에서 생물학적으로 불활성될 수 있지만, 하나 이상의 효소적 작용 또는 생체내 작용에 의해 분해되거나 변형되어 생활성 형태로 될 것이다. 본 발명의 전구약물은 점막 상피를 통한 흡수, 더욱 양호한 염 포뮬레이션 및/또는 용해도를 향상시키고 전신적 안정성을 향상시키도록 해주는 모분자와 상이한 약리역학적 프로파일을 갖는다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 전구약물을 형성하기 위해 하나 이상의 하이드록실기에서 변형될 수 있다. 이러한 변형은 (1) 예컨대, 에스테라제 또는 리파제에 의해 절단될 수 있는 에스테르 또는 카바메이트 유도체; (2) 특이적이거나 비특이적인 단백질 가수분해 효소에 의해 인식될 수 있는 웨პ티드; 또는 (3) 막 선택을 통한 작용 부위에 축적되는 유도체 또는 전구약물 형태 또는 변형된 전구약물 형태, 또는 상기 (1) 내지 (3)의 임의의 혼합물일 수 있다.

본 발명의 화합물이 염기성 기를 함유하는 경우, 상응하는 산 부가염이 제조될 수 있다. 상기 화합물의 산 부가염은 모 화합물 및 염산, 브롬산, 황산, 인산, 아세트산, 말레산, 숙신산 또는 메탄설포산과 같은 과량의 산으로부터 적절한 용매중에서 표준 방법으로 제조된다. 염산 염 형태가 특히 유용하다. 본 발명의 화합물이 산성 기를 함유하는 경우, 상응하는 양이온 염이 제조될 수 있다. 전형적으로 모 화합물은 적절한 양이온을 함유하는 하이드록시드, 카보네이트 또는 알콕시드와 같은 과량의 알칼리성 시약으로 처리된다. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> 및 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>와 같은 양이온은 약제학적으로 허용되는 염으로 존재하는 양이온의 예이다. 특정 화합물은 또한 허용될 수 있는 내부염 또는 양쪽성이온을 형성한다.

본 발명의 화합물은 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체에 의해 매개되는 다양한 포유류 장애 및 바람직하게는 사람 장애를 치료하기에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체를 자극시킴으로써 치료될 수 있는 관상동맥 전기성 장애에 걸린 포유동물의 심장 활동을 조절하기에 유용하다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 관상동맥 전기성 장애의 예에는 심실상성빈박, 심방세동, 심방조동 및 방실결절회기성빈맥이 포함된다. 또한, 상실성 부정맥을 치료하는데 있어서 유능한 안전 프로파일을 입증하는 본 발명의 경구적으로 활성인 A<sub>1</sub> 작용제는 심근 허혈의 높은 위험성에 대한 예방약으로서 사용될 수도 있다.

또한 본 발명의 화합물은 NEFA의 감소된 방출 및 렙틴의 증가된 방출을 초래하는 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체를 자극시킴으로써 지방세포 기능을 조절하기에 유용하다. 본 발명의 화합물을 사용하여 조절될 수 있는 지방세포 기능과 관련된 질환 상태에는 당뇨병 및 비만증이 포함된다.

골격근 세포에서, A<sub>1</sub> AdoR 작용제는 글루코오스 섭취 및 인슐린에 의한 전달의 상승작용성 자극을 매개한다[참조: Vergauwen, L. et al, J.Clin. Invest. 1994, 93, 974-81; Challiss, R.A. et al, Eur.J.Pharmacol., 1992, 226, 121-8]. 본 발명의 화합물의 또 다른 치료학적 유용성은 당뇨병에 걸린 환자에서 글루코오스의 조절 및 인슐린 순환의 감소에 더욱 효율적이라는 점이다.

A<sub>1</sub> 수용체 작용제인 R-PIA는 백색 지방세포로부터 방출된 렙틴을 증가시키고 인슐린 자극된 렙틴 생성을 증대시키는 것으로 밝혀졌다[참조: M. Ozeck Master's Thesis Univ. of Florida 1999 with L. Belardinelli]. 증거는 카테콜아민이 β-아드레날린 성 수용체의 활성화를 통해 지방세포로부터 렙틴의 생성을 억제함을 시사한다. 지방세포에 대한 A<sub>1</sub> 작용제의 안티-β-아드레날린 성 효과는 렙틴의 증가된 방출에 역할한다고 생각되고 있다. 렙틴의 기능적인 역할은 식욕을 감소시키고, 에너지 이용을 자극하고 수정능력을 증가시키는 것을 포함하여 많은 면을 지니고 있다.

또한 본 발명의 화합물은 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체를 자극함으로써 중추신경계 신경보호를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 중추신경계 장애에는 간질 및 발작이 포함된다.

신장에 있어서, A<sub>1</sub> AdoR의 자극이 나트륨 보유를 촉진시키고, 칼륨에 대한 뇨중의 나트륨의 교환을 촉진시키고 나트륨 배출이 증가함에 따라 사구체 여과율을 감소시킨다는 증거가 존재한다[참조: Gellai, M. et al, JPET, 1998, 286, 1191-6; Wilcox, C.S. et al, J.Am.Soc.nephrol., 1999, 10, 714-720]. 이러한 반응들은 아데노신의 만성적인 국소적인 생성에 의해 일어난다고 생각되고 있다. 즉, 신장에 있어서, A<sub>1</sub> AdoR을 자극시키기 위한 아데노신의 강한 효과가 존재한다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 또 다른 임상적 유용성은 나트륨 보유를 억제시키고, 칼륨에 대한 나트륨의 교환을 억제시키고 나트륨 배출이 상승하는 경우 신장 사구체 여과율을 보존시키기 위한 신장의 A<sub>1</sub> AdoR의 선택적인 반대작용이며 이로써 신장 기능을 보존하는 칼륨 보존 이뇨제를 수득하였다.

추가로 본 발명의 화합물은 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체를 자극함으로써 허혈 사건으로부터 심근세포 보호를 제공하기에 유용하다. 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 허혈 사건에는 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 심장 이식 및 심근 경색이 포함된다.

본 발명의 화합물의 중요한 일면은 각각의 화합물이 이와 관련된 고유한 효능을 가진다는 것이다[참조: T. P. Kenakin Stimulus Response Mechanisms. In Pharmacological Analysis of Drug-Receptor Interaction, Ed. Kenakin, T.P. New York: Raven Press, p 39-68]. 이러한 고유 효능은 수용체에 대한 이의 친화도에 의해 규정되지 않지만, 소정의 세포 타입에서 소정의 이펙터 시스템(예컨대, cAMP 생성)을 활성화시키는 화합물의 정량적 효과로서 규정된다. 소정의 화합물의 고유 효능은 세포 타입 및/또는 이펙터 시스템에 따라 달라질 수 있다. 화합물이 완전한 작용제(즉, 아최대) 보다 낮은 고유 효능을 가지는 경우, 이 작용제를 부분적 작용제라 칭한다. 따라서, 부분적 작용제는 수용체에 결합하여 완전한 작용제(아최대) 보다는 작은 반응을 일으키지만, 완전한 작용제에 의해 일어나는 반응(들)을 경쟁적으로 길항하는 분자이다. 신장 기능에 관한 아데노신의 긴장성 작용은 부분적 A<sub>1</sub> 작용제가 길항제(예컨대, 아데노신)로서 작용할 것으로 예상되는 주요한 예이다. 신장 기능에 대한 아데노신의 긴장성 작용은 부분적 A<sub>1</sub> 작용제가 길항제로서 작용할 것으로 예상될 수 있었던 주요한 예이다. 본 발명의 화합물은 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체에 대한 치료학적으로 유용한 친화도를 가지고 있다고 생각되며, 이들은 완전한 작용제부터 부분적 작용제까지의 고유 효능의 범위를 가질 것이다. 즉, 일부 화합물은 소정의 세포 타입에서 소정의 이펙터 시스템에 대해 효과가 없을 수 있지만, 다른 세포 타입 및/또는 이펙터 시스템에서는 완전한 작용제일 수 있다. 이러한 다양한 약리학적 반응에 대한 이유는 소정의 세포 타입(예컨대, AV 결절 세포 대 지방세포)에서 A<sub>1</sub> 아데노신 수용체 및 소정의 반응에 대한 수용체 보존(여분의 수용체 능력)은 전체 수용체 수에서 완전한 작용제를 사용하여 최대 반응을 유도시키기 위해 필요한 수용체의 부분을 뺀 것이다[참조: L. E. Limbird, Cell Surface Receptors: A Short Course on Theory and Methods, Kluwer Acad. Pub. 1996, Boston, Mass.]. 그러므로, 작용제는 하나의 반응을 상승시키는 완전한 작용제일 수 있고, 다른 조직 또는 세포에서 또 다른 반응을 상승시키기 위한 부분적 작용제 일 수 있고 또 다른 조직 또는 세포에서 제 3의 반응에 대해 길항제이거나 활성이 결여된 것 일 수 있다. 결론적으로, 선택된 표적을 표적화하는 부분적 작용제는 완전한 작용제 보다 적은 부작용을 일으키는 것 같다. 결과적으로, 완전한 작용제는 각각의 수용체에 의해 매개되는 모든 효과를 상승시키지만, 이것은 부분적 작용제의 경우에 필수적인 것은 아니다. A<sub>1</sub> 수용체에 대한 이들의 친화도 및 A<sub>1</sub> 수용체 매개된 반응을 상승시키기 위한 이들의 효능 및 선택성에 기초한 본 발명의 화합물은 상기 기술한 여러 질환 상태에서 치료학적 개재를 위한 잠재성을 가진다.

부분적 A<sub>1</sub> 작용제는 이들이 A<sub>1</sub> 수용체의 탈감작을 유도하고[참조: R. B. Clark, B. J. Knoll, R. Barber TiPS, Vol. 20 (1999) p. 279-286] 부작용을 유발할 것 같지 않기 때문에 만성 치료를 위해 부가적인 잇점을 가질 수 있다. 7일 동안의 완전한 작용제(R-N6-페닐이소프로필아데노신, R-PIA)의 만성 투여는 기나아 피그에서 변전도 반응에 대해 A<sub>1</sub> 수용체의 탈감작을 일으켰다[주목: 수용체 수의 감소가 관찰됨 - 참조: D. M. Dennis, J. C. Shryock, L. Belardinelli JPET, Vol. 272 (1995) p. 1024-1035]. 지방세포에서 아데닐레이트 사이클라제에 의한 cAMP의 생성에 대한 A<sub>1</sub> 작용제 유도된 억제 효과는 또한 A<sub>1</sub> 작용제를 사용한 만성 치료시에 탈감작됨을 보여주었다[참조: W. J. Parsons and G. L. Stiles J. Biol. Chem. Vol. 262 (1987) p. 841-847].

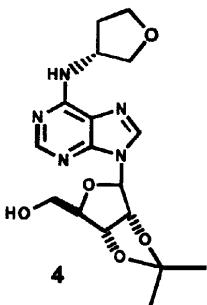
본 발명의 화합물은 경구적으로, 정맥내적으로, 상피를 통해, 환약, 코, 흡입에 의해 또는 치료제를 투여하기 위해 당분야에 공지되어 있는 임의의 그 밖의 수단에 의해 투여될 수 있다. 치료 방법은 바람직하게는 약제학적 캐리어내에 분산된 유효량의 선택된 화합물의 투여를 포함한다. 활성 성분의 단위 용량은 일반적으로 0.01 내지 100 mg/kg으로 선택되지만, 투여 경로, 환자의 연령 및 상태에 따라 당업자에 의해 쉽게 결정될 것이다.

본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 이들의 유도체는 비경구 투여를 위한 용액 또는 동결건조 분말로서 포뮬레이션될 수 있다. 분말은 사용전에 적절한 희석제 또는 그 밖의 약제학적으로 허용되는 캐리어의 첨가에 의해 재구성될 수 있다. 액체 형태로 사용되는 경우 본 발명의 화합물은 바람직하게는 완충된 등장 염수 및 완충된 나트륨 또는 암모늄 아세테이트, 용액이다. 이러한 액체 포뮬레이션은 비경구 투여를 위해 적합하지만, 경구 투여를 위해 사용될 수도 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 폴리비닐파리디논, 젤라틴, 하이드록시셀룰로오스, 아카시아, 폴리에틸렌 글리콜, 만니톨, 염화나트륨, 나트륨 시트레이트 또는 당업자에게 공지된 임의의 그 밖의 부형제를 첨가하는 것이 바람직 할 수 있다. 또한, 약제학적 화합물은 경구 투여를 위해 캡슐화, 정제화 또는 에멀션 또는 시럽중에 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 고체 또는 액체 캐리어는 조성물을 향상시키거나 안정화시키거나, 조성물의 제조를 용이하도록 하기 위해 첨가될 수 있다. 액체 캐리어에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 글리세린, 염수, 알콜 및 물이 포함된다. 고체 캐리어에는 전분, 락토오스, 칼슘설페이트, 디하이드레이트, 테파 알바(teffa alba), 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산, 활석, 페틴, 아카시아, 아가 또는 젤라틴이 포함된다. 캐리어에는 또한 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 디스테아레이트와 같은 지속 방출 물질 단독 또는 왁스와 함께 포함한다. 고체 캐리어의 양은 다양하지만, 바람직하게는, 단위 용량 당 약 20 mg 내지 약 1 g일 것이다. 약제학적 투여량은 필요한 경우 정제 형태를 위한 분쇄, 혼합, 과립화 및 압출; 또는 단단한 젤라틴 캡슐 형태를 위한 분쇄, 혼합 및 충전과 같은 통상 기술을 사용하여 제조된다. 액체 캐리어가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 엘릭서, 에멀션 또는 수성 또는 비수성 혼탁액의 형태일 수 있을 것이다. 이러한 액체 포뮬레이션은 직접적으로 투여되거나 연질 젤라틴 캡슐내에 충전될 수 있다.

### 실시예

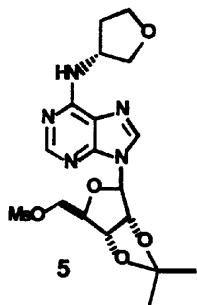
본 발명을 예증하기 위해 하기에 실시예를 제공한다. 실시예는 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니며, 단지 본 발명의 화합물을 제조하고 사용하는 방법을 기술한 것이다.

### 실시예 1

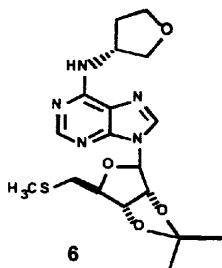


중간생성물 - (4-{(3R)-((3R)-옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(1R, 2R, 5R)-7,7-디메틸-3,6,8-트리옥사비사이클로[3.3.0]옥트-2-일)메탄-1-올 (4)

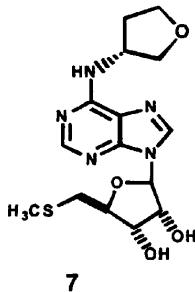
디메틸포름아미드(20 mL)중의 화합물(3)(2.0 g, 6.0 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판(1.2 g, 11.8 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(50 mg, 0.26 mmol)을 70°C에서 첨가하였다. 70°C에서 48시간 후에, 반응물을 진공하에 농축시켜 고체로 만들었다. 이 고체를 메탄올(3 mL)중에 용해시킨 다음 에틸 에테르(50 mL)를 사용하여 분쇄하였다. 생성된 결정을 진공 여과에 의해 수집하여 중간생성물(4)를 수득하였다.



무수 피리딘(5 mL)중의 4(190 mg, 0.5 mmol)의 용액에 MsCl(80 μl, 1 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 피리딘을 감압하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(50 mL)중에 취하고, 물(3 x 20 mL)로 세척하고 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시켰다. 용매를 증발시켜 백색 포ーム으로서 생성물(5)를 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.4 (s, 3H), 1.6(s, 3H), 2.0-2.2(m, 1H), 2.3-2.5(m, 1H), 2.9(s, 3H), 3.7-4.2(m, 4H), 4.4-4.6(m, 3H), 4.8-5.0(bs, 1H), 5.1-5.2(bs, 1H), 5.4-5.5(bs, 1H), 6.1(s, 1H), 6.4-6.6(bs, 1H), 8.1(s, 1H), 8.4(s, 1H)

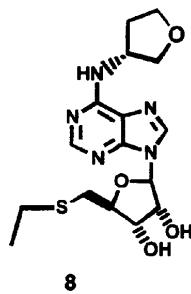


아세토니트릴(2mL) 및 물(1mL)중의 메실레이트(5)(150 mg) 및 메탄티올레이트(150mg)의 혼합물을 70°C에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 제조용 TLC[메탄올-디클로로메탄(1:19)]에 의해 정제하여 생성물(6)을 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) δ 1.35 (s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.70(AB 4개의 더블릿, 2H), 3.75-3.90(m, 2H), 3.95-4.00(m, 2H), 4.3-4.4(m, 1H), 4.8-4.95(m, 1H), 5.00-5.05(m, 1H), 5.45-5.50(d, 1H), 6.00-6.0(m, 2H), 7.85(s, 1H), 8.3(s, 1H).



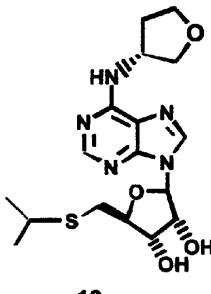
### 2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(메틸티오메틸)옥솔란-3,4-디올(7)

화합물(6)(50 mg)을 아세트산(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물에 용해시키고 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 제조용 TLC[메탄올-디클로로메탄(1:9)]에 의해 정제하여 화합물(7)을 수득하였다:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90–2.05(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.30–2.40(m, 1H), 2.75–2.85(m, 2H), 3.80–3.90(m, 2H), 3.90–4.00(m, 2H), 4.30–4.45(m, 2H), 4.50–4.55(m, 1H), 4.75–4.95(m, 1H), 5.90–5.95(m, 1H), 6.30–6.60(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.25(s, 1H).



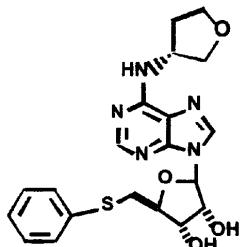
### 2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(에틸티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(8)

화합물(8)을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 에탄 티올레이트를 사용하였다. ( $M+1$ ) = 382.30



### 2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(메틸에틸티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(10)

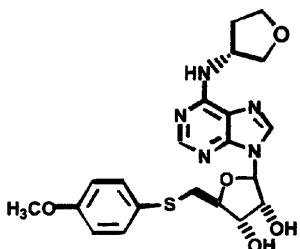
화합물(10)을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 i-프로판 티올레이트를 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25(d, 6H), 1.90–2.05(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.30–2.40(m, 1H), 2.85–2.87(d, 2H), 2.95(septet, 1H), 3.80–3.90(m, 2H), 3.95–4.05(m, 2H), 4.35–4.40(m, 2H), 4.50–4.55(m, 1H), 4.75–4.85(m, 1H), 5.90–5.95(d, 1H), 6.85–6.95(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.25(s, 1H).



11

2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(페닐티오메틸)옥솔란-3,4-디올(11)

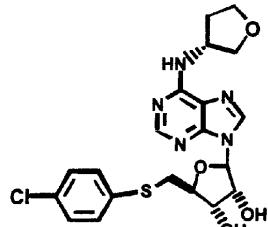
화합물(11)을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 페닐 티올레이트를 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95–2.05(m, 1H), 2.30–2.40(m, 1H), 3.2(d, 2H), 3.80–3.90(m, 2H), 3.95–4.10(m, 2H), 4.35–4.40(d, 1H), 4.45(t, 1H), 4.50–4.55(m, 1H), 4.80–4.90(m, 1H), 5.85(d, 1H), 6.70–6.80(m, 1H), 7.15–7.30(m, 3H), 7.35(d, 2H), 7.75(s, 1H), 8.25(s, 1H).



12

2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-메톡시페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(12)

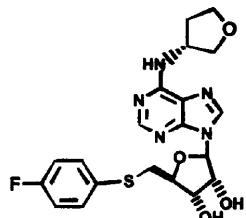
본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 4-메톡시페닐 티올레이트를 사용하였다.  $(M+1) = 460.4$



13

2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-클로로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(13)

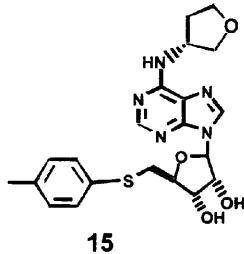
본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 4-클로로페닐 티올레이트를 사용하였다.  $(M+1) = 464.3$



14

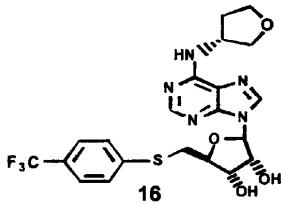
2-{6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(14)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 4-플루오로페닐 티올레이트를 사용하였다. ( $M+1$ ) = 448.3



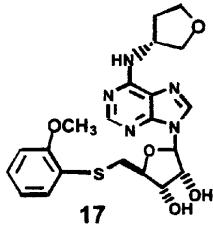
2-{6-[(3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-메틸페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(15)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 4-메틸페닐 티올레이트를 사용하였다. ( $M+1$ ) = 444.38



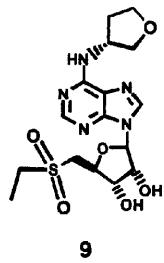
2-{6-[(3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(16)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 4-트리플루오로메틸페닐 티올레이트를 사용하였다. ( $M+1$ ) = 488.36



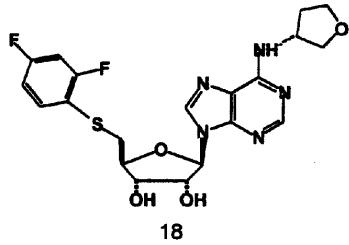
2-{6-[(3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-메톡시페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(17)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 2-메톡시페닐 티올레이트를 사용하였다. ( $M+1$ ) = 460.4



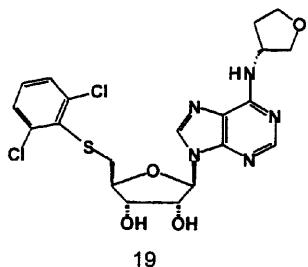
(5-{6-[(3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨리닐-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)(에틸설포닐)메탄(9)

질소하에 0°C에서 메탄올중의 설파이드(8)의 냉각된 용액에 옥손(칼륨 퍼옥시 모노설파이트) 3 당량을 첨가하고 반응 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 출발 물질을 소모한 후에(TLC에 의해), 반응 혼합물을 농축시키고 실리카겔의 작은 플러그를 통해 여과시켰다. 제조용 TLC[메탄올-디클로로메탄 (1:19)]에 의해 정제시켜 회백색 흡수성 고체로서 9를 수득하였다. ( $M+1$ ) = 414.28



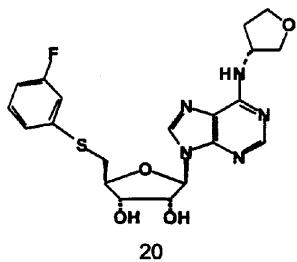
2-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}퓨린-9-일(4S,5S,2R,3R)-5-[(2,4-디플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올  
(18)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 2,4-디플루오로페닐 티올레이트를 사용하였다.  
 $(M+1) = 466.23$



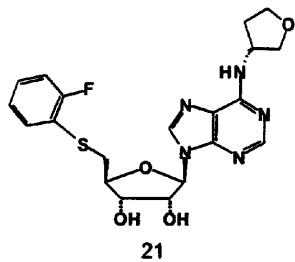
2-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}퓨린-9-일(4S,5S,2R,3R)-5-[(2,6-디클로로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(19)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 2,6-디클로로페닐 티올레이트를 사용하였다.  
 $(M+1) = 498.18$



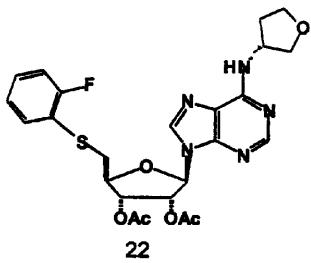
2-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}퓨린-9-일(4S,5S,2R,3R)-5-[(3-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(20)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 3-플루오로페닐 티올레이트를 사용하였다.  
 $(M+1) = 448.26$



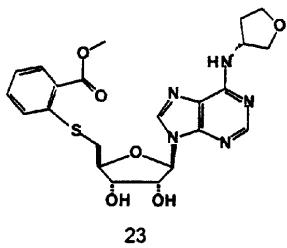
2-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노}퓨린-9-일(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(21)

본 화합물을 7의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 메탄 티올레이트 대신 2-플루오로페닐 티올레이트를 사용하였다.  
 $(M+1) = 448.24$



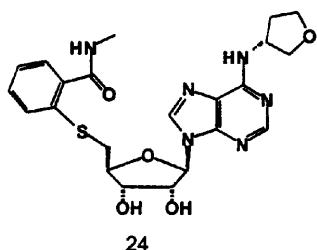
5-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(2S,3R,4R,5R)-4-아세틸옥시-2-[플루오로페닐티오]메틸옥솔란-3-일 아세테이트(22)

23°C에서 피리딘(2 mL)중의 화합물(21)(139 mg)의 용액에 아세트산 무수물(0.1 mL)을 첨가하였다. 23°C에서 3시간 후에, 반응물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드(50 mL)중에 용해시키고, 물(3 x 10 mL)로 세척하고 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시켰다. 진공하에 농축시킨 후에, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드:메탄올 20:1에 이어 9:1)에 의해 정제하여 화합물(22)(170 mg)을 수득하였다:



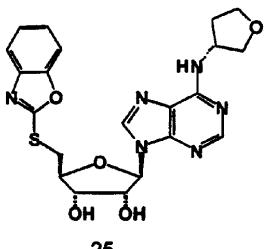
메틸 2[{5-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메틸티오]벤조에이트(23)

THF 5 mL중의 화합물(4)(0.377 g, 1 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(0.524 g, 2 mmol), DEAD(0.40 mL, 2 mmol)를 첨가하고, 2-카보메톡시티오페놀(0.5 mL)을 첨가하기 전에 5분 동안 교반시켰다. 반응물을 환류하에 교반시켰다. 72시간 동안 환류시킨 후에, 반응물을 진공하에 농축시키고 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(20%EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 맑은 점성 오일을 수득하였다. 이를 아세트산(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물에 취하고 16시간 동안 80°C로 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 제조용 TLC[메탄올-디클로로메탄(1:9)]에 의해 정제하여 화합물(23)을 수득하였다. ( $M+1 = 488.5$ )



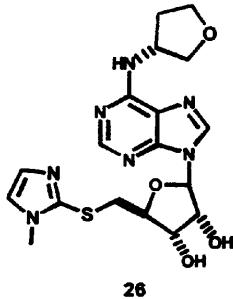
{2[{5-{6-[(3R)-옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-디하이드록시옥솔란-2-일)메틸티오]페닐}-N-메틸카복사미드벤조에이트(24)

화합물(23)을 40% 당량 메틸아민(2 mL) 및 I-프로판올(2 mL)중에 취하고 16시간 동안 70°C로 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 제조용 TLC[메탄올-디클로로메탄(1:9)]에 의해 정제하여 화합물(24)을 수득하였다. ( $M+1 = 487.5$ )



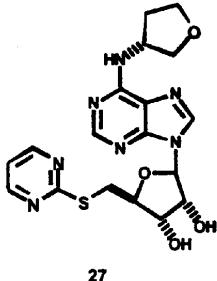
## 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(벤족사졸-2-일티오메틸)옥솔란-3,4-디올(25)

본 화합물을 23의 방법과 동일한 방법으로 제조하되, 2-카브메톡시 티오페놀 대신 2-메캡토벤족사졸을 사용하였다.  $(M+1) = 471.4$



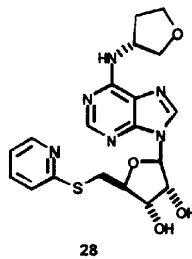
## 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(1-메틸이미다졸-2-일-티오)메틸]옥솔란-3,4-디올(26)

화합물(26)을 화합물(23)의 방법으로 제조하되, 2-카보메톡시티오페놀 대신 2-머캡토-1-메틸-이미다졸을 사용하였다 [MS 434.4 ( $M+1$ )].



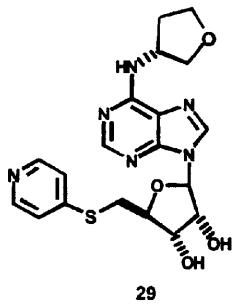
## 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(피리미딘-2-일티오메틸)옥솔란-3,4-디올(27)

화합물(27)을 화합물(23)의 방법으로 제조하되, 2-카보메톡시티오페놀 대신 2-머캡토피리미딘을 사용하였다 [MS 432.4 ( $M+1$ )].



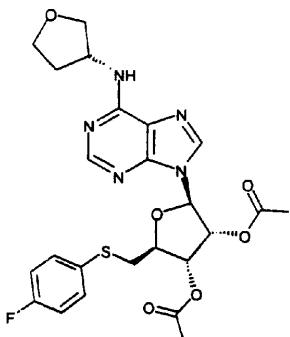
## 2-{6-[((3S)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(2-피리딜티오메틸)옥솔란-3,4-디올(28)

화합물(28)을 화합물(23)의 방법으로 제조하되, 2-카보메톡시티오페놀 대신 2-머캡토피리딘을 사용하였다 [MS 431.4 ( $M+1$ )].



### 2-{(6-[(3S)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-(4-피리딜티오메틸)옥솔란-3,4-디올(29)

화합물(29)를 화합물(23)의 방법으로 제조하되, 2-카보메톡시티오페놀 대신 4-머캡토피리딘을 사용하였다 [MS 431.4 ( $M+1$ )].



5-{(6-[(3R)옥솔란-3-일]아미노]퓨린-9-일}(2S,3R,4R,5R)-4-아세틸옥시-2-[(4-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3-일]아세테이트(30) ( $M+1$ ) = 532.17.

### 실시예 2

#### 결합 검정 - DDT<sub>1</sub> 세포

##### 세포 배양

DDT 세포(햄스터 수정관 평활근 세포주)를 95% 공기 및 5% CO<sub>2</sub>의 가습 대기에서 2.5 g ml<sup>-1</sup> 암포테리신 B, 100 U ml<sup>-1</sup> 페니실린 G, 0.1 mg ml<sup>-1</sup> 스트렙토마이신 세페이트 및 5% 우태아 혈청을 함유하는 둘베코(Dulbecco) 변형된 이글(Eagle) 배지(DMEM)를 사용하여 페트리 디시에서 단층으로서 성장시켰다. 세포를 2가 양이온을 함유하지 않고 1 mM EDTA를 함유하는 핸크 평형식 염액(Hank's Balanced Salt Solution(HBSS))중에 분산시킴으로써 매주 2회 계대배양하였다. 그런 다음 세포를 플레이트 당 1.2 x 10<sup>5</sup> 세포의 밀도로 성장 배지에 시딩하고 실험을 약 하루 예비컨플루언싱시킨 후에 4일 수행하였다.

##### 막 프레페레이션

결합된 세포를 HBSS(2 x 10 ml)로 2회 세척하고, 4°C에서 50 mM 트리스-HCl 완충액(pH 7.4) 5ml에서 러버 폴리스맨(rubber policeman)을 사용하여 플레이트를 긁고 혼탁물을 10초 동안 균질화시켰다. 그런 다음 혼탁물을 10분 동안 27,000 x g에서 원심분리시켰다. 펠렛을 볼테징에 의해 균질화 완충액중에 재현탁시키고 상기 기술한 바와 같이 원심분리시켰다. 최종 펠렛을 A<sub>1</sub> AdoR 검정을 위해 5 mM MgCl<sub>2</sub>를 함유하는 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4 1vol중에 재현탁시켰다. [<sup>35</sup>S]GTPγS 결합 검정을 위해 최종 펠렛을 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl 및 1 mM 디티오트레이톨을 함유하는 50 mM Tris-HCl pH 7.4중에 재현탁시켰다. 그런 다음 이 막 혼탁물을 10분 동안 액체 질소중에 위치시키고, 해동시켜 검정을 위해 사용하였다. 단백질 함량을 표준으로서 우혈청 알부민을 사용하는 브래드포드(Bradford<sup>TM</sup>) 검정 키트를 사용하여 결정하였다.

##### 경쟁 결합 검정

돼지 선조체를 50 mM 트리스 완충액(조직 질량의 5x 부피 pH = 7.4)중에서 균질화에 의해 준비하였다. 4°C에서 25분 동안 19,000 rpm으로 원심분리시킨 후에, 상층액을 버리고, 과정을 2회 반복하였다. 본 발명의 화합물을 돼지 선조체 막 프레페레이션 또는 DDT<sub>1</sub> 막 프레페레이션의 A<sub>1</sub> 수용체에 대한 이들의 친화도를 결정하기 위해 검정하였다. 요약하면, 돼지

선조체 막 또는 DDT<sub>1</sub> 세포 막 0.2 mg을 아데노신 디아미나제 및 50 mM 트리스 완충액(pH = 7.4)로 처리한 후에 혼합하였다. 돼지 막에 본 발명의 화합물의 연속 희석된 DMSO 스톡 용액 2  $\mu\text{l}$ 를 10  $\mu\text{M}$  내지 10 nM의 농도로 첨가하였다. 대조군에 DMSO 2  $\mu\text{l}$ 를 단독으로 투여한 다음 트리스 완충액(50 mM, pH 7.4)중의 돼지 선조체의 경우 길항제 [<sup>3</sup>H] 8-사이클로펜틸잔틴(CPX) 또는 DDT<sub>1</sub> 막의 경우엔 작용제 [<sup>3</sup>H] 2-클로로-6-사이클로펜틸아데노신(CCPA)을 첨가하여 2 nM의 최종 농도를 달성하였다. 2시간 동안 23°C에서 인큐베이션시킨 후에, 용액을 막의 다중 세척을 사용하는 막 수화기를 사용하여 여과시켰다(3 x). 여과 디스크를 삼중 CPX의 치환의 양을 산출하는 신틸레이션 카테일에서 카운팅하거나 본 발명의 화합물의 경쟁적인 결합에 의해 카운팅하였다. 5 포인트 초과 커브가 Ki를 생성시키기 위해 사용되었고 실험의 주를 하기 표 1에 마킹된 컬럼에 기재하였다.

표 1

화합물 번호	$K_i$ - DDT <sub>1</sub> 세포 막	$K_i$ - 돼지 선조체
7	--	222 nM
10	--	188 nM
11	--	44 nM
12	820 nM	--
14	363 nM	--
15	922 nM	--
16	7701 nM	--
17	947 nM	--

실시예 3[<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 결합 검정

A<sub>1</sub>-작용제 자극된 [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 결합을 지에르스크יך(Gierschik) 등(1991) 및 로렌젠(Lorenzen) 등(1993)에 의해 기술된 방법의 변형에 의해 결정하였다. 막 단백질(30~50  $\mu\text{g}$ )을 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 1 mM 디티오토레이톨, 0.2 유닛 ml<sup>-1</sup> 아데노신 디아미나제, 0.5% BSA, 1 mM EDTA, 10 mM GDP, 0.3 nM [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S를 함유하는 0.1 ml의 부피로 CPA의 변화하는 농도의 존재 또는 부재하에 30°C에서 90분 동안 인큐베이션시켰다. 비특이적 결합을 10  $\mu\text{M}$  GTP $\gamma$ S의 첨가에 의해 결정하였다. 작용제 자극된 결합을 CPA의 존재하에 전체 결합 및 CPA의 부재하에 결정된 기저 결합 사이의 차이로서 결정하였다. 선행 보고서에 의해 작용제 자극된 [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 결합이 GDP의 존재에 의존함이 밝혀졌다[참조: Gierschik et al., 1991; Lorenzen et al., 1993; Traynor & Nahorski, 1995]. 예비 실험에서, 10  $\mu\text{M}$  GDP가 CPA의 존성 [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 결합의 최적 자극을 제공함이 밝혀졌으며 따라서 이 농도를 모든 연구에 사용하였다. 포화 실험에서, 0.5 nM [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S를 0.5 내지 1000 nM GTP $\gamma$ S와 함께 인큐베이션시켰다. 인큐베이션을 마친후에, 각각의 혼탁물을 여과시키고 보유된 방사능을 상기 기술한 바와 같이 결정하였다. 결과를 완전한 작용제 N-6-사이클로펜틸아데노신, CPA에 대해 표준화시켜 나타내었다.

표 2

화합물 번호	GTP $\gamma$ S
CPA	100%
8	104%
12	52%
13	69%
14	61%
15	48%
16	31%
17	52%

실시예 4

## cAMP 검정

토끼 항체를 사용하는 신틸레이션 근위 검정(SPA)을 아데노신 3',5'-사이클릭 인산 2'-O-숙시닐-3-[<sup>125</sup>I]요오도티로신 메틸 에스테르 및 아미신 파마시아 바이오테크(Amersham Pharmacia Biotech)(바이오톤트랙(Biotrak) 세포성 커뮤니케이션 검정)에 의해 기술된 바와 같이 항토끼 특이적 항체를 함유하는 플루오로마이크로스피어의 추가된 트레이서를 사용하여 cAMP에서 처리하였다. 요약하면, DDT<sub>1</sub> 세포를 37°C에서 HBSS 40  $\mu\text{l}$ 중에 웰 당 10<sup>4</sup> 내지 10<sup>6</sup> 세포의 농도로 불투명한 웰을 가진 바닥이 투명한 96 웰 마이크로역가 플레이트에 배양하였다(5% CO<sub>2</sub> 및 95% 습도). 본 발명의 부분적이거나 완전한 A<sub>1</sub> 작용제(5  $\mu\text{l}$ )를 룰리프람(50  $\mu\text{M}$ ) 및 5  $\mu\text{M}$  포르스콜린의 존재하에 DDT<sub>1</sub> 세포와 함께 다양한 농도로 37°C에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 이 세포를 10% 도데실트리메틸암모늄 5  $\mu\text{l}$ 로 처리한 후에 마이크로플레이트 쉐이커를 사용

하여 쉐이킹시킴으로써 즉시 용해시켰다. 5분 동안 플레이트를 인큐베이션시킨 후에, 면역시약 용액(트레이서, 항혈청 및 SPA 플루오로스피어를 동일 부피로 함유하는 150  $\mu\text{l}$ )을 각각의 웰에 첨가한 후에 플레이트를 밀봉하였다. 23°C에서 15 내지 20시간 후에, 플루오로마이크로스피어에 결합된 [ $^{125}\text{I}$ ]cAMP의 양을 마이크로역가 플레이트 신틸레이션 카운터에서 2분 동안 카운팅함으로써 결정하였다. 동일한 프로토콜을 사용하여 cAMP에 대해 생성된 표준 곡선과의 카운트의 비교는 세포 용해 후에 cAMP 존재를 알려주었다. 결과를 완전한 작용제 N-6-사이클로펜틸아데노신, CPA에 대해 표준화시켜 기재하였다. 따라서, 완전한 작용제 CPA는 포르스콜린 유도된 cAMP 생성의 양을 기저 수준으로 감소시켰다.

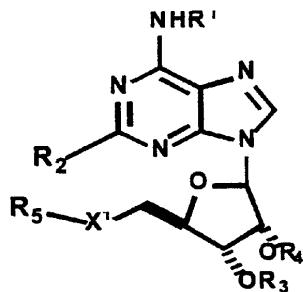
### 표 3

화합물 번호	cAMP
CPA	107%
8	37%
12	-9%
13	30%
14	47%
15	22%
16	22%
17	18%

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 유효한 염:



[식 중,

R<sup>1</sup>은 탄소 원자에서 결합되는 옥솔라닐(oxolanyl) 부분이고;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 수소이고;

R<sub>5</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬; 할로젠, 메틸, 메톡시, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 CONHCH<sub>3</sub>로 이루어진

군으로부터 선택되는 치환기로써 치환될 수 있는 페닐; 피리딜; 피리미디닐;

메틸이미다졸릴; 및 벤즈옥사졸릴이고;

X<sup>1</sup>은 S 또는 S(O)<sub>2</sub>임].

#### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, X<sup>1</sup>은 S인 화합물.

#### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, X<sup>1</sup>은 S(O)<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 4.**

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_5$ 는  $C_{1-6}$  알킬인 화합물.

**청구항 5.**

제 4 항에 있어서,  $R_5$ 는 메틸, 에틸 및 이소프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

**청구항 6.**

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_5$ 는 치환될 수 있는 페닐인 것인 화합물.

**청구항 7.**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 가 옥솔란-3-일이고,  $R_5$ 가 메틸이고,  $X^1$ 이 S인,  $2-\{6-\{((3R)\text{옥솔란-3-일})\text{아미노}\}\text{퓨린-9-일}\}(4S,5S,2R,3R)-5-(\text{메틸티오메틸})\text{옥솔란-3,4-디올}$ 인 화합물.

**청구항 8.**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 가 옥솔란-3-일이고,  $R_5$ 가 에틸이고,  $X^1$ 이 S인,  $2-\{6-\{((3R)\text{옥솔란-3-일})\text{아미노}\}\text{퓨린-9-일}\}(4S,5S,2R,3R)-5-(\text{에틸티오메틸})\text{옥솔란-3,4-디올}$ 인 화합물.

**청구항 9.**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 가 옥솔란-3-일이고,  $R_5$ 가 이소프로필이고,  $X^1$ 이 S인,  $2-\{6-\{((3R)\text{옥솔란-3-일})\text{아미노}\}\text{퓨린-9-일}\}(4S,5S,2R,3R)-5-(\text{이소프로필티오})\text{메틸}\}(\text{옥솔란-3,4-디올})$ 인 화합물.

**청구항 10.**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 가 옥솔란-3-일이고,  $R_5$ 가 페닐이고,  $X^1$ 이 S인,  $2-\{6-\{((3R)\text{옥솔란-3-일})\text{아미노}\}\text{퓨린-9-일}\}(4S,5S,2R,3R)-5-(\text{페닐티오메틸})\text{옥솔란-3,4-디올}$ 인 화합물.

**청구항 11.  
삭제****청구항 12.  
삭제****청구항 13.  
삭제****청구항 14.**

제 1 항에 있어서,  $R^1$ 가 옥솔란-3-일이고,  $R_5$ 가 4-메톡시페닐이고,  $X^1$ 이 S인,  $2-\{6-\{((3R)\text{옥솔란-3-일})\text{아미노}\}\text{퓨린-9-일}\}(4S,5S,2R,3R)-5-(\text{4-메톡시페닐티오})\text{메틸}\}(\text{옥솔란-3,4-디올})$ 인 화합물.

**청구항 15.**

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 4-클로로페닐이고, X<sup>1</sup>이 S인, 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-클로로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올인 화합물.

### 청구항 16.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 4-플루오로페닐이고, X<sup>1</sup>이 S인, 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-플루오로페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올인 화합물.

### 청구항 17. 삭제

### 청구항 18. 삭제

### 청구항 19.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 4-메틸페닐이고, X<sup>1</sup>이 S인, 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-메틸페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올인 화합물.

### 청구항 20. 삭제

### 청구항 21. 삭제

### 청구항 22. 삭제

### 청구항 23. 삭제

### 청구항 24. 삭제

### 청구항 25. 삭제

### 청구항 26.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 4-트리플루오로메틸페닐이고, X<sup>1</sup>이 S인, 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(4-(트리플루오로메틸)페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올인 화합물.

### 청구항 27.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 2-메톡시페닐이고, X<sup>1</sup>이 S인, 2-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-메톡시페닐티오)메틸]옥솔란-3,4-디올인 화합물.

### 청구항 28.

제 1 항에 있어서, R<sup>1</sup>가 옥솔란-3-일이고, R<sub>5</sub>가 에틸이고, X<sup>1</sup>이 S(O)<sub>2</sub>인 것으로서, 5-{6-[((3R)옥솔란-3-일)아미노]퓨린-9-일}(2S,3S,4R,5R)-3,4-(디하이드록시옥솔란-2-일)(에틸슬포닐)메탄인 화합물.

**청구항 29.**

제 1 항에 따른 화합물의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는, 심실상성빈맥, 심방세동, 심방 조동, 방실결절회기성빈맥, 당뇨병, 대뇌허혈, 발작, 안정형 협심증, 불안정성 협심증 및 심근경색증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 심전장애 (heart electrical disorder)에 걸린 포유동물의 심장 활동을 조절하기 위해 사용되는 약제학적 조성물.

**청구항 30.**

삭제

**청구항 31.**

삭제

**청구항 32.**

삭제

**청구항 33.**

삭제

**청구항 34.**

제 29 항에 있어서, 화합물의 치료적 유효량이 포유동물의 체중 1kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 35.**

삭제

**청구항 36.**

삭제

**청구항 37.**

삭제

**청구항 38.**

삭제

**청구항 39.**

제 29 항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 40.**

삭제

**청구항 41.**

제 29 항에 있어서, 용액 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 42.**

제 29 항에 있어서, 정제 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.