	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0109087 (43) 공개일자 2008년12월16일
(51) Int. Cl. <i>C07D 473/22</i> (2006.01) <i>C07D 473/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/52</i> (2006.01) <i>A61K 31/522</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-7027662 (22) 출원일자 2008년11월12일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년11월12일 (86) 국제출원번호 PCT/SE2007/000349 국제출원일자 2007년04월12일 (87) 국제공개번호 WO 2007/120098 국제공개일자 2007년10월25일 (30) 우선권주장 60/791,667 2006년04월13일 미국(US)		(71) 출원인 아스트라제네카 아베 스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 (72) 발명자 티텐, 안나-카린 스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤드 디 쇠더탈제 비클룬트, 예니 스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알 앤드 디 쇠더탈제 (74) 대리인 양영준, 위혜숙

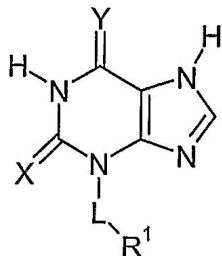
전체 청구항 수 : 총 104 항

#### (54) 티오크산틴 유도체 및 MPO 억제제로서의 그의 용도

#### (57) 요약

L, R<sup>1</sup>, X 및 Y가 명세서에 규정된 바와 같은 화학식 I의 신규 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및 그의 치료에서의 용도에 대해 개시한다. 본 화합물은 효소 MPO의 억제제로서, 그에 따라 신경염증성 장애, 심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애와 말초 동맥 질환 및 호흡기 장애의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

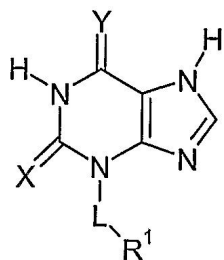
<화학식 I>



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화학식 I의 화합물:



상기 식에서,

X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

L은  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서  $(R^{12})_p$  및  $(CR^{13}R^{14})_r$ 은 각각 임의로 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고; 여기서 Q는 O,  $S(O)_n$ ,  $NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ ,  $C(O)NR^6$ , 또는 결합이며; 여기서  $R^{12}$ 는 C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에서 선택되고, 상기 C1 내지 6 알킬 또는 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 OH, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ , CN,  $NR^{4,5}$ , 페녹시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, OH, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ , CN,  $NR^{4,5}$ , C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며; 여기서 상기 페녹시 또는 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되며; 여기서 p는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고, r은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내며; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이고;

$R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO(n)R^9$ ,  $SO(n)NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^{4,5}$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 C1 내지 6 알콕시 또는 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 C1 내지 6 알킬은 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH,  $C(O)NR^7R^8$  또는  $NR^7C(O)R^8$ 로 치환되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되거나;

또는 기  $NR^2R^3$ ,  $NR^4R^5$  및  $NR^9R^{10}$ 이 각각 독립적으로 O, S 및  $NR^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임

의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고, 상기 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 또는 NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>로 더 치환되며;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내거나, 또는 기 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이 O, S 및 NR<sup>11</sup>에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고; n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내며;

단, R<sup>1</sup>에서 티에닐 또는 퓨릴은 배제되고; Q가 O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O) 또는 C(O)NR<sup>6</sup>인 경우에는 p가 1 이상이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

L이 (R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-Q-(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>r</sub>을 나타내며; 여기서 (R<sup>12</sup>)<sub>p</sub> 및 (CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>r</sub>은 각각 임의로 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고; 여기서 Q는 O, S(O)<sub>n</sub>, NR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>C(O), C(O)NR<sup>6</sup>, 또는 결합이며; 여기서 R<sup>12</sup>는 C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에서 선택되고, 상기 C1 내지 6 알킬 또는 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 OH, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CFH<sub>2</sub>, CN, NR<sup>4,5</sup>, 페녹시 또는 아틸로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 독립적으로 수소, OH, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CFH<sub>2</sub>, CN, NR<sup>4,5</sup>, C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며, 상기 페녹시 또는 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되며; 여기서 p는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고, r은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내며; 여기서 1 ≤ p+r ≤ 7이고;

R<sup>1</sup>이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, SO<sub>(n)</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>(n)</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>4,5</sup>, OH,

C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, CN, C(O)NR<sup>2,3</sup>, NR<sup>2</sup>C(O)R<sup>3</sup>, C(O)R<sup>3</sup>, C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>이 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 아틸 및 페녹시에서 선택되며; 상기 C1 내지 6 알콕시 또는 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 C1 내지 6 알킬은 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH, C(O)NR<sup>7,8</sup> 또는 NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>로 치환되며; 상기 아틸 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되거나;

또는 기 NR<sup>2,3</sup>, NR<sup>4,5</sup> 및 NR<sup>9,10</sup>이 각각 독립적으로 O, S 및 NR<sup>11</sup>에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고, 상기 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕

시,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C}_2$  내지 6 알카노일,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$  또는  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 로 더 치환되며;

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^{11}$ 이 각 경우에 독립적으로 수소 또는  $\text{C}_1$  내지 6 알킬을 나타내거나, 또는 기  $\text{NR}^7\text{R}^8$ 이  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  및  $\text{NR}^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고;  $n$ 이 정수 0, 1 또는 2를 나타내며;

단,  $\text{R}^1$ 에서 티에닐 또는 퓨릴은 배제되고;  $Q$ 가  $\text{O}$ ,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$  또는  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$ 인 경우에는  $p$ 가 1 이상인, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $X$ 가  $\text{S}$ 를 나타내며,  $Y$ 가  $\text{O}$ 를 나타내는 화합물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $p$ 가 1 또는 2인 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^{12}$ 가  $\text{OH}$ , 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CFH}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NR}^{4,5}$ , 페녹시 또는 아릴로 임의로 치환된  $\text{C}_1$  내지 6 알킬인 화합물.

### 청구항 6

제5항에 있어서,  $\text{R}^{12}$ 가  $\text{C}_1$  내지 6 알킬인 화합물.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 상기 알킬이  $\text{OH}$ , 할로젠,  $\text{CF}_3$ , 페녹시 또는 아릴로 치환된 화합물.

### 청구항 8

제5항에 있어서, 상기 알킬이 아릴 또는 페녹시로 치환된 화합물.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 아릴이 페닐인 화합물.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^{12}$ 가  $\text{C}_3$  알킬인 화합물.

### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^{12}$ 가  $\text{C}_2$  알킬인 화합물.

### 청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^{12}$ 가  $\text{C}_1$  알킬인 화합물.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,  $r$ 이 0 또는 1인 화합물.

### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $Q$ 가  $\text{NR}^6$ 인 화합물.

#### 청구항 15

제142항에 있어서,  $R^6$ 이 수소 또는 C1 내지 6 알킬인 화합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 알킬이 C1 내지 3 알킬인 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Q가  $NR^6C(O)$ 인 화합물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,  $R^6$ 이 수소인 화합물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 독립적으로 수소, OH, 할로젠,  $CF_3$ , CN,  $NR^4R^5$ , C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며, 상기 페녹시가 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 가 수소인 화합물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 O인 화합물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, L이 에틸, 메틸,  $-CH_2CH(CH_3)OCH_2-$ ,  $-CH_2CH(C_6H_5)-$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2-$ , 또는  $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)-$ 를 나타내는 화합물.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 24

제23항에 있어서,  $R^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테

로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 화합물.

#### 청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 하나의 산소 원자를 함유하는 화합물.

#### 청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 3개의 질소 원자를 함유하는 화합물.

#### 청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아틸, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 치환되지 않은 화합물.

#### 청구항 30

제28항에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아틸,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 31

제28항에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

### 청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 C1 내지 7 알킬 또는 할로젠에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 화합물.

### 청구항 33

제32항에 있어서, 상기 알킬이 C1 내지 4 알킬인 화합물.

### 청구항 34

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 할로젠이 브롬, 불소 또는 염소인 화합물.

### 청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템이 인돌, 이소인돌, 벤즈 이미다졸, 퀴놀린, 나프티리딘 및 이미다조[1,2-a]피리딘에서 선택되는 화합물.

### 청구항 36

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 고리 시스템이 치환되지 않은 화합물.

### 청구항 38

제36항에 있어서, 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N

으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 40

제36항에 있어서, 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 42

제39항 또는 제41항에 있어서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 알킬이 C1 내지 4 알킬인 화합물.

#### 청구항 44

제39항 또는 제41항에 있어서,  $\text{R}^9$ 가 아릴 또는 페녹시이며, 상기 아릴 또는 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬로 치환된 화합물.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 상기 아릴이 C1 내지 4 알킬로 치환된 화합물.

#### 청구항 46

제39항 또는 제41항에 있어서, n이 2인 화합물.

#### 청구항 47

제39항 또는 제41항에 있어서,  $\text{R}^3$ 이 아릴 또는 페녹시이며, 상기 아릴 또는 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 48

제39항 또는 제41항에 있어서, 상기 아릴이 할로젠, C1 내지 4 알킬 또는 C1 내지 4 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 49

제44항, 제45항, 제47항 및 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아릴이 페닐인 화합물.



#### 청구항 50

제39항 또는 제41항에 있어서, 상기 고리 시스템이 하나 이상의 C1 내지 6 알킬로 치환된 화합물.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 상기 알킬이 C1 내지 4 알킬인 화합물.

#### 청구항 52

제39항 또는 제41항에 있어서, 상기 고리 시스템이 하나 이상의 할로젠으로 치환된 화합물.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 상기 할로젠이 불소, 염소 또는 브롬인 화합물.

#### 청구항 54

제36항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 시스템이 피라졸, 피라진, 옥사디아졸, 피리딘, 이속사졸, 피리미딘, 피롤, 이미다졸, 퓨라잔 및 트리아졸에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 55

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리는 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 상기 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 56

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리는 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 상기 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 상기 고리 시스템이 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5-원의 부분 포화 고리와 융합된 화합물.

#### 청구항 58

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템이 치환되지 않은 화합물.

**청구항 59**

제55항, 제57항 및 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^{4,5}$ ,  $\text{OH}$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 아틸이고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

**청구항 60**

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템이 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^{4,5}$ ,  $\text{OH}$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 아틸이고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

**청구항 61**

제59항 또는 제60항에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템이 C1 내지 7 알킬로 치환된 화합물.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 알킬이 C1 내지 4 알킬인 화합물.

**청구항 63**

제59항 또는 제60항에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템이 하나 이상의 할로젠으로 치환된 화합물.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 할로젠이 불소 또는 염소인 화합물.

**청구항 65**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^9$ 가 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

**청구항 66**

제1항에 있어서,

X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

L이  $(\text{R}^{12})_p\text{-Q-(CR}^{13}\text{R}^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서 Q는 O,  $\text{NR}^6$  또는  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ 이고; 여기서  $\text{R}^{12}$ 는 아릴로 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬이며;  $\text{R}^{13}$  및  $\text{R}^{14}$ 는 수소이고; 여기서 p는 1이며, r은 0 또는 1이고; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이며;

$\text{R}^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내고; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합되며, 여기서 단독이거나 또는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^{4,5}$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 아릴, 페녹시,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S

에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^9$ 가 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

n이 정수 2를 나타내는 화합물.

#### 청구항 67

제2항에 있어서,

X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

L이  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서 Q는 O,  $NR^6$  또는  $NR^6C(O)$ 이고; 여기서  $R^{12}$ 는 아릴로 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬이며;  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소이고; 여기서 p는 1이며, r은 0 또는 1이고; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이며;

$R^1$ 이 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내고; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합되며, 여기서 단독이거나 또는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO(n)R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 아릴, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^9$ 가 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

n이 정수 2를 나타내는 화합물.

#### 청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, X가 S를 나타내고 Y가 O를 나타내는 화합물.

#### 청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, L이 에틸, 메틸,  $-CH_2CH(CH_3)OCH_2-$ ,  $-CH_2CH(C_6H_5)-$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2-$ , 또는  $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)-$ 를 나타내는 화합물.

#### 청구항 70

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 임의로 치환된 아릴인 화합물.

#### 청구항 71

제70항에 있어서, 상기 아릴이 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

#### 청구항 72

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 임의로 치환된 페녹시인 화합물.

### 청구항 73

제72항에 있어서, 상기 페녹시가 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

### 청구항 74

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 이 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬에서 선택되는 화합물.

### 청구항 75

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^9$ 가 아릴 또는 페녹시이며, 상기 페녹시 또는 아릴은 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된 화합물.

### 청구항 76

제70항, 제71항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아릴이 페닐인 화합물.

### 청구항 77

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1 내지 7 알킬이 메틸인 화합물.

### 청구항 78

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1 내지 7 알킬이 에틸인 화합물.

### 청구항 79

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1 내지 7 알킬이 C3 알킬인 화합물.

### 청구항 80

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1 내지 7 알킬이 C4 알킬인 화합물.

### 청구항 81

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C1 내지 7 알콕시가 C1 내지 4 알콕시인 화합물.

### 청구항 82

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환체 중 하나 이상이 할로겐인 화합물.

### 청구항 83

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 치환되지 않은 화합물.

### 청구항 84

제1항 내지 제22항, 제66항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 나프티리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘, 피라졸, 피라진, 옥사디아졸, 피리딘, 이속사졸, 피리미딘, 피롤, 이미다졸, 퓨라잔 및 트리아졸에서 선택되는 화합물.

### 청구항 85

3-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;

3-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;

3-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;

3-([3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;

3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온; 및  
 3-[(4-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온  
 인, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화합물.

#### 청구항 86

3-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-페닐-2-피리딘-2-일에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-{[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노}에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[메틸(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트이트;  
 3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트이트;  
 3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-{[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트이트;  
 3-[2-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온  
 트리플루오로아세트이트;  
 3-(2-{[(4,6-디클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;

3-{2-[(퀴놀린-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;  
 3-{2-[(퀴놀린-3-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-[(1-tert-부틸-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[1-(1,1-디옥시도테트라히드로-3-티에닐)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[1-(페닐술포닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;  
 3-{2-[(1-[(4-메틸페닐)술포닐]-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;  
 3-(2-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[1-(4-sec-부틸페닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[1-(3-메톡시페닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[2,5-디메틸-1-(1,3-티아졸-2-일)-1H-피롤-3-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[4-(3-클로로벤조일)-1-메틸-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-[(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 2-티옥소-3-{2-[(1H-1,2,3-트리아졸-5-일메틸)아미노]프로필}-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-[2-({[1-(벤질옥시)-1H-이미다졸-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-(2-[(6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 3-{2-[(1-[2-(2-메톡시페녹시)에틸]-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]피리딘-2-카르복스아미드;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]니코틴아미드;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)-에틸]이소니코틴아미드;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]-1,8-나프티리딘-2-카르복스아미드;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]퀴놀린-2-카르복스아미드;  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]피리미딘-2-카르복스아미드; 및  
 N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]-1H-이미다졸-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트

인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물.

# 청구항 87

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 88

임의로 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 89

효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에게 치료 유효량의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태를 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법.

#### 청구항 90

신경염증성 장애의 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에게 치료 유효량의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 신경염증성 장애를 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법.

#### 청구항 91

제90항에 있어서, 상기 신경염증성 장애가 다발성 경화증인 방법.

#### 청구항 92

제90항에 있어서, 상기 신경염증성 장애가 파킨슨병인 방법.

#### 청구항 93

심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 또는 말초 동맥 질환, 심부전 및 호흡기 장애의 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에게 치료 유효량의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 또는 말초 동맥 질환, 심부전 및 호흡기 장애를 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법.

#### 청구항 94

제93항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 죽상동맥경화증인 방법.

#### 청구항 95

제93항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)인 방법.

#### 청구항 96

제93항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 감염성 및 호산구성 기관지염을 포함하는 기관지염; 폐기종; 기관지 확장증 또는 낭성 섬유증인 방법.

#### 청구항 97

효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

#### 청구항 98

신경염증성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

#### 청구항 99

제98항에 있어서, 상기 신경염증성 장애가 다발성 경화증인 용도.

#### 청구항 100

제98항에 있어서, 상기 신경염증성 장애가 파킨슨병인 용도.

#### 청구항 101

심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 또는 말초 동맥 질환, 심부전 및 호흡기 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에 있어서 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에서 규정된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

#### 청구항 102

제101항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 죽상동맥경화증인 용도.

#### 청구항 103

제101항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)인 용도.

#### 청구항 104

제101항에 있어서, 상기 질환 또는 상태가 감염성 및 호산구성 기관지염을 포함하는 기관지염; 폐기종; 기관지 확장증 또는 만성 섬유증인 용도.

### 명세서

#### 기술 분야

- <1> 본 발명은 신규 티오크산틴 유도체, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및 그의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

- <2> 마이엘로퍼옥시다제(Myeloperoxidase) (MPO)는 주로 다형핵 백혈구 (PMN)에서 발견되는 헴-함유 효소이다. MPO는 호산구 퍼옥시다제, 갑상샘 퍼옥시다제, 타액 퍼옥시다제, 락토퍼옥시다제, 프로스타글란딘 H 신타제 및 그 외의 것들도 포함되어 있는 포유류 퍼옥시다제의 다양한 단백질 일족 중 일 구성원이다. 성숙한 효소는 동일한 반체의 이량체이다. 각 반체 분자는 MPO의 특징적인 녹색 색상의 원인이 되는 독특한 스펙트럼 특성을 나타내는 공유 결합된 헴을 함유한다. MPO의 2개 반체를 연결하는 디설피드(disulfide) 가교를 절단하게 되면, 원래 효소의 그것과 구별되지 않는 스펙트럼 및 촉매 특성을 나타내는 헤미-효소가 생성된다. 이 효소는 과산화수소를 사용하여 염화물을 차아염소산으로 산화시킨다. 다른 할로겐화물 및 유사할로겐화물(pseudohalide) (예컨대 티오시아네이트) 역시 MPO의 생리학적 기질이다.
- <3> PMN은 감염에 대항하는 데에 특히 중요하다. 이 세포는 익히 입증된 살미생물 활성을 가지는 MPO를 함유한다. PMN은 식세포작용에 의해 비-특이적으로 작용하여 미생물을 잡아들인 후, 그것을 파고좀(phagosome)으로 명명되어 있는 액포로 도입하고, 이것은 마이엘로퍼옥시다제를 함유하는 파립과 융합되어 파고라이소좀(phagolysosome)을 형성한다. 파고라이소좀에서, 마이엘로퍼옥시다제의 효소 활성은 강력한 살균 화합물인 차아염소산의 형성을 야기한다. 차아염소산은 그 자체로 산화성이며, 티올 및 티오에테르와 가장 격렬하게 반응하나, 아민을 클로르아민으로 전환하고 방향족 아미노산을 염소화하기도 한다. 대식세포는 PMN과 마찬가지로 미생물에 대해 식세포작용을 할 수 있는 거대 식세포이다. 대식세포는 과산화수소를 생성할 수 있으며, 활성화되면 마이엘로퍼옥시다제를 생성할 수도 있다. MPO와 과산화수소는 세포 외부로 방출될 수도 있는데, 거기에서 염화물과 반응하게 되면 인접 조직에 대한 손상을 유발할 수도 있다.
- <4> 질환에 대한 마이엘로퍼옥시다제 활성의 연계는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 뇌졸중을 포함하여 신경염증성 반응을 가지는 신경계 질환은 물론, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 섬유증, 죽상동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 심부전, 염증성 장 질환, 신장 사구체 손상 및 류마티스 관절염과 같은 기타 염증성 질환 또는 상태에서도 관련되어 있다. 폐암 역시 높은 MPO 농도와 관련되어 있는 것으로 암시된 바 있다.
- <5> 다발성 경화증 (MS)
- <6> MPO 양성인 세포는 순환계 및 염증이 진행중인 조직에 무수히 존재한다. 더 구체적으로, MPO 함유 대식세포 및



소교세포는 하기의 질환시 CNS에서 입증된 바 있다: 다발성 경화증 (문헌 [Nagra RM, et al. Journal of Neuroimmunology 1997; 78(1-2):97-107]), 파킨슨병 (문헌 [Choi D-K, et al. J. Neurosci. 2005; 25(28):6594-600]) 및 알츠하이머병 (문헌 [Green PS, et al. Journal of Neurochemistry. 2004; 90(3):724-33]). 만성 진행 염증의 일부 양상은 극도의 파괴를 초래하는데, 여기에 MPO 반응으로부터의 요인이 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다.

<7> 중성구에서 이 효소는 세포외로는 물론 과고라이소좀으로도 또한 방출된다 (문헌 [Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Blood 1998; 92(9):3007-17]). MPO 활성을 위한 필요조건은 NADPH 옥시다제에 의해 생성되는 과산화수소 및 이후의 초과산화물 불균등화(superoxide dismutation)의 존재이다. 산화된 효소는 매우 많은 상이한 기질들을 사용할 수 있는데, 이 중 염화물이 가장 잘 알려져 있다. 이 반응으로부터 강력한 비-라디칼 산화제인 차아염소산 (HOCl)이 형성된다. HOCl은 시스테인 및 메티오닌과 같은 황 함유 아미노산을 매우 효율적으로 산화시킨다 (문헌 [Peskin AV, Winterbourn CC. Free Radical Biology and Medicine 2001; 30(5):572-9]). 이것은 또한 단백질 및 기타 생체분자 모두의 아미노기로 클로르아민을 형성한다 (문헌 [Peskin AV, et al. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37(10):1622-30]). 이것은 페놀 (예컨대 티로신) (문헌 [Hazen SL, et al. Mass Free Radical Biology and Medicine 1997; 23(6):909-16]) 및 지질 내 불포화 결합 (문헌 [Albert CJ, et al. J. Biol. Chem. 2001; 276(26):23733-41])을 염소화하고, 철 중심 (iron center)을 산화시키며 (문헌 [Rosen H, Klebanoff SJ. Journal of Biological Chemistry 1982; 257(22):13731-354]), 단백질을 가교결합시킨다 (문헌 [Fu X, Mueller DM, Heinecke JW. Biochemistry 2002; 41(4):1293-301]).

<8> 단백질분해 캐스케이드가 BBB를 통한 세포 침윤은 물론 BBB, 수초(myelin) 및 신경 세포의 파괴 모두에 관여한다 (문헌 [Cuzner ML, Opdenakker G. Journal of Neuroimmunology 1999; 94(1-2):1-14]; [Yong VW, et al. Nature Reviews Neuroscience 2001; 2(7):502-11]). 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)의 활성화는 캐스케이드 상류의 프로테아제의 활성을 통해서도 물론, 디설파이드 가교의 산화를 통해서도 수행될 수 있다 (문헌 [Fu X, et al. J. Biol. Chem. 2001; 276(44):41279-87]; [Gu Z, et al. Science 2002; 297(5584):1186-90]). 이와 같은 산화는 니트로실화 또는 HOCl-매개 산화 중 어느 것일 수 있다. 양 반응 모두 MPO 활성의 결과일 수 있다. 수건의 보고서가 MS 및 EAE 모두에서 세포 침윤은 물론 조직 손상 (BBB 파괴 및 탈수초(demyelination))에 영향을 주는 것으로서 일반적으로 MMP, 특히 MMP-9의 역할을 암시하였다 (검토를 위해서는 전기 문헌 [Yong VW, et al]을 참조하라). MS에서의 이러한 특별한 종류의 기작의 중요성은 MS 뇌조직 및 CSF에서 프로테아제의 증가된 활성 및 존재가 확인된 연구에서 밝혀졌다. MS 병리학에 관여하는 것으로 되어있는 일부 프로테아제가 결핍된 마우스를 사용하여 EAE 연구를 수행함으로써, 또는 약리학적 접근법을 사용함으로써, 보완적인 데이터도 생성되었다.

<9> 탈수초는 세포독성 T-세포 및 활성화된 대식세포에 의해 생성되는 독성 생성물에 따른 것으로 추정된다 (문헌 [Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(6):695-7]). 따라서, 축색돌기의 상실은 프로테아제, 및 반응성인 산소 및 질소 중간생성물에 의해 영향을 받는다. MPO가 존재하는 경우, 그것은 분명히 프로테아제를 활성화하고 (직접적으로는 물론 프로테아제 억제제에 영향을 주는 것에 의한 탈억제를 통하여) 반응성 종을 생성하는 능력 모두를 가질 것이다.

<10> 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)

<11> 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)는 완전히 회복될 수는 없는 기류 제한(airflow limitation)을 특징으로 하는 질환 상태이다. 기류 제한은 보통 진행성이며, 유해 입자 또는 기체에 대한 폐의 비정상적인 염증성 반응과 관련되어 있기도 하다. COPD는 주요한 공중 보건상의 문제이다. 이것은 미국에서의 만성적인 질환률 및 사망률의 4위를 달리는 원인이며, 2020년에는 세계적 질환 문제로서 5위를 기록할 것으로 예상되고 있다. 영국에서는 COPD의 유병률이 남자에서 1.7 %, 여자에서 1.4 %이다. COPD는 그 중증도의 범위가 경증에서부터 매우 중증까지에 이르며, 치료 비용은 중증도가 증가할수록 급속하게 상승한다.

<12> COPD 환자에서는 가래 및 BAL의 MPO 농도가 정상적인 비흡연 대조에 비해 매우 높다 (문헌 [Keatings V.M., Barnes P.J. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:449-453]; [Pesci, A. et al. Eur Respir J 1998; 12:380-386]). MPO 농도는 질환의 악화시 더 상승한다 (문헌 [Fiorini G. et al. Biomedicine & Pharmacotherapy 2000; 54:274-278]; [Crooks S.W. et al. European Respiratory Journal. 15(2):274-80, 2000]). MPO의 역할은 COPD의 악화에 더 중요한 것으로 보인다 (문헌 [Sharon S.D. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:349-355]).

<13> MPO의 파괴적인 능력 이외에도, 혈관성 질환과의 강력한 임상적 연관성이 존재한다 (문헌 [Baldus S. et al.

Circulation 2003; 108:1440-5)). 기능장애성 MPO 다형은 관상 동맥 질환에 의한 사망률의 위험도 감소와 관련되어 있으며 (문헌 [Nikpoor B. et al. Am Heart J 2001; 142:336]), MPO의 혈청 농도가 높은 환자는 급성 관상동맥 증후군의 위험도가 증가하였다. 폐맥관이 흡연자 폐에서의 최초 발병 부위 중 하나라는 강력한 증거가 존재하기 때문에, 혈관성 질환에 대한 MPO의 효과는 COPD로 이어질 수 있다. 흡연과의 용량 관련성(dose relationship)을 나타내는 폐 동맥 내막에서의 현저한 변화에 대해 기술된 바 있다 (문헌 [Hale K.A., Niewoehner D.E., Cosio M.G. Am Rev Resp Dis 1980; 122:273-8]). MPO의 생리학적 기능은 선천적 숙주 방어와 관련되어 있다. 그러나, 대부분 경우의 MPO 결핍 환자가 상대적으로 양성인 증상을 가지기 때문에, 이러한 역할이 결정적인 것은 아니다 (문헌 [Parry M.F. et al. Ann Int Med. 1981; 95:293-301], [Yang, K.D., Hill, H.R. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:889-900]). 요약하면, COPD의 상승된 MPO 농도가 몇 가지 기작을 통하여 질환의 원인이 될 수 있다는 상당한 증거가 존재한다. 따라서, MPO의 선택적 억제제는 COPD의 급성 및 만성 염증성 양상 모두를 완화시키고, 폐기종의 진전을 감소시킬 수 있을 것으로 예상된다.

#### <14> 죽상동맥경화증

<15> MPO 억제제는 중상동맥경화증 문제 및/또는 기존 죽상동맥경화증 병변의 취약성을 감소시킴으로써, 급성 심근 경색증, 불안정 협심증 또는 뇌졸중의 위험도를 감소시키고, 급성 관상동맥 증후군 및 허혈성 뇌혈관 사건 시의 허혈/재관류 손상을 감소시킬 것이다. 몇 가지 계통의 데이터가 죽상동맥경화증에서의 MPO의 역할을 뒷받침한다. MPO는 어깨 부위 및 인간 죽상동맥경화증 병변의 괴사 핵에서 발현되며, 활성 효소는 인간 병변의 부검 표본으로부터 단리된 바 있다 (문헌 [Daugherty, A. et al. (1994) J Clin Invest 94(1):437-44]). 지방 선조 (fatty streak)에 비해, 부식되고 파열된 인간 병변에서 증가된 수의 MPO 발현 대식세포가 확인됨으로써, 급성 관상동맥 증후군에서의 MPO의 특별한 역할을 암시한 바 있다 (문헌 [Sugiyama, S. et al. (2001) Am J Pathol 158(3):879-91]). 만성적 관상동맥 질환을 가지는 환자는 건강한 대조에 비해 더 높은 혈장 및 백혈구 MPO 농도를 가진다 (문헌 [Zhang, R. et al. (2001) Jama 286(17):2136-42]). 또한, 두 번의 대규모 추적 연구에서 MPO의 혈장 농도로서 미래의 관상동맥 사건 또는 혈관재건술(revascularisation)의 위험도를 예측하였다 (문헌 [Baldus, S. et al. (2003) Circulation 108(12):1440-5]; [Brennan, M. et al. (2003) N Engl J Med 349(17):1595-604]). 인간에서의 총 MPO 결핍은 2000-4000 개체 중 1 꼴의 유병률을 가진다. 이들 개체는 기본적으로 건강한 것으로 나타나나, 소수 경우의 심각한 칸디다(Candida) 감염이 보고되기도 하였다. 흥미롭게도, MPO 결핍 인간은 정상적인 MPO 농도를 가지는 대조에 비해 심혈관계 질환에 의한 영향을 덜 받았다 (문헌 [Kutter, D. et al. (2000) Acta Haematol 104(1)]). MPO 프로모터에서의 다형은 발현에 영향을 주어 고 및 저 MPO 발현 개체를 초래한다. 세 번의 서로 다른 연구에서, 고발현 유전형이 심혈관계 질환의 위험도 증가와 연관된 바 있다 (문헌 [Nikpoor, B. et al. (2001) Am Heart J 142(2):336-9]; [Makela, R., P. J. Karhunen, et al. (2003) Lab Invest 83(7):919-25]; [Asselbergs, F. W., et al. (2004) Am J Med 116(6):429-30]). 지난 10년간 축적된 데이터는 MPO의 전죽종형성 작용(proatherogenic action)에 지질단백질의 산화, 산화 질소의 소모를 통한 내피 기능장애의 유발 및 프로테아제의 활성화에 의한 죽상동맥경화증 병변의 불안정화가 포함 된다는 것을 나타낸다 (문헌 [Nicholls, S. J. and S. L. Hazen (2005) Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(6):1102-11]). 최근, 몇 가지 연구는 LDL 및 HDL 지질단백질의 니트로- 및 클로로티로신 변형에 초점을 맞춘 바 있다. 생체 내에서의 클로로티로신 변형은 오직 MPO에 의해 생성되는 차아염소산에 의해서만 생성될 수 있기 때문에, 이러한 변형은 MPO 활성의 고유 표식자로서 간주된다 (문헌 [Hazen, S. L. and J. W. Heinecke (1997) J Clin Invest 99(9):2075-81]). 생체 외에서 MPO에 노출된 LDL 입자는 응집됨으로써, 대식세포 탐식자 수용체(macrophage scavenger receptor)를 통한 흡수 촉진 및 포말 세포(foam cell) 형성을 초래한다 (문헌 [Hazel, L. J. and R. Stocker (1993) Biochem J 290(Pt 1):165-72]). HDL 콜레스테롤의 주 아포지질단백질인 apoA1의 클로로티로신 변형은 콜레스테롤 수용체 기능의 손상을 초래한다 (문헌 [Bergt, C., S. et al. (2004) Proc Natl Acad Sci U S A; Zheng, L. et al. (2004) J Clin Invest 114(4):529-41]). 이들 기작의 체계적인 연구는 MPO가 혈장에서 apoA1에 결합하여 함께 이동한다는 것을 밝혀내었다. 또한, MPO는 대식세포로부터의 콜레스테롤 유출시 대식세포 ABCA1 카세트 수송체와 물리적으로 상호작용하는 apoA1의 티로신 잔기를 특이적 표적으로 한다 (문헌 [Bergt, C. et al. (2004) J Biol Chem 279(9):7856-66]; [Shao, B. et al. (2005) J Biol Chem 280(7):5983-93]; [Zheng et al. (2005) J Biol Chem 280(1):38-47]). 따라서, MPO는 죽상동맥경화증 병변에서 이중의 악화 역할, 즉 LDL 입자의 응집을 통하여 지질 축적을 증가시키고, HDL 단백질 apoA1에 대한 공격을 통해 콜레스테롤 역수송을 감소시키는 역할을 하는 것으로 보인다.

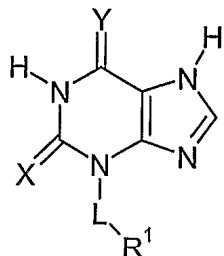
<16> 본 발명은 놀랍게도 효소 MPO의 억제제로서의 유용한 특성을 나타내는 신규 티오크산틴에 대해 개시한다. 또한, 본 발명의 신규 화합물은 공지의 티오크산틴과 비교하였을 때, 하기 중 어느 하나 또는 2 이상을 나타낸다: (i) TPO에 대한 향상된 선택성; (ii) MPO에 대한 예상 외로 높은 억제 활성; (iii) 향상된 뇌 투과성; (iv)

향상된 용해도 및/또는 (v) 향상된 반감기. 이와 같은 티오크산틴은 예컨대 WO 03/089430호 및 WO 05/037835호에 개시되어 있다.

### 발명의 상세한 설명

<17> 본 발명은 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화학식 I의 화합물에 관한 것으로서,

### 화학식 I



<18>

<19> 여기서,

<20> X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

<21> L은  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서  $(R^{12})_p$  및  $(CR^{13}R^{14})_r$ 은 각각 임의로 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고; 여기서 Q는 O,  $S(O)_n$ ,  $NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ ,  $C(O)NR^6$ , 또는 결합이며; 여기서  $R^{12}$ 는 C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에서 선택되고, 상기 C1 내지 6 알킬 또는 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 OH, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ , CN,  $NR^4R^5$ , 페녹시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, OH, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ , CN,  $NR^4R^5$ , C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며; 여기서 상기 페녹시 또는 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되며; 여기서 p는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고, r은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내며; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이고;

<22>  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO(n)R^9$ ,  $SO(n)NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

<23>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 C1 내지 6 알콕시 또는 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 C1 내지 6 알킬은 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH,  $C(O)NR^7R^8$  또는  $NR^7C(O)R^8$ 로 치

환되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되거나;

<24> 또는 기  $\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$  및  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 이 각각 독립적으로 O, S 및  $\text{NR}^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고, 상기 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$  또는  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 로 더 치환되며;

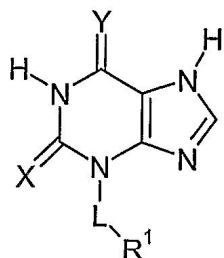
<25>  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^{11}$ 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내거나, 또는 기  $\text{NR}^7\text{R}^8$ 이 O, S 및  $\text{NR}^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고;

<26> n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내며;

<27> 단,  $\text{R}^1$ 에서 티에닐 또는 퓨릴은 배제되고; Q가 O,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$  또는  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$ 인 경우에는 p가 1 이상이다.

<28> 본 발명의 일 양태는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로서,

<29> <화학식 I>



<30>

<31> 여기서,

<32> X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

<33> L은  $(\text{R}^{12})_p\text{-Q-(CR}^{13}\text{R}^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서  $(\text{R}^{12})_p$  및  $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_r$ 은 각각 임의로 1 또는 2개의 이중 또는 삼중 결합을 함유하고; 여기서 Q는 O,  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $\text{NR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6$ , 또는 결합이며; 여기서  $\text{R}^{12}$ 는 C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시에서 선택되고, 상기 C1 내지 6 알킬 또는 상기 C1 내지 6 알콕시는 임의로 OH, 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CFH}_2$ , CN,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , 페녹시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 여기서  $\text{R}^{13}$  및  $\text{R}^{14}$ 는 독립적으로 수소, OH, 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CFH}_2$ , CN,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며, 상기 페녹시 또는 C1 내지 6 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되며; 여기서 p는 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고, r은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내며; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이고;

<34>  $\text{R}^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}(\text{n})\text{R}^9$ ,  $\text{SO}(\text{n})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 C1 내



지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

<35>  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 알콕시, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 C1 내지 6 알콕시 또는 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고; 상기 C1 내지 6 알킬은 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH,  $C(O)NR^7R^8$  또는  $NR^7C(O)R^8$ 로 치환되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되거나;

<36> 또는 기  $NR^2R^3$ ,  $NR^4R^5$  및  $NR^9R^{10}$ 이 각각 독립적으로 O, S 및  $NR^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고, 상기 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH,  $C(O)NR^7R^8$  또는  $NR^7C(O)R^8$ 로 더 치환되며;

<37>  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^{11}$ 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내거나, 또는 기  $NR^7R^8$ 이 O, S 및  $NR^{11}$ 에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내고;

<38> n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내며;

<39> 단,  $R^1$ 에서 티에닐 또는 퓨릴은 배제되고; Q가 O,  $S(O)_n$ ,  $NR^6$ ,  $NR^6C(O)$  또는  $C(O)NR^6$ 인 경우에는 p가 1 이상이다.

<40> 본 발명의 일 양태에 있어서, X는 S를 나타내며, Y는 O를 나타낸다.

<41> 본 발명의 다른 양태에 있어서, p는 1 또는 2이다.

<42> 본 발명의 일 양태에 있어서,  $R^{12}$ 는 OH, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CFH_2$ , CN,  $NR^4R^5$ , 페녹시 또는 아릴로 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서,  $R^{12}$ 는 C1 내지 6 알킬이다. 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 알킬은 OH, 할로젠,  $CF_3$ , 페녹시 또는 아릴로 치환된다. 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 알킬은 아릴 또는 페녹시로 치환된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 아릴은 페닐이다.

<43> 본 발명의 다른 양태에 있어서,  $R^{12}$ 는 C3 알킬, C2 알킬 또는 C1 알킬이다.

<44> 본 발명의 일 양태에 있어서, r은 0 또는 1이다.

<45> 본 발명의 일 양태에 있어서, Q는  $NR^6$  또는 결합이다. 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^6$ 는 수소 또는 C1 내지 6 알킬이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 알킬은 C1 내지 3 알킬이다.

<46> 본 발명의 일 양태에 있어서, Q는  $NR^6C(O)$ 이다. 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^6$ 는 수소이다.

<47> 본 발명의 일 양태에 있어서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, OH, 할로젠,  $CF_3$ , CN,  $NR^4R^5$ , C1 내지 6 알킬, 페녹시 및 C1 내지 6 알콕시에서 선택되며, 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다. 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소이다.

<48> 본 발명의 일 양태에 있어서, Q는 O이다.

<49> 본 발명의 일 양태에 있어서, L은 에틸, 메틸,  $-CH_2CH(CH_3)OCH_2-$ ,  $-CH_2CH(C_6H_5)-$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2-$ , 또는  $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)-$ 를 나타낸다.

<50> 본 발명의 일 양태에 있어서,  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화

고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시 또는 상기 페녹시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알킬은 임의로 C1 내지 7 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<51> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $\text{R}^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 단독이거나 또는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<52> 본 발명의 일 구현예에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유한다.

<53> 본 발명의 일 구현예에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 하나의 산소 원자를 함유한다.

<54> 본 발명의 일 구현예에 있어서, 임의로 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되며, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 3개의 질소 원자를 함유한다.

<55> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $\text{R}^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<56> 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 치환되지 않는다.

<57> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_{(n)}\text{R}^9$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내

지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<58> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<59> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 C1 내지 7 알킬 또는 할로젠에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다. 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 알킬은 C1 내지 4 알킬이다. 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 할로젠은 브롬, 불소 또는 염소이다.

<60> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 나프티리딘 및 이미다조[1,2-a]피리딘에서 선택된다.

<61> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<62> 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 치환되지 않는다.

<63> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<64> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<65> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<66> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지

7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 것, 및 N으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<67> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬에서 선택된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 알킬은 C1 내지 4 알킬이다.

<68> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서,  $R^9$ 은 아틸 또는 페녹시이며, 상기 아틸 또는 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬로 치환된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 아틸은 C1 내지 4 알킬로 치환된다.

<69> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, n은 2이다.

<70> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서,  $R^3$ 는 아틸 또는 페녹시이며, 상기 아틸 또는 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<71> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 아틸은 할로겐, C1 내지 4 알킬 또는 C1 내지 4 알콕시로 치환된다.

<72> 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 아틸은 페닐이다.

<73> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 하나 이상의 C1 내지 6 알킬로 치환된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 알킬은 C1 내지 4 알킬이다.

<74> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 하나 이상의 할로겐으로 치환된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 할로겐은 불소, 염소 또는 브롬이다.

<75> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 피라졸, 피라진, 옥사디아졸, 피리딘, 이속사졸, 피리미딘, 피롤, 이미다졸, 퓨라잔 및 트리아졸에서 선택된다.

<76> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서,  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리는 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 상기 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로겐,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아틸, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<77> 본 발명의 또다른 구현예에 있어서,  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내며; 여기서 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리는 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리와 융합되고, 여기서 상기 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로겐,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아틸, CN,  $C(O)NR^2R^3$ ,  $NR^2C(O)R^3$ ,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아틸로 치환되고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로겐 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<78> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 상기 고리 시스템은 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를



함유하는 5-원의 부분 포화 고리와 융합된다.

<79> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템은 치환되지 않는다.

<80> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시, 아릴,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 아릴이고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<81> 본 발명의 추가적인 다른 구현예에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템은 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 아릴이고; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<82> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템은 C1 내지 7 알킬로 치환된다. 본 발명의 다른 추가적인 구현예에 있어서, 상기 알킬은 C1 내지 4 알킬이다.

<83> 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 융합된 상기 고리 시스템은 하나 이상의 할로젠으로 치환된다. 본 발명의 추가적인 구현예에 있어서, 상기 할로젠은 불소 또는 염소이다.

<84> 본 발명의 일 양태에 있어서,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^9$ 은 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.

<85> 본 발명의 일 양태는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로서,

<86> 여기서,

<87> X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

<88> L은  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서 Q는 O,  $NR^6$  또는  $NR^6C(O)$ 이고; 여기서  $R^{12}$ 는 아릴로 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬이며;  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소이고; 여기서 p는 1이며, r은 0 또는 1이고; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이며;

<89>  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내고; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합되며, 여기서 단독이거나 또는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 아릴, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

<90>  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^9$ 은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;

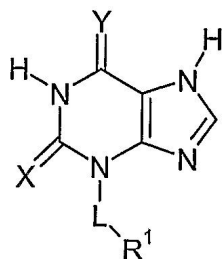
<91> n은 정수 2를 나타낸다.

<92> 본 발명의 일 구현예는 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것으로서,

<93> 여기서,

- <94> X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;
- <95> L은  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내며; 여기서 Q는 O,  $NR^6$  또는  $NR^6C(O)$ 이고; 여기서  $R^{12}$ 는 아릴로 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬이며;  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 수소이고; 여기서 p는 1이며, r은 0 또는 1이고; 여기서  $1 \leq p+r \leq 7$ 이며;
- <96>  $R^1$ 은 N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타내고; 여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합되며, 여기서 단독이거나 또는 하나의 5- 또는 6-원 부분 포화 고리와 융합된 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 임의로 할로젠,  $CF_3$ ,  $SO(n)R^9$ ,  $(CH_2)_nR^3$ ,  $NR^4R^5$ , C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, 아릴, 페녹시,  $C(O)R^3$ , C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 고리, 및 N, S 또는 O에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 상기 C1 내지 7 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시 또는 아릴로 치환되며; 여기서 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;
- <97>  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^9$ 은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬, 아릴 및 페녹시에서 선택되며; 상기 아릴 또는 상기 페녹시는 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환되고;
- <98> n은 정수 2를 나타낸다.
- <99> 본 발명의 일 구현예에 있어서, X는 S를 나타내며, Y는 O를 나타낸다.
- <100> 본 발명의 일 구현예에 있어서, L은 에틸, 메틸,  $-CH_2CH(CH_3)OCH_2-$ ,  $-CH_2CH(6H_5)-$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2-$ , 또는  $-CH_2CH(CH_3)NHC(O)-$ 를 나타낸다.
- <101> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^3$ 는 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 임의로 치환된 아릴이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 아릴은 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.
- <102> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^3$ 는 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 임의로 치환된 페녹시이다. 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 페녹시는 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.
- <103> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬에서 선택된다.
- <104> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^9$ 은 아릴 또는 페녹시이며, 상기 페녹시 또는 아릴은 임의로 C1 내지 6 알킬, 할로젠 또는 C1 내지 6 알콕시로 치환된다.
- <105> 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 아릴은 페닐이다.
- <106> 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 C1 내지 7 알킬은 메틸, 에틸, C3 알킬 또는 C4 알킬이다.
- <107> 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 C1 내지 7 알콕시는 C1 내지 4 알콕시이다.
- <108> 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 치환체 중 적어도 하나는 할로젠이다.
- <109> 본 발명의 일 구현예에 있어서,  $R^1$ 은 치환되지 않는다.
- <110> 본 발명의 일 양태에 있어서,  $R^1$ 은 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 나프티리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘, 피라졸, 피라진, 옥사디아졸, 피리딘, 이속사졸, 피리미딘, 피롤, 이미다졸, 퓨라잔 및 트리아졸에서 선택된다.
- <111> 본 발명에 따라, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화학식 I 화합물이 또한 제공되며,

<112> <화학식 I>



<113>

<114> 여기서,

<115> X 및 Y 중 적어도 하나는 S를 나타내며, 다른 하나는 O 또는 S를 나타내고;

<116> L은 C1 내지 7 알킬렌을 나타내며, 상기 알킬렌은 임의로 O, S(O)<sub>n</sub> 및 NR<sup>6</sup>에서 선택되는 헤테로원자를 포함하고, 상기 알킬렌은 임의로 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하며, 상기 알킬렌은 임의로 OH, 할로젠, CN 및 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C1 내지 6 알킬 및 C1 내지 6 알콕시에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고, 상기 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하며;

<117> R<sup>1</sup>은 N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 임의로 C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합될 수 있으며, 상기 고리 시스템 (단독의 상기 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리, 또는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리)은 임의로 할로젠, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, SO<sub>(n)</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>(n)</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, CN, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup> 및 COR<sup>3</sup>에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환되며, 상기 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고, 상기 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 더 치환되며, 상기 알킬 또는 알콕시는 임의로 산소에 인접하여, 또는 알킬의 임의의 위치에 카르보닐을 포함하고;

<118> R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각 경우에 독립적으로 수소, C1 내지 6 알킬 또는 C1 내지 6 알콕시를 나타내며, 상기 알콕시는 임의로 산소에 인접한 카르보닐을 포함하고, 상기 알킬은 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및 NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>로 더 치환되거나;

<119> 또는 기 NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> 및 NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>이 각각 독립적으로 O, S 및 NR<sup>11</sup>에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내며, 상기 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알콕시, CHO, C2 내지 6 알카노일, OH, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및 NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>로 더 치환되고;

<120> R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내거나, 또는 기 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이 O, S 및 NR<sup>11</sup>에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리를 나타내며;

<121> n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내고;

<122> 단, 티에닐 또는 퓨릴을 나타내는 R<sup>1</sup>은 제외된다.

<123> 본 발명의 일 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 X는 S를 나타내고, Y는 O를 나타낸다.

<124> 본 발명의 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 L은 C1 내지 7 알킬렌을 나타낸다.

<125> 본 발명의 또다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 L은 C1 내지 3 알킬렌을 나타낸다.

<126> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 L은 C1 알킬렌 (메틸렌)을 나타낸다.

<127> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 L은 C2 알킬렌 (에틸렌)을 나타낸다.

다.

- <128> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서  $R^1$ 은 N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 임의로 C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합될 수 있으며, 상기 고리 시스템 (단독의 상기 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리, 또는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리)은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, CN,  $CONR^2R^3$ ,  $NR^2COR^3$  및  $COR^3$ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환된다.
- <129> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서  $R^1$ 은 N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합되며, 상기 고리 시스템 (5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리)은 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, CN,  $CONR^2R^3$ ,  $NR^2COR^3$  및  $COR^3$ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되고; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환되며, 상기 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 더 치환된다.
- <130> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 할로젠으로 치환된다.
- <131> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 상기 할로젠은 Cl 및 F에서 선택된다.
- <132> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 치환되지 않는다.
- <133> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리와 융합된 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 인돌릴 및 벤즈이미다졸릴에서 선택된다.
- <134> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서  $R^1$ 은 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 방향족 고리는 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, CN,  $CONR^2R^3$ ,  $NR^2COR^3$  및  $COR^3$ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환되고, 상기 알킬은 임의로 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시로 더 치환된다.
- <135> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서  $R^1$ 은 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 방향족 고리는 임의로 할로젠, C1 내지 6 알킬 및 C1 내지 6 알콕시에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환된다.
- <136> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서  $R^1$ 은 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리를 나타내고, 상기 방향족 고리는 임의로 할로젠,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $SO_{(n)}R^9$ ,  $SO_{(n)}NR^9R^{10}$ , OH, C1 내지 7 알킬, C1 내지 7 알콕시, CN,  $CONR^2R^3$ ,  $NR^2COR^3$  및  $COR^3$ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되며; 상기 알콕시는 임의로 C1 내지 6 알콕시로 더 치환된다.
- <137> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 상기 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리는 할로젠 및 C1 내지 7 알킬에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된다.

- <138> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 상기 헤테로방향족 고리는 피리딘 및 이미다졸릴에서 선택된다.
- <139> 본 발명의 추가적인 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물이 제공되며, 여기서 상기 헤테로방향족 고리는 할로젠 및 C1 내지 7 알킬로 치환된 이미다졸릴이다.
- <140> 본 발명은 또한, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물로서의 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 하기에서 선택된다:
- <141> 3-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <142> 3-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <143> 3-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <144> 3-([3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <145> 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <146> 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <147> 3-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <148> 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <149> 3-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <150> 3-[(5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온; 및
- <151> 3-[(4-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온.
- <152> 또한, 본 발명은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 염의 용매화물에 관한 것이기도 하며, 상기 화합물은 하기에서 선택된다:
- <153> 3-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <154> 3-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <155> 3-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <156> 3-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <157> 3-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <158> 3-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <159> 3-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <160> 3-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <161> 3-[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <162> 3-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <163> 3-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <164> 3-(2-페닐-2-피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <165> 3-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <166> 3-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <167> 3-{2-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <168> 3-(2-{[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노}에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <169> 3-{2-[메틸(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <170> 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트이트;



- <171> 3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <172> 3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <173> 3-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <174> 3-(2-{[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <175> 3-[2-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <176> 3-(2-{[(4,6-디클로로피리미딘-5-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <177> 3-[2-({[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <178> 3-{2-[(퀴놀린-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <179> 3-{2-[(퀴놀린-3-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <180> 3-(2-{[(1-tert-부틸-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <181> 3-[2-({[1-(1,1-디옥시도테트라히드로-3-티에닐)-3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <182> 3-{2-[(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <183> 3-[2-({[1-(페닐술포닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <184> 3-{2-[(1-{1-[(4-메틸페닐)술포닐]-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트;
- <185> 3-(2-{[(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <186> 3-[2-({[1-(4-sec-부틸페닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <187> 3-[2-({[1-(3-메톡시페닐)-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <188> 3-[2-({[2,5-디메틸-1-(1,3-티아졸-2-일)-1H-피롤-3-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <189> 3-[2-({[4-(3-클로로벤조일)-1-메틸-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <190> 3-{2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <191> 3-(2-{[(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <192> 3-(2-{[(4-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <193> 3-(2-{[(1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <194> 2-티옥소-3-{2-[(1H-1,2,3-트리아졸-5-일메틸)아미노]프로필}-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <195> 3-[2-({[1-(벤질옥시)-1H-이미다졸-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <196> 3-(2-{[(6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <197> 3-{2-[(1-[2-(2-메톡시페녹시)에틸]-1H-피롤-2-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온;
- <198> N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]피리딘-2-카르복사미드;
- <199> N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]니코틴아미드;

- <200> *N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)-에틸]이소니코틴아미드;
- <201> *N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)에틸]-1,8-나프티리딘-2-카르복스아미드;
- <202> *N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)에틸]퀴놀린-2-카르복스아미드;
- <203> *N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)에틸]피리미딘-2-카르복스아미드; 및
- <204> *N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복스아미드 트리플루오로아세테이트.
- <205> 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 호변이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 영역 내에 포함된다. 다양한 광학 이성질체들은 통상적인 기술, 예컨대 분별 결정화 또는 HPLC를 사용한 화합물 라세미 혼합물의 분리에 의해 분리될 수 있다. 다르게는, 광학적으로 활성인 출발 물질을 사용하여 다양한 광학 이성질체들이 직접 제조될 수 있다.
- <206> 본 발명은 염 형태의 화학식 I 화합물을 포함한다. 적합한 염에는 유기 또는 무기 산, 또는 유기 또는 무기 염기로 형성된 것들이 포함된다. 이러한 염들은 보통 약학적으로 허용가능할 것이나, 약학적으로 허용가능하지 않은 산 또는 염기의 염이 문제 화합물의 제조 및 정제에 유용할 수도 있다. 따라서, 산 부가염에는 그중에서도 염산 또는 트리플루오로아세트산으로부터 형성되는 것들이 포함된다. 염기 부가염에는 양이온이 특히 나트륨 또는 칼륨인 것들이 포함된다.
- <207> 필요에 따라, 생성되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 또다른 염이 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있거나; 또는 생성되는 화학식 I의 화합물을 다른 화학식 I의 화합물로 전환할 수 있으며; 원한다면, 생성되는 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환할 수 있다.
- <208> 본 발명의 화합물 및 그의 중간생성물은 그의 반응 혼합물로부터 분리될 수 있으며, 필요에 따라 표준의 기술을 사용하여 더 정제될 수 있다.
- <209> 중간생성 화합물은 거울상이성질체 형태로 존재할 수도 있으며, 정제된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 혼합물로서 사용될 수 있다.
- <210> 중간생성 화합물은 또한, 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 정제된 호변이성질체 또는 혼합물로서 사용될 수 있다.
- <211> 다르게 표시되지 않는 한, 여기에서 언급되는 "C1 내지 6 알킬렌" 또는 "C1 내지 6 알킬"이라는 용어는 1 내지 6 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 사슬의 알킬 기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 메틸, 에틸, 1-프로필, 1-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸 및 헥실이 포함된다. "C1 내지 7 알킬렌" 또는 "C1 내지 7 알킬"도 유사하게 해석되어야 한다.
- <212> 다르게 표시되지 않는 한, 여기에서 언급되는 "C1 내지 6 알콕시"라는 용어는 1 내지 6 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 사슬의 알콕시 기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시, tert-부톡시 및 펜톡시가 포함된다. "C1 내지 7 알콕시"라는 용어도 유사하게 해석되어야 한다.
- <213> 다르게 표시되지 않는 한, 여기에서 언급되는 "C2 내지 6 알카노일"이라는 용어는 카르보닐 기를 포함하는 2 내지 6 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 사슬의 알킬 기를 나타낸다. 이러한 기의 예에는 아세틸, 프로피오닐 및 피발로일이 포함된다.
- <214> 다르게 표시되지 않는 한, 여기에서 언급되는 "할로젠"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.
- <215> 여기에서 사용되는 "N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템"은 질소, 산소 또는 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자, 그러나 4를 초과하지 않는 헤테로원자를 함유하는 고리 시스템을 말한다. 이러한 고리 시스템의 비제한적인 예는 피롤, 옥사졸, 이소자졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘 및 피리다진, 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸 및 퀴놀린, 나프티리딘 및 이미다조[1,2-a]피리딘이다.
- <216> 여기에서 사용되는 "C, N, O 및 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화 또는 부분포화 고리(들)"이라는 용어는 5 내지 6 원자를 함유하며, 그중 1 내지 4개의 고리 원자가 다르게 특정되지 않는 한 탄소 또는 질소와 결합되어 있을 수 있는 질소, 황 또는 산소에서 선택되는 고리를 말하는 것으로서; 다르게 언급되지 않는 한, 여기서 고리 황 원자는 임의로 산화되어 S-산화물(들)을 형성한다. 이러한 고리의 비제한적

인 예는 테트라히드로푸란, 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로피리딘, 모르폴린, 피페라진, 티오아졸리딘, 디히드로티아졸리딘, 피롤리딘온 및 피페리딘온 그리고 1,1-디옥시도테트라히드로티오펜이다.

- <217> "N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리"의 예에는 피롤, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘 및 피리다진이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <218> "C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리"의 예에는 싸클로펜탄, 싸클로헥산, 싸클로헥센, 싸클로펜탄온, 테트라히드로푸란, 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로피리딘, 모르폴린, 피페라진, 피롤리딘온 및 피페리딘온이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <219> "C, N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리"와 융합되었을 때의 "N, O 또는 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리"의 예에는 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸 및 퀴놀린이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <220> "질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템 (여기서 상기 모노- 또는 비시클릭 헤테로방향족 고리 시스템은 탄소, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 원자를 함유하는 1개 또는 2개의 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 포화 고리(들)와 융합됨)"의 예에는 인돌, 이소인돌, 벤즈이미다졸 및 퀴놀린, 나프티리딘, 이미다조[1,2-a]피리딘이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <221> L이  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내는 것으로 규정되는 L의 정의에서, 상기  $(R^{12})_p$ 는 화학식 I에 나타난 바와 같이 N에 결합되며, 상기  $(CR^{13}R^{14})_r$ 은 R<sup>1</sup>에 결합된다.
- <222> L의 정의에서, L이 "C1 내지 7 알킬렌 (상기 알킬렌은 임의로 0, S(O)<sub>n</sub> 및 NR<sup>6</sup>에서 선택되는 헤테로원자를 포함하며, 상기 알킬렌은 임의로 1개 또는 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함함)"을 나타내는 것으로 규정된 것은 2개의 자유 원자가를 가지며 임의의 2개의 단일 결합된 탄소 원자들이 임의로 0, S 또는 NR<sup>6</sup>에 결합된 포화 탄소 원자에 의해 분리되어 있는, 1 내지 7 탄소 원자의 포화 또는 불포화인 선형 또는 분지형 사슬 배열을 포괄하고자 하는 것이다. 따라서 상기 정의에는 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 헥실렌, 에틸에틸렌,  $-CH_2=CH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)=CH_2-$ ,  $-CH_2=CH_2-CH_2O-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2S-$  및  $-CH_2CH_2NR^6-$ 가 포함된다.
- <223> O, S 및 NR<sup>11</sup>에서 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 내지 7-원의 포화 아자시클릭 고리의 예에는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페라진, 모르폴린 및 티오모르폴린이 포함된다.
- <224> 본 발명의 추가적인 양태는 화학식 I 신규 화합물의 약제로서의 용도이다.
- <225> 본 발명의 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 용도이다.
- <226> 본 발명의 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 신경염증성 장애, 심장-및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 및 말초 동맥 질환, 심부전 및 호흡기 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다.
- <227> 본 발명의 다른 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다. 치료에는 질환의 진행을 느리게 하는 것이 포함될 수 있다.
- <228> 본 발명의 또다른 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다. 치료에는 질환의 진행을 느리게 하는 것이 포함될 수 있다.
- <229> 본 발명의 또다른 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 새로운 죽상동맥경화증 병변 또는 플라크의 형성을 방지 및/또는 감소시킴으로써, 및/또는 기존 병변 및 플라크의 진행을 방지하



거나 느리게 함으로써 죽상동맥경화증을 치료 또는 예방하기 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다.

- <230> 본 발명의 또다른 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 플라크의 조성을 변화시켜 플라크 파열 및 죽상혈전성 사건의 위험도를 감소시킴으로써 죽상동맥경화증을 치료 또는 예방하기 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다.
- <231> 본 발명의 또다른 추가적인 양태는 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의, 호흡기 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제 제조에서의 용도를 제공한다. 치료에는 질환의 진행을 느리게 하는 것이 포함될 수 있다.
- <232> 본 발명에 따라, 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에게 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태를 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법이 또한 제공된다.
- <233> 또한, 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에서, 신경염증성 장애, 심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 또는 말초 동맥 질환, 또는 심부전 또는 호흡기 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)을 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법도 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- <234> 또한, 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에서, 다발성 경화증을 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법도 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- <235> 또한, 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에서, 파킨슨병을 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법도 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- <236> 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에서, 새로운 죽상동맥경화증 병변 또는 플라크의 형성을 방지 및/또는 감소시킴으로써, 및/또는 기존 병변 및 플라크의 진행을 방지하거나 느리게 함으로써 죽상동맥경화증을 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법 또한 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- <237> 해당 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그러한 위험이 있는 사람에서, 플라크 파열 및 죽상혈전성 사건의 위험도가 감소되도록 플라크의 조성을 변화시킴으로써 죽상동맥경화증을 치료하거나 그의 위험도를 감소시키는 방법 또한 제공되며, 여기서 상기 방법은 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람에게 투여하는 것을 포함한다.
- <238> 다른 양태에서, 본 발명은 효소 MPO를 억제하는 것이 유익한 질환 또는 상태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로서, 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- <239> 추가적인 양태에서, 본 발명은 신경염증성 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로서, 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- <240> 추가적인 양태에서, 본 발명은 다발성 경화증, 심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 및 말초 동맥 질환, 및 심부전 및 호흡기 장애, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로서, 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- <241> 또다른 양태에서, 본 발명은 새로운 죽상동맥경화증 병변 및/또는 플라크의 형성을 방지 및 감소시키는 것 및/또는 기존 병변 및 플라크의 진행을 방지하거나 느리게 하는 것에 의한 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로서, 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 제제를 제공한다.
- <242> 또다른 양태에서, 본 발명은 플라크 파열 및 죽상혈전성 사건의 위험도가 감소되도록 플라크의 조성을 변화시키는 것에 의한 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로서, 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 치료 유효량의 화학식 I 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하

는 약학적 제제를 제공한다.

<243> 본 발명은 추가적으로 하기의 치료를 위한 요법에 관한 것이다:

<244> 비제한적으로 알츠하이머병 (AD), 치매, 정신분열증의 인지 결핍 (CDS), 경미한 인지 손상 (MCI), 연령-관련 기억 손상 (AAMI), 연령-관련 인지 저하 (ARCD), 비치매 인지 손상 (CIND), 다발성 경화증, 파킨슨병 (PD), 뇌염 후 파킨슨증후군, 헌팅턴병, 근위축성 측방 경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 다발성 신경계 위축증 (MSA), 피질기저핵 퇴행, 진행성 핵상 부전마비, 길랑-바레 증후군 (GBS), 및 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP)을 포함하는 신경퇴행성 장애(들). 치매에는 다운 증후군, 혈관성 치매, 레비 소체 치매, HIV 치매, 전측두엽 치매 파킨슨 유형 (FTDP), 픽병, 니이만-픽병, 외상성 뇌 손상 (TBI), 권투선수 치매, 크루츠펠트-야콥 병 및 프리온 질환이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<245> 본 발명은 추가적으로 하기의 치료를 위한 요법에 관한 것이다:

<246> 비제한적으로 다발성 경화증 (MS), 파킨슨병, 다발성 신경계 위축증 (MSA), 피질기저핵 퇴행, 진행성 핵상 부전마비, 길랑-바레 증후군 (GBS), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP)을 포함하는 신경염증성 장애(들). 다발성 경화증 (MS)에는 재발 완화형 다발성 경화증 (RRMS), 속발 진행성 다발성 경화증 (SPMS), 및 원발 진행성 다발성 경화증 (PPMS)이 포함된다.

<247> 본 발명은 추가적으로 하기의 치료를 위한 요법에 관한 것이다:

<248> 비제한적으로

<249> a) 비제한적으로 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 혈관성 치매, 파킨슨병 (PD), 뇌염 후 파킨슨증후군, 레비 소체 치매, HIV 치매, 헌팅턴병, 근위축성 측방 경화증 (ALS), 운동 뉴런 질환 (MND), 전측두엽 치매 파킨슨 유형 (FTDP), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병, 니이만-픽병, 피질기저핵 퇴행, 외상성 뇌 손상 (TBI), 권투선수 치매, 크루츠펠트-야콥병 및 프리온 질환을 포함하는 치매;

<250> b) 정신분열증의 인지 결핍 (CDS);

<251> c) 경미한 인지 손상 (MCI);

<252> d) 연령-관련 기억 손상 (AAMI);

<253> e) 연령-관련 인지 저하 (ARCD);

<254> f) 비치매 인지 손상 (CIND)

<255> 를 포함하는 인지 장애(들).

<256> 본 발명은 추가적으로 하기의 치료를 위한 요법에 관한 것이다:

<257> 비제한적으로 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다활동 장애 (ADHD) 및 정동 장애를 포함하는 주의력-결핍 및 과다 행동 장애(들).

<258> 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 하기 질환 및 이상의 치료에 관한 것이다:

<259> 기도: 하기를 포함하는 기도의 폐쇄성 질환: 간헐성 및 지속성 모두의, 그리고 모든 중증도의 기관지성, 알러지성, 내인성, 외인성, 운동-유발형, 약물-유발형 (아스피린 및 NSAID-유발형 포함) 및 먼지-유발형 천식을 포함하는 천식, 및 기도 과-반응성의 기타 원인들; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 감염성 및 호산구성 기관지염을 포함하는 기관지염; 폐기종; 기관지확장증; 낭성 섬유증; 사르코이드증; 농부폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 잠재 섬유성 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 항종양제 요법을 어렵게 하는 섬유증, 및 결핵과 아스페르길루스증 및 기타 진균 감염을 포함한 만성 감염을 포함하는 폐 섬유증; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관계의 혈관염성 및 혈전증성 장애, 및 폐 고혈압; 기도의 염증성 및 분비성 이상과 관련된 만성 기침의 진해제 활성 포함 치료, 및 의인성 기침; 약물성 비염을 포함하는 급성 및 만성 비염, 및 혈관운동성 비염; 신경성 비염 (건초열)을 포함하는 다년성 및 계절성의 알러지성 비염; 비염종; 감기를 포함하는 급성 바이러스성 감염, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 및 아데노바이러스로 인한 감염;

<260> 골관절: 원발성 및 예컨대 선천성 엉덩이뼈 형성이상에 속발성인 것 모두의, 골관절염/뼈관절염과 관련이 있거나 이를 포함하는 관절염; 자궁목 및 허리 형성이상, 및 요통 및 경부통; 류마티스 관절염 및 스틸병; 강직성 척추염, 건선성 관절염, 반응성 관절염 및 미분화 척추관절병증을 포함하는 혈청반응음성 척추관절병증; 폐혈성

관절염 및 기타 감염-관련 관절병증, 및 포트병 및 폰셋 증후군을 포함하는, 결핵과 같은 골 장애; 요산 통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환, 및 칼슘 인회석 관련 힘줄, 윤활낭 및 윤활막 염증을 포함하는 급성 및 만성 결정-유발 윤활막염; 베체트병; 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군; 전신성 경화증 및 제한적 공피증; 전신 홍반 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화 결합 조직 질환; 피부근육염 및 다발근육염을 포함하는 염증성 근육병증; 류마티스성 다발근육통; 모든 관절에 분포하는 특발 염증성 관절염증을 포함하는 연소성 관절염 및 관련 증후군, 및 류마티스열 및 그의 전신선 합병증; 거세포 동맥염, 다카야수 동맥염, 초그-스트라우스 증후군, 결절성 다발동맥염, 현미경적 다발동맥염을 포함하는 혈관염증, 및 바이러스 감염, 과민 반응, 한랭글로불린 및 파라단백질과 관련된 혈관염증; 요통; 가족성 지중해열, 머클-웰스 증후군, 및 가족성 아일랜드인열, 키쿠치병; 약물-유발 관절통, 건염증, 및 근육병증.

<261> 본 발명은 추가적으로 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물 또는 제제가 심장- 및 뇌혈관 죽상동맥경화 장애 및 말초 동맥 질환 중 어느 하나의 치료를 위한 요법 및/또는 제제와 동시에 또는 순차적으로 투여되는 조합 요법에 관한 것이다.

<262> 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하기의 군들 중 하나 이상으로부터의 화합물과 공동으로 투여될 수 있다:

<263> 1) 항-염증제, 예를 들어

<264> a) NSAID (예컨대 아세틸살리실산, 이부프로펜, 나프록센, 플루르비프로펜, 디클로페낙, 인도메타신);

<265> b) 류코트리엔 합성 억제제 (5-LO 억제제, 예컨대 AZD4407, 질레우톤, 리코펠론, CJ13610, CJ13454; FLAP 억제제, 예컨대 BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; LTA4 히드롤라제 억제제, 예컨대 SC56938, SC57461A);

<266> c) 류코트리엔 수용체 길항제 (예컨대 CP195543, 아멜루번트, LY293111, 아콜레이트, MK571);

<267> 2) 항-고혈압제, 예를 들어

<268> a) 베타-차단제 (예컨대 메토프롤롤, 아테놀롤, 소탈롤);

<269> b) 안지오텐신 전환 효소 억제제 (예컨대 캅토프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 에날라프릴);

<270> c) 칼슘 채널 차단제 (예컨대 베라파밀, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 암로디핀);

<271> d) 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예컨대 이르베사르탄, 칸데사르탄, 텔레미사르탄, 로사르탄);

<272> 3) 항-응고제, 예를 들어

<273> a) 트롬빈 억제제 (예컨대 지멜라가트란), 헤파린, 인자 Xa 억제제;

<274> b) 혈소판 응집 억제제 (예컨대 클로피드로그렐, 티클로피딘, 프라수겔, AZ4160);

<275> 4) 지질 대사 조정자, 예를 들어

<276> a) PPAR 작용제와 같은 인슐린 민감화제 (예컨대 피오글리타존, 로시글리타존, 갈리다, 뮤라글리타자르, 게렘로질, 페노피브레이트);

<277> b) HMG-CoA 리덕타제 억제제, 스타틴 (예컨대 심바스타틴, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴);

<278> c) 콜레스테롤 흡수 억제제 (예컨대 에제티미브);

<279> d) IBAT 억제제 (예컨대 AZD-7806);

<280> e) LXR 작용제 (예컨대 GW-683965A, T-0901317);

<281> f) FXR 수용체 조정자;

<282> g) 포스포리파제 억제제;

<283> 5) 항-협심증제, 예를 들어 질산염 및 아질산염;

<284> 6) 산화성 스트레스 조정자, 예를 들어 항-산화제 (예컨대 프로부콜, AG1067).

<285> 제조 방법

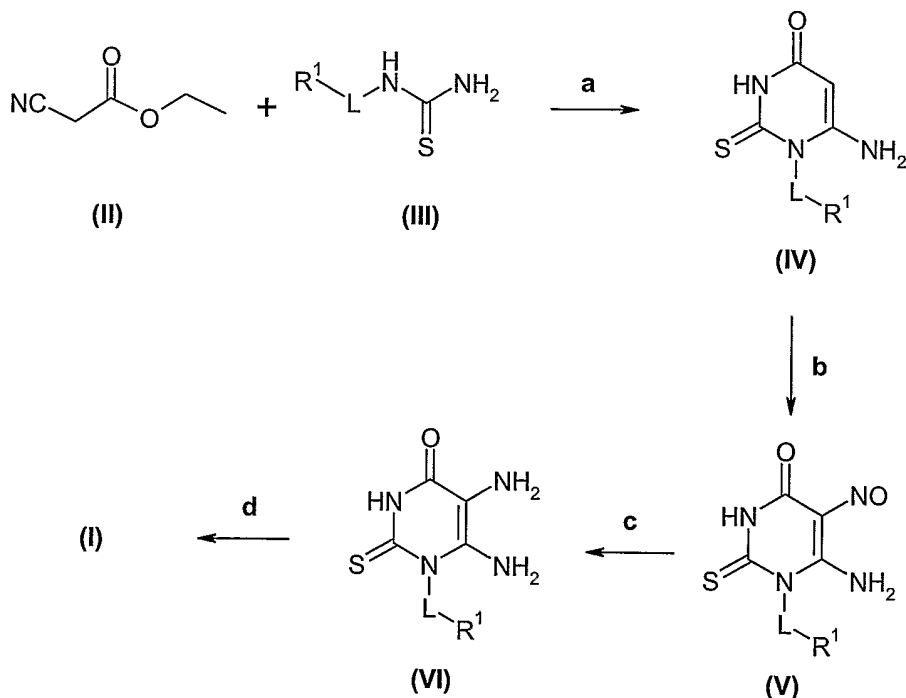
<286> 본 발명에 따라, 다르게 언급되지 않는 한  $R^1$ , L, X 및 Y가 화학식 I에서와 같이 규정되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체의 제조 방법을 추가적으로 제공한다.

<287> 이러한 방법에 관한 하기의 설명에 있어서, 경우에 따라, 유기 합성 업계의 숙련자라면 쉽게 이해할 수 있을 방식으로 적합한 보호 기가 다양한 반응물 및 중간생성물에 첨가되고, 이후 그로부터 제거될 것이라는 것이 이해되어야 한다. 그러한 보호 기를 사용하는 통상적인 절차는 물론 적합한 보호 기의 예가 예컨대 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)]에 기술되어 있다. 최종 생성물로 향한 합성 경로 상의 소정 중간생성물 또는 최종 생성물에 대하여 화학적 조작에 의한 기 또는 치환체의 다른 기 또는 치환체로의 변형이 수행될 수 있으며, 여기서 가능한 변형 유형은 그 단계에서 분자가 가지고 있는 다른 관능기의 변형에 사용되는 조건 또는 반응물에 대한 고유의 불화합성에 의해서만 제한된다는 것 역시 이해되어야 한다. 이러한 고유의 불화합성, 및 적절한 변형 및 합성 단계를 적합한 순서로 수행함으로써 이를 회피하는 방법은 유기 합성 업계의 숙련자에게 쉽게 이해될 것이다. 변형의 예가 하기에 주어지는 바, 변형이 예시된 일반 기 또는 치환체로만 기술되는 변형이 제한되는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 기타 적합한 변형에 대한 참조사항 및 상세한 설명이 문헌 ["Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)]에 제시되어 있다. 기타 적합한 반응들의 참조사항 및 상세한 설명은 유기 화학 교본, 예컨대 문헌 ["Advanced Organic Chemistry", March 4th ed. McGraw Hill (1992)] 또는 문헌 ["Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)]에 기술되어 있다. 중간생성물 및 최종 생성물의 정제를 위한 기술에는 예컨대 컬럼 또는 회전 플레이트 상에서의 순상 및 역상 크로마토그래피, 재결정화, 증류 및 액체-액체 또는 고체-액체 추출이 포함되는 바, 이들은 업계 숙련자에게 쉽게 이해될 것이다. 치환체 및 기의 정의는 다르게 규정되는 경우를 제외하고는 화학식 I에서와 같다. "실온" 및 "주변 온도"라는 용어는 다르게 특정되지 않는 한 16 내지 25 °C 사이의 온도를 의미하게 된다. 다르게 설명되지 않는 한, "환류"라는 용어는 사용되는 용매와 관련하여 해당 용매의 비점, 또는 그보다 약간 높은 온도를 사용하는 것을 의미하게 된다. 반응 혼합물의 가열에 마이크로로파가 사용될 수 있다는 것이 양해된다. "플래시 크로마토그래피" 또는 "플래시 컬럼 크로마토그래피"라는 용어는 이동상으로서 유기 용매 또는 그의 혼합물을 사용하는 실리카 상에서의 정제 크로마토그래피를 의미하게 된다.

<288> 최종 생성물의 제조

<289> 1.  $R^1$  및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되고, X는 S이며, Y는 O인 화학식 I 화합물의 제조 방법을 반응식 1에 나타내었다:

반응식 1



<290>

<291>

화학식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물은 화학식 I 화합물의 제조에 유용한 중간생성물이다 (여기서, R<sup>1</sup> 및 L은 화학식 I에서 같이 규정됨). 화학식 II 내지 (VI)의 화합물은 모두 시중에서 구입가능하거나, 또는 시중에서 구입가능한 것으로부터 또는 문헌에 기술되어 있는 화합물에서 제조될 수 있다 (문헌 [Traube W., *J. Lieb. Ann.* 1904, 331, 64]; [Ouwkerk et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 14, 2356]).

<292>

a) R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서 같이 규정되는 화학식 III의 티오우레아와의 에틸 시아노아세테이트 (II)의 반응. 본 과정에서는, 에틸 시아노아세테이트 (II) 및 적절한 티오우레아 (III)를 에탄올과 같은 적합한 알콜에 용해 또는 현탁시키고, 나트륨 에톡시드와 같은 알콕시드를 첨가한다. 온도는 통상적으로 70 °C로부터 반응 혼합물의 환류 온도까지이다.

<293>

b) 산성 용액 중에서의, R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서 같이 규정되는 화학식 IV의 티오우라실의 아질산 나트륨과의 반응. 본 과정에서는, 화학식 IV의 티오우라실을 아세트산 (수용액 중 10 내지 100 %) 또는 염산 (1 N 수용액)과 같은 용매에 현탁시키고, 0 °C 내지 85 °C 사이의 적합한 온도에서 10 내지 20분 동안 교반한 후, 물에 용해시킨 아질산 나트륨을 첨가한다.

<294>

c) R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서 같이 규정되는 화학식 V의 니트로소 화합물의 환원. 본 과정에서, 니트로소 화합물 (V)의 환원은 나트륨 디티오나이트와 같은 적합한 환원제를 사용하여, 물, 암모니아 용액 또는 수산화 나트륨 (수중 1 N 수용액)과 같은 적합한 용매 혼합물 중에서, 실온 내지 75 °C 사이의 온도 범위로 30분 내지 24시간 동안 수행될 수 있다. 다르게는, 단계 b에서 사용되는 조건에 나트륨 디티오나이트가 직접 첨가될 수도 있다.

<295>

d) R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서 같이 규정되는 화학식 VI 디아민의 i) 포름산, ii) 포름아미딘 아세테이트 또는 iii) 트리알킬오르쏘에스테르와의 반응을 하기한다:

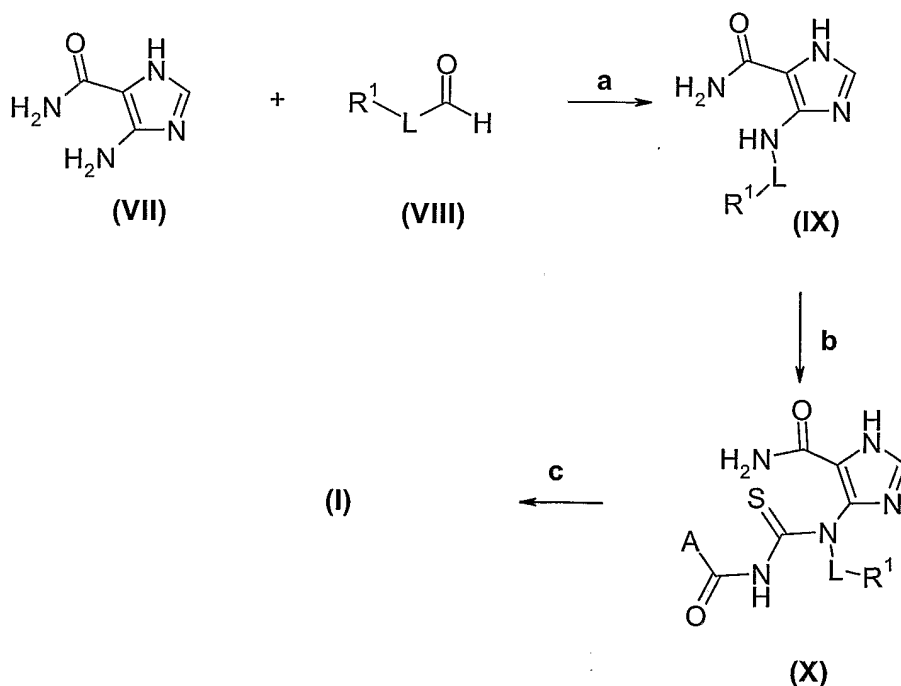
<296>

(i) 화학식 VI의 디아민을 주변 온도 내지 반응 혼합물의 환류 온도 사이의 적합한 온도에서 포름산 (98 %)으로 처리한다. 본 과정을 적합한 기간의 시간 동안, 통상적으로는 20 내지 30분 사이 동안 계속한다. 포름산을 제거한 후, 적합한 수성 염기, 예컨대 10 % 수산화 나트륨 수용액으로 처리한 다음, 화학식 I의 화합물을 산출한다. 염기를 사용한 처리는 적합한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대 주변 온도 내지 반응 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 약 30 내지 90분 동안 수행된다. 다르게는, 포름산 및 황산이 첨가된 물과 같은 용매 중에서 반응이 수행될 수 있다. 이후, 반응액을 환류 하에서 밤새 가열하고, 이것을 중화하게 되면 화학식 I의 화합물이 산출된다.



- <297> (ii) 화학식 VI의 디아민을 디메틸 술폭시드와 같은 용매 중에서 적합한 온도, 예컨대 70 °C로 반응이 완료될 때까지 통상 1-3시간 동안, 포름아미딘 아세테이트로 처리한다.
- <298> (iii) 임의로 알콜과 같은 적합한 용매의 존재 하에, 반응이 완료될 때까지 과량의 트리에틸오르쏘포르메이트 및 트리프로필오르쏘포르메이트와 같은 적절한 오르쏘 에스테르로 적합한 온도에서 화학식 VI의 디아민을 처리한다. 온도는 통상적으로 반응 혼합물의 환류 온도 이하까지이며, 반응 시간은 일반적으로 30분 내지 밤새까지이다.
- <299> 화학식 VI의 디아민의 화학식 I 화합물로의 전환을 위한 기타 방법들은 문헌에 기술되어 있는 바, 업계 숙련자라면 쉽게 알게 될 것이다.
- <300> 2. R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되고, X는 S이며, Y는 O인 화학식 I 화합물의 제조 방법을 반응식 2에 나타내었다 (문헌 [Suzuki et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, 1163]):

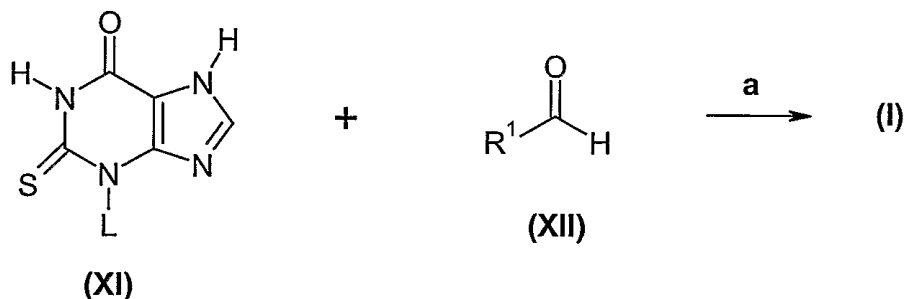
**반응식 2**



- <301>
- <302> 화학식 VII, VIII, IX 및 X의 화합물은 R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되는 화학식 I 화합물의 제조에 유용한 중간생성물이다. 화학식 VII 내지 X의 화합물은 모두 시중에서 구입가능하거나, 또는 시중에서 구입가능한 것으로부터 또는 문헌에 기술되어 있는 화합물에서 제조될 수 있다.
- <303> a) 실온에서 또는 50 °C 이하까지 가열하면서, 임의로 아세트산을 첨가하고, 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서, 5-아미노이미다졸-4-카르복사미드 (VII)를 R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되는 적절한 화학식 VIII의 알데히드, 및 시아노수소화붕소나트륨, 아세톡시수소화붕소나트륨 또는 수소화붕소나트륨과 반응시킴으로써 중간생성물 (IX)를 산출한다. 다르게는, 형성된 이민을 단리하고, 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서 산화 백금과 같은 촉매를 사용하여 주변 온도로 촉매 수소화하는 것에 의해 환원시킴으로써 중간생성물 (IX)를 생성시킨다.
- <304> b) 디클로로메탄과 같은 용매 중에서, 실온으로 또는 환류 온도 이하까지 가열하면서, R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되는 중간생성물 (IX)을 벤조일이소티오시아네이트 또는 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트와 같은 이소티오시아네이트와 반응시킴으로써 중간생성물 (X)을 산출한다.
- <305> c) 80 °C 내지 용매의 환류 온도 사이의 온도에서, R<sup>1</sup> 및 L이 화학식 I에서와 같이 규정되는 중간생성물 (X)을 수산화 나트륨 또는 암모니아 (메탄올 중 7 N)와 같은 염기와 반응시키게 되면, 화학식 I의 화합물이 산출된다.

<306> 3.  $R^1$  및 L이 하기와 같이 규정되고, X는 S이며, Y는 O인 화학식 I 화합물의 제조 방법을 반응식 3에 나타내었다:

반응식 3



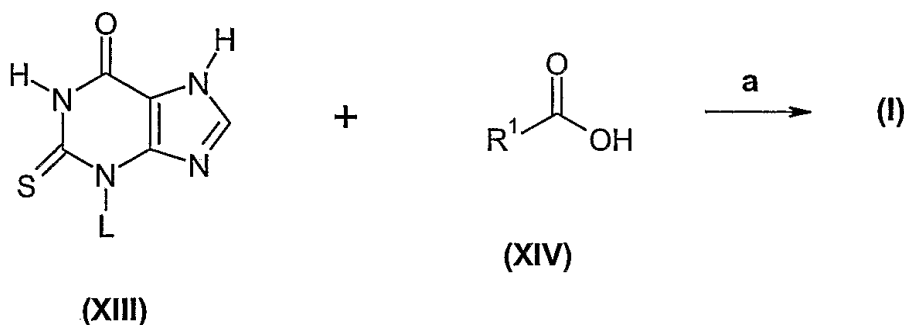
<307>

<308> 화학식 XI 및 XII의 화합물은  $R^1$ 이 화학식 I에서와 같이 규정되며, L이  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내고, 여기서 Q는  $NR^6$ 이며,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , p 및 r은 화학식 I에서와 같이 규정되는 화학식 I 화합물의 제조에 유용한 중간생성물이다. 화학식 XI 내지 XII의 화합물은 모두 시중에서 구입가능하거나, 또는 시중에서 구입가능한 것으로부터 또는 문헌에 기술되어 있는 화합물에서 제조될 수 있다.

<309> a) 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서, 실온으로 또는 50 °C 이하까지 가열하면서, XI을  $R^1$  및 L이 상기와 같이 규정되는 적절한 화학식 XII의 알데히드, 아세트산 및 시아노수소화붕소나트륨 또는 아세톡시수소화붕소나트륨과 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물을 산출한다.

<310> 4.  $R^1$  및 L이 하기와 같이 규정되고, X는 S이며, Y는 O인 화학식 I 화합물의 제조 방법을 반응식 4에 나타내었다:

반응식 4



<311>

<312> 화학식 XIII 및 XIV의 화합물은  $R^1$ 이 화학식 I에서와 같이 규정되며, L이  $(R^{12})_p-Q-(CR^{13}R^{14})_r$ 을 나타내고, 여기서 Q는  $NR^6$ 이며,  $R^6$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , p 및 r은 화학식 I에서와 같이 규정되는 화학식 I 화합물의 제조에 유용한 중간생성물이다. 화학식 XIII 내지 XIV의 화합물은 모두 구입가능하거나, 또는 시중에서 구입가능한 것으로부터 또는 문헌에 기술되어 있는 화합물에서 제조될 수 있다.

<313> a) 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중에서, 실온으로, (XIII)을  $R^1$  및 L이 상기 규정된 적절한 화학식 XIV의 카르복실산, O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 염기와 반응시킴으로써 화학식 I의 화합물을 산출한다.

<314> 하기의 실시예에 의해 본 발명을 설명하는 바, 어떠한 방식으로든 제한되는 것은 아니다:

<315> 일반적 방법

<316> 사용된 모든 용매는 시중에서 구입가능하였으며, 무수성이거나 분석용 등급의 것이었다. 반응은 통상적으로 질소 또는 아르곤의 불활성 분위기 하에서 진행되었다.

- <317>  $^1\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼은 바리안(Varian) 400 ATB PFG 프로브가 장착된 바리안 머큐리 플러스(Varian Mercury Plus) 400 NMR 분광측정기, 또는 샘플 주입에 베스트(BEST) 215 액체 핸들러를 사용하는 Z-구배가 구비된 3 mm 유동 주입 SEI  $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$  프로브 헤드가 장착된 브루커(Bruker) av400 NMR 분광측정기, 또는 Z-구배가 구비된 4-핵 프로브 헤드가 장착된 브루커 DPX400 NMR 분광측정기 중 어느 것 상에서, 양성자에 대해서는 400 MHz에서, 탄소-13에 대해서는 100MHz에서 기록되었다. 다르게는, Z-구배가 구비된 5 mm TXI 프로브헤드를 사용하여, 양성자 (150 MHz) 및 탄소-13 (60 MHz)에 대하여 600 MHz에서 스펙트럼이 기록되었다. 모든 중수소화 용매는 통상적으로 0.03 % 내지 0.05 % v/v의 테트라메틸실란을 포함하였으며, 이것은 기준 신호로서 사용되었다 ( $^1\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$  모두에 대하여  $\delta$  0.00으로 설정됨). 테트라메틸실란 없이 샘플이 전개된 경우, 하기의 기준 신호가 사용되었다: DMSO- $\text{d}_6$ 의 중앙선  $\delta$  2.50 ( $^1\text{H}$ ),  $\delta$  39.51 ( $^{13}\text{C}$ );  $\text{CD}_3\text{OD}$ 의 중앙선  $\delta$  3.31 ( $^1\text{H}$ ) 또는  $\delta$  49.15 ( $^{13}\text{C}$ ); 아세톤- $\text{d}_6$  2.04 ( $^1\text{H}$ ), 206.5 ( $^{13}\text{C}$ ); 및  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7.26 ( $^1\text{H}$ ),  $\text{CDCl}_3$ 의 중앙선  $\delta$  77.16 ( $^{13}\text{C}$ ) (다르게 표시되지 않는 한).
- <318> 질량 스펙트럼은 얼라이언스(Alliance) 2795 (LC) 및 워터스 마이크로매스(Waters Micromass) ZQ 검출기로 구성되는 워터스 MS 상 120  $^\circ\text{C}$ 에서 기록되었다. 상기 질량 분광측정기에는 양이온 또는 음이온 양식으로 작동되는 전기분무 이온 공급원 (ES)이 장착되었다. 상기 질량 분광측정기는 0.3초의 스캔 시간으로  $m/z$  100-1000 사이에서 스캐닝되었다. 다르게는, 질량 스펙트럼은 얼라이언스 2795 (LC), 워터스 PDA 2996, 및 ELS 검출기 (세덱스(Sedex) 75)로 구성되는 워터스 LCMS, 및 ZMD 단일 4중극 질량 분광측정기 상에서 기록되었다. 상기 질량 분광측정기에는 양이온 또는 음이온 양식으로 작동되는 전기분무 이온 공급원 (ES)이 장착되었다. 모세관 전압은 3 kV이었으며, 콘 전압은 30 V이었다. 상기 질량 분광측정기는 0.7초의 스캔 시간으로  $m/z$  100-600 사이에서 스캐닝되었다. 컬럼 온도는 40  $^\circ\text{C}$ 로 설정되었다. 다이오드 어레이 검출기(Diode Array Detector)는 200-400 nm에서 스캐닝되었다. ELS 검출기의 온도는 40  $^\circ\text{C}$ 로 조정되었으며, 압력은 1.9 바로 설정되었다. LC 분리에는, 100 % A (5 % 아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트)에서 시작하여 4분 후 100 % B (아세토니트릴)로 종료되는 선형 구배가 적용되었다. 사용된 컬럼은 1.0 mL/분으로 전개되는 X-테라(Terra) MS C8,  $3.0 \times 50$ ;  $3.5 \mu\text{m}$  (워터스 사)이었다.
- <319> 다르게는, 질량 스펙트럼은 아길런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)사에서 공급되는 GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) 상에서 수행되었다. 사용된 컬럼은 VF-5 MS, ID  $0.25 \text{ mm} \times 30\text{m}$ ,  $0.25 \mu\text{m}$  (바리안 인크(Varian Inc.) 사)이었다. 40  $^\circ\text{C}$  (1분 유지)에서 시작하여 300  $^\circ\text{C}$  (1분 유지)에서 종료되는 25  $^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 선형 온도 구배가 적용되었다. MS에는 CI 이온 공급원이 장착되었으며, 반응물 기체는 메탄이었다. 상기 MS는  $m/z$  50-500 사이에서 스캐닝되었으며, 스캔 속도는 3.25 스캔/초로 설정되었다. MS에는 EI 이온 공급원이 장착되었다. 상기 MS는  $m/z$  50-500 사이에서 스캐닝되었으며, 스캔 속도는 3.25 스캔/초로 설정되었다. 전자 전압은 70 eV로 설정되었다.
- <320> C, H 및 N 조성에 대한 원소 분석은 코스테크 인스트루먼트 엘리멘탈 콤버스션 시스템(Costech Instrument Elemental Combustion System) ECS4010을 사용하여 100 mL/분 (14 psi)의 헬륨 흐름, 20 mL/분 (10 psi)의 산소, 25 psi의 공기 및 50 mL/분의 퍼지로 수행되었다. 기록된 분석들은 2회 작동의 평균이다.
- <321> HPLC 분석은 워터스 717 플러스 오토샘플러(Autosampler) 및 워터스 2996 포토다이오드(Photodiode) 어레이 검출기가 구비된 워터 600 콘트롤러 시스템 상에서 수행되었다. 사용된 컬럼은 에이스(ACE) C<sub>18</sub>,  $5 \mu\text{m}$ ,  $4.60 \times 150 \text{ mm}$ 이었다. 95 % A (수중 0.1 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ )에서 시작하여 20분 전개 내에 55 % B (MeCN)에서 종료되는 선형 구배가 적용되었다. 컬럼은 주변 온도에서 1.0 mL/분의 유량으로 사용되었다. 다이오드 어레이 검출기는 200-400 nm에서 스캐닝되었다. 다르게는, HPLC 분석은 G1379A 마이크로 배큘 디가써(Micro Vacuum Degasser), G1312A 바이너리 펌프(Binary Pump), G1367A 웰(Well) 플레이트 자동-샘플채취기, G1316A 씨모스타티드 컬럼 콤파트먼트(Thermostated Column Compartment) 및 G1315B 다이오드 어레이 디텍터로 구성되는 아길런트 HP1100 시스템 상에서 수행되었다. 컬럼 온도는 40  $^\circ\text{C}$ 로 설정되었으며, 유량은 1.0 mL/분으로 설정되었다. 다이오드 어레이 검출기는 210-300 nm에서 스캐닝되었으며, 단계 및 피크 폭은 각각 2 nm 및 0.05 분으로 설정되었다. 100 % A (5 % 아세토니트릴 중 10 mM 암모늄 아세테이트)에서 시작하여 6분 내에 100 % B (MeCN)에서 종료되는 선형 구배가 적용되었다.
- <322> 마이크로파 가열은 CEM 디스커버 랩메이트(Discover LabMate), 또는 바이오테이지 이니시에이터 시스템(Biotage Initiator System) 중 어느 것 상에서, 권장 마이크로파 튜브 중에서 지정된 온도로 수행되었다. 다르게는, 마



이크로파 가열은 2450 MHz에서의 연속 조사를 생성시키는 스미스 신서사이저 싱글-모드 마이크로파 캐비티 (Smith Synthesizer Single-mode microwave cavity) 상에서 수행되었다.

<323> 반응 후의 통상적인 후처리 절차는 에틸 아세테이트와 같은 용매를 사용한 생성물의 추출, 물을 사용한 세척에 이어지는 무수 황산 마그네슘 또는 황산 나트륨 상에서의 유기 상의 건조, 여과 및 진공에서의 용액의 농축으로 구성되었다.

<324> 박층 크로마토그래피 (TLC)는 만처레이-나겔(Mancherey-Nagel)사의 알루그람(Alugram)® (실리카 겔 60 F<sub>254</sub>) 또는 머크(Merck) TLC-플레이트 (실리카 겔 60 F<sub>254</sub>) 상에서 수행되었으며, 스폿(spot)을 가시화하는 데에는 통상적으로 UV가 사용되었다. 일부 경우에는, 추가적인 가시화 방법도 사용되었다. 이러한 경우들에서, TLC 플레이트는 화합물을 가시화하기 위하여 요오드 (대략 1 g의 I<sub>2</sub>를 10 g의 실리카 겔에 혼합함으로써 생성), 바닐린 (약 1 g의 바닐린을 100 mL의 10 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에 용해시킴으로써 생성), 닌히드린 (알드리치(Aldrich)사에서 상업적으로 구입가능), 또는 매직 스테인(Magic Stain) (25 g의 (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> · 4H<sub>2</sub>O, 5 g의 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(IV)(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>, 450 mL의 H<sub>2</sub>O 및 50 mL의 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 철저히 혼합함으로써 생성)에 의해 발색되었다. 통상적인 사용 용매는 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/메탄올, 에틸 아세테이트/메탄올, 헥산/에틸 아세테이트 및 헵탄/에틸 아세테이트의 혼합물이었다.

<325> 플래시 크로마토그래피는 문헌 [Still, W.C.; Kahn, M.; and Mitra, M. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2923-2925]에 개시되어 있는 것과 유사한 기술에 따라 실리싸이클(Silicycle)사의 40-63 μm (230-400 메시) 실리카 겔을 사용하여 수행되었다. 다르게는, 플래시 크로마토그래피는 레디세프(RediSep)<sup>TM</sup> 정상-상 플래시 컬럼을 사용하여 콤비 플래시(Combi Flash)<sup>®</sup> 컴패니온(Companion)<sup>TM</sup> 상에서 수행되었다. 통상적인 사용 용매는 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/메탄올, 에틸 아세테이트/메탄올, 헥산/에틸 아세테이트 및 헵탄/에틸 아세테이트의 혼합물이었다.

<326> 정제 크로마토그래피는 워터스 2487 다이오드 어레이를 사용하는 워터스 프레프(Prep) LC 4000 시스템 또는 워터스 LC 모듈(Module) 1 플러스 중 어느 것 상에서 수행되었다. 사용된 컬럼은 워터스 엑스테라(XTerra) 프레프 C<sub>18</sub>, 5 μm, 30 × 100 mm 또는 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C<sub>18</sub>, 5 μm, 21.6 × 250 mm 중 어느 것이었다. 0.1 % 트리플루오로아세트산 또는 10 mM 암모늄 아세테이트 중 어느 것을 함유하는 물을 사용한 아세토니트릴/물의 좁은 구배가 20 mL/분의 유량 및 20-30분 사이의 총 전개 시간으로 화합물을 용리하는 데에 사용되었다. 다르게는, 정제 크로마토그래피는 다이오드 어레이 검출기가 구비된 워터스 자동정제 HPLC 상에서 전개되었다. 사용된 컬럼은 엑스테라 MS C<sub>8</sub>, 10 μm, 19 × 300 mm, 또는 아틀란티스(Atlantis) C<sub>18</sub>, 5 μm, 19 × 100 mm 중 어느 것이었다. 아세토니트릴/(95:5 0.1 M 암모늄 아세테이트:아세토니트릴)의 좁은 구배가 20 mL/분의 유량으로 사용되었다. 밀리큐 워터(MilliQ Water) 내에서의 아세토니트릴/5 % 아세토니트릴 중 0.1 M 암모늄 아세테이트의 구배가 15분 내에 0으로부터 35-50 % 아세토니트릴까지 전개되었다. 유량: 15 mL/분. 다르게는, 워터스 시메트리(Waters Symmetry)<sup>®</sup> 컬럼 (C<sub>18</sub>, 5 μm, 19 mm × 100 mm)가 장착되는 시마즈(Shimadzu) SPD-10A UV-VIS-검출기가 구비된 준정제용 시마즈 LC-8A HPLC 상에서 정제가 수행되었다. 밀리큐워터 중 아세토니트릴/0.1 % 트리플루오로아세트산의 좁은 구배가 10 mL/분의 유량으로 사용되었다.

<327> 하기의 약어들이 사용되었다:

- <328> aq. 수성;
- <329> Boc<sub>2</sub>O 디-tert-부틸 디카르보네이트;
- <330> m-CPBA 3-클로로퍼옥시벤조산;
- <331> DCM 디클로로메탄;
- <332> DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트;
- <333> DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민;
- <334> DMF N,N-디메틸포름아미드;
- <335> DMSO 디메틸설폭사이드;

- <336> EtOH 에탄올;
- <337> equiv. 당량;
- <338> HOAc 아세트산;
- <339> MeOH 메탄올;
- <340> NaCNBH<sub>3</sub> 시아노수소화붕소나트륨;
- <341> NaOH 수산화 나트륨;
- <342> o.n. 밤새;
- <343> r.t. 실온;
- <344> TEMPO 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 라디칼
- <345> THF 테트라히드로퓨란;
- <346> TFA 트리플루오로아세트산.
- <347> 사용된 출발 물질은 시중 공급원으로부터 구입가능하였거나, 또는 문헌상 절차에 따라 제조되었으며, 기록된 바와 일치하는 실험 데이터를 가지고 있었다. 출발 물질의 하기 예들이 문헌상 절차에 따라 제조되었다:
- <348> 2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸아민 디히드로클로라이드: 문헌 [Nicolaou, K. C.; Trujillo, J. I.; Jandeleit, B.; Chibale, K.; Rosenfeld, M.; Diefenbach, B.; Cheresh, D. A.; Goodman, S. L. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 1185-1208].
- <349> 1,1-디메톡시프로판-2-올: 문헌 [Hunter, R.; Michael, J.P.; and Tomlinson, G. D. *Tetrahedron*, 1994, 50, 871-888].
- <350> 페닐(피리딘-2-일)아세트알데히드: 문헌 [Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1982), 3 pp.]; JP57072963호.

## 실시예

- <351> 하기에 본 발명 화합물의 수많은 비제한적 실시예가 이어진다.

### <352> 실시예 1

#### <353> 3-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

##### <354> (a) N-(피리딘-2-일메틸)티오우레아

- <355> 0 °C에서 2-(아미노메틸)피리딘 (2.0 g, 18.5 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 중 벤조일 이소티오시아네이트 (3.3 g, 20.2 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 1 M 황산 (40 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 포화 탄산 나트륨 (수성)으로 혼합물을 중화하였다. 중화시 용액 중에 형성된 오일을 주걱으로 제거하였다. 고체를 수집하여, 세척하고 건조하였다. 다음에, 고체를 수산화 나트륨 (10 % 수성, 15 mL) 및 MeOH (5 mL)에 용해시키고, 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M 황산으로 중화하고, 수용액을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 활성탄으로 처리하고, 여과한 후 건조하여 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르에 현탁시키고, 여과한 후, 디에틸 에테르로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물 (1.35 g, 44 %)을 고체로서 산출하였다. 조생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.52–8.51 (1H), 8.09–8.07 (1H), 7.79–7.75 (1H), 7.43–7.22 (4H), 4.71 (2H); MS (ESI) m/z 168 (M +1).

<356>

##### <357> (b) 6-아미노-1-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

- <358> N-(피리딘-2-일메틸)티오우레아 (1.35 g, 8.09 mmol, 실시예 1(a)로부터 수득) 및 에틸 시아노아세테이트 (1.1 g, 9.71 mmol)를 나트륨 에톡사이드 (에탄올 (16 mL) 중에서 나트륨 0.20 g, 8.9 mmol로부터 새로 제조)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 90 °C로 16시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하

고, 2 M 황산으로 중화하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물 (1.8 g, 96 %)을 고체로서 산출하였다. 조생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.93 (1H), 8.51–8.50 (1H), 7.81–7.77 (1H), 7.31–7.28 (2H), 7.00 (2H), 5.72 (2H) 4.92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M +1).

(c) 5,6-디아미노-1-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

6-아미노-1-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.60 g, 2.56 mmol, 실시예 1(b)로부터 수득)을 아세트산 (90 % 수성, 10 mL)에 용해시키고, 75 °C에서 5분 동안 가열하였다. 아질산 나트륨 (0.20 g, 2.95 mmol)을 첨가하고, 추가적으로 30분 동안 가열을 계속하였다. 진공에서 용매를 제거하고, 잔류 물을 물 (6 mL)에 현탁시킨 후, 암모니아 (32 % 수성, 6 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 가열하고, 나트륨 디티오나이트 (1.1 g, 6.4 mmol)을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 75 °C에서 5분 동안 계속하여 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 2 M 황산을 사용하여 용액을 중성 pH로 조정한 후, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여, 소량의 물로 세척한 후 건조함으로써, 표제 화합물 (0.331 g, 52 %)을 고체로서 산출하였다. 조생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.90 (1H), 8.54–8.49 (1H), 7.83–7.76 (1H), 7.38–7.28 (2H), 6.22 (2H), 5.79 (2H), 3.49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M +1).

(d) 3-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

포름산 중 5,6-디아미노-1-(피리딘-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.33 g, 1.3 mmol, 실시예 1(c)로부터 수득)을 70 °C에서 30분 동안 가열하였다. 과량의 포름산을 진공에서 증발시켰다. 수산화 나트륨 (10 % 수성, 2 mL)을 잔류물에 첨가하고, 반응 혼합물을 70 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 다음에, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 2 M 황산을 사용하여 중화하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 건조하였다. 조생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물 (0.068 g, 20 %)을 고체로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.45–8.43 (1H), 8.09 (1H), 7.73–7.69 (1H), 7.25–7.24 (1H), 7.17 (1H), 5.79 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 174.3, 155.0, 152.7, 149.7, 148.9, 141.4, 136.6, 122.1, 120.8, 110.6, 51.6; MS (ESI) m/z 260 (M +1).

실시예 2

3-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 6-아미노-1-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

N-(피리딘-3-일메틸)티오우레아 (문헌 [Beaudegnies, R., Wendeborn, S., *Heterocycles*, 2003, 11, 2417–2424]) (1.19 g, 7.12 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (0.97 g, 8.54 mmol)를 사용하여 실시예 1(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물 (1.38 g, 83 %)을 고체로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.02 (1H), 8.48–8.46 (2H), 7.56–7.54 (1H), 7.38–7.35 (1H), 6.99 (2H), 5.72 (2H), 4.91 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M +1).

(b) 5,6-디아미노-1-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

나트륨 디티오나이트 첨가 후 반응 시간이 실온에서 1시간이었다는 것 이외에는, 6-아미노-1-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.50 g, 2.27 mmol, 실시예 2(a)로부터 수득), 아질산 나트륨 (0.17 g, 2.50 mmol) 및 나트륨 디티오나이트 (0.99 g, 5.68 mmol)를 사용하여 실시예 1(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.376 g, 66 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10.31 (1H), 8.47 (1H), 8.46 (1H), 7.57–7.54 (1H), 7.37–7.34 (1H), 6.18 (2H), 5.80 (2H), 3.50 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M +1).

(c) 3-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

5,6-디아미노-1-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.38 g, 1.5 mmol, 실시예 2(b)로부터 수득)을 사용하여 실시예 1(d)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물 (0.072 g, 19 %)을 고체로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.90 (1H), 12.57 (1H), 8.64–8.63 (1H), 8.47–8.45 (1H), 8.17 (1H), 7.78–7.76 (1H), 7.34–7.31 (1H), 5.74 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 174.0, 152.5, 149.2, 149.1, 148.5, 141.4, 135.4, 131.7, 123.4, 110.9, 48.0; MS (ESI) m/z 260 (M +1).

실시예 3

3-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 6-아미노-1-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

4시간의 반응 시간이 사용되고, 아세트산을 사용하여 용액을 중화하였다는 것 이외에는, N-(피리딘-4-일메틸)티오우레아 (1.0 g, 5.98 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (0.64 mL, 5.98)을 사용하여 실시예 1(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (1.07 g, 76 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.05 (1H), 8.51 (2H), 7.13 (2H), 6.96 (2H), 5.78 (2H), 4.92 (1H); MS (ESI) m/z 235 (M +1).

(b) 5,6-디아미노-1-(피리딘-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온

나트륨 디티오나이트 첨가 후 실온에서 1.5시간의 반응 시간이 사용되었다는 것 이외에는, 6-아미노-1-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.10 g, 0.43 mmol, 실시예 3(a)로부터 수득), 아질산 나트륨 (0.034 g, 0.50 mmol) 및 나트륨 디티오나이트 (0.20 g, 1.14 mmol)를 사용하여 실시예 1(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.074 g, 70 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.49 (1H), 8.51–8.50 (2H), 7.13 (2H), 6.13 (2H), 5.58 (2H), 3.49 (2H); MS (ESI) m/z 250 (M +1).

(c) 3-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

20분의 포름산 중에서의 반응 시간이 사용되고, 수산화 나트륨 (10 % 수용) 중에서의 45분의 반응 시간이 이어진다는 것 이외에는, 5,6-디아미노-1-(피리딘-4-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리미딘-4-온 (0.25 g, 1.0 mmol, 실시예 3(b)로부터 수득)을 사용하여 실시예 1(d)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.033 g, 13 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.92 (1H), 12.62 (1H), 8.48–8.47 (2H), 8.13 (1H), 7.24 (2H), 5.72 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 174.2, 152.6, 159.5, 149.0, 145.0, 141.5, 122.0, 110.1, 49.4; MS (ESI) m/z 260 (M +1).

실시예 4

3-[[3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 3-에톡시-2-메틸-4H-피란-4-온

3-히드록시-2-메틸-4-파이론 (10 g, 79.4 mmol)을 메탄올 (10 mL)에 용해시키고, 수 (8 mL) 중 수산화 나트륨

(3.49 g, 87.3 mmol)을 첨가한 후, 에틸 요오다이드 (6.97 mL, 87.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 밤새 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 물 (50 mL)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 수산화 나트륨 (5 % 수성), 물로 세척하고, 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 증발시킴으로써, 표제 생성물을 고체로서 산출하였다 (8.7 g, 71 %). 조생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.60 (1H), 6.33 (1H), 4.12 (2H), 2.31 (3H), 1.31 (3H); MS (ESI) m/z 155 (M+1).

(b) 3-에톡시-2-메틸피리딘-4(1H)-온

암모니아 (28 % 수성, 20 mL)를 에탄올 (20 mL) 중 3-에톡시-2-메틸-4H-피란-4-온 (8.5 g, 55 mmol, 실시예 4(a)로부터 수득)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용액을 진공에서 증발시켰다. 2 M HCl을 사용하여 pH를 pH 1로 조정하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 다음에, 2 M 수산화 나트륨을 사용하여 수상의 pH를 pH 10으로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출한 다음, NaCl (s)로 포화시키고, CHCl<sub>3</sub>로 추출하였다. 유기 상을 건조하여 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 증발시킴으로써, 표제 생성물을 산출하였다 (8.0 g, 95 %). 조생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.88 (1H), 6.47 (1H), 3.89 (2H), 2.42 (3H), 1.40 (3H); MS (ESI) m/z 153 (M+).

(c) 3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸피리딘

트리페닐포스파인 (2.93 g, 11.2 mmol)을 THF (15 mL) 중 3-에톡시-2-메틸피리딘-4(1H)-온 (1.42 g, 9.3 mmol, 실시예 4(b)로부터 수득)의 교반 용액에 첨가하였다. 2-에톡시 에탄올 (2.93 g, 11.2 mmol)을 적가하고, 이어서 DEAD (1.76 mL, 11.2 mmol)를 적가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 환류 하에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 물 (15 mL)에 용해시켰다. 2 M 염산을 사용하여 수용액을 pH 1로 조정한 다음, 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하고, 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH; 9:1)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.92 g, 44 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.09 (1H), 6.69 (1H), 4.23–4.15 (4H), 3.83–3.81 (2H), 3.59 (2H), 2.47 (3H), 1.37 (3H), 1.22 (3H); MS (ESI) m/z 226 (M+1).

(d) 3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-카르브알데히드

0 °C에서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)에 용해시킨 3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)-2-메틸피리딘 (0.92 g, 4.09 mmol, 실시예 4(c)로부터 수득)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 m-CPBA (1.33 g, 4.50 mmol)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 다음에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)를 첨가하고, 유기 상을 탄산 나트륨 (5 % 수성, 2×20 mL)으로 세척한 후, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 아세트산 무수물 (20 mL)에 용해시키고, 130 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물에 물 (40 mL)을 첨가하였다. 2 M 수산화 나트륨을 사용하여 pH를 pH 8로 조정하였다. 수성 상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 에탄올 (5 mL)에 용해시키고, 2 M 수산화 나트륨 (8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사이에 분배시켰다. 유기 상을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)에 용해시킨 후, 산화 망간 (1.57 g, 18.06 mmol)을 첨가하였다. 다음에, 혼합물을 질소 분위기 하 환류 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하여 농축하고, 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트; 1:1)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.22 g, 22 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.37 (1H), 8.36 (1H), 6.99 (1H), 4.26–4.21 (4H), 3.84–3.82 (2H), 3.58 (2H), 1.40 (3H), 1.20 (3H); MS (ESI) m/z 240 (M+1).



- <402> (e) 4-([3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸)아미노)-1H-이미다졸-5-카르복사아미드
- <403> 실온에서 10분에 걸쳐, MeOH (1.5 mL) 중 5-아미노-4-이미다졸카르복사아미드 히드로클로라이드 (0.150 g, 0.92 mmol)과 3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-카르브알데히드 (0.220 g, 0.92 mmol, 실시예 4(d)로부터 수득)의 교반 용액에 NaCNBH<sub>3</sub> (0.046 g, 0.73 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시킴으로써, 조 표제 화합물을 정량적인 수율로 산출하였다. MS (ESI) m/z 364 (M +1).
- <404> (f) 3-([3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <405> 실온에서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4-([3-에톡시-4-(2-에톡시에톡시)피리딘-2-일]메틸)아미노)-1H-이미다졸-5-카르복사아미드 (0.330 g, 0.92 mmol, 실시예 4(f)로부터 수득)의 교반 현탁액에 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.12 mL, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 용매를 진공에서 증발시켰다. 1 M 수산화 나트륨 (5 mL)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 교반하였다. 2 M HCl을 사용하여 중화한 후, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.040 g, 11 %).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.79 (1H), 12.45 (1H), 8.07 (1H), 7.90 (1H), 6.98 (1H), 5.81 (2H), 4.22–4.16 (4H), 3.75–3.73 (2H), 3.52 (2H), 1.36 (3H), 1.13 (3H); MS (ESI) m/z 392 (M +1).
- <406>
- <407> 실시예 5
- <408> 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <409> (a) 4-[2-(5-플루오로-1H-인돌-2-일)히드라지노]-1H-이미다졸-5-카르복사아미드
- <410> 메탄올 (3 mL) 중 4-아미노-5-이미다졸카르복사아미드 히드로클로라이드 (0.48 g, 2.94 mmol), 5-플루오로-1H-인돌-2-카르브알데히드 (0.40 g, 2.45 mmol), 및 NaCNBH<sub>3</sub> (0.15 g, 2.45 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가적인 5-플루오로-1H-인돌-2-카르브알데히드 (0.42 당량)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 구배; 0 내지 20 % 메탄올)에 의해 정제함으로써, 0.75 g (70 %)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 272 (M -1).
- <411> (b) 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <412> 4-[2-(5-플루오로-1H-인돌-2-일)히드라지노]-1H-이미다졸-5-카르복사아미드 (0.46 g, 1.68 mmol, 실시예 5(a)로부터 수득)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 및 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 벤조일이소티오시아네이트 (0.30 g, 1.85 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 진공에서 농축하고, 이어서 암모니아 (메탄올 중 7 N, 3 mL)를 첨가한 후, 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 다음에, 혼합물을 농축하여 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.045 g, 8.5 %).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.90 (1H), 12.59 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (1H), 7.41–7.25 (1H), 7.16 (1H), 6.94–6.76 (1H), 6.29–6.18 (1H), 5.83 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 174.30, 158.43, 156.13, 153.05, 149.67, 141.96, 136.19, 132.85, 128.30, 112.66, 112.56, 111.38, 109.38, 109.12, 104.65, 104.43, 100.56, 45.12; MS (ESI) m/z 314 (M -1).
- <413>
- <414> 실시예 6
- <415> 3-[(5-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <416> (a) tert-부틸 5-플루오로-3-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트

<417> THF (20 mL) 중 5-플루오로-1H-인돌-3-카르보알데히드 (1.00 g, 6.13 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.34 g, 15.30 mmol), 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.50 g, 61.3 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트 1:0 내지 1:1)에 의해 정제함으로써, 0.85 g (53 %)의 표제 화합물을 백색의 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.07 (1H), 8.74 (1H), 8.21–8.06 (1H), 7.84 (1H), 7.41–7.22 (1H), 1.66 (9H).

<418>

<419>

(b) tert-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1H-이미다졸-4-일]아미노)메틸]-5-플루오로-1H-인돌-1-카르복실레이트

<420>

메탄올 (3 mL) 중 4-아미노-5-이미다졸카르복스아미드 히드로클로라이드 (0.20 g, 1.23 mmol), tert-부틸 5-플루오로-3-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.39 g, 1.48 mmol, 실시예 6(a)로부터 수득), 및 NaCNBH<sub>3</sub> (0.078 g, 1.23 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가적인 5-플루오로-3-포르밀-인돌-1-카르보닐산 tert-부틸 에스테르 (0.31 당량)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트 (1:0 내지 0:1), 이어서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의해 정제함으로써, 0.32 g (70 %)의 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/z 374 (M +1).

<421>

(c) tert-부틸 5-플루오로-3-[(4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피콜로[3,2-d]피리미딘-1-일)메틸]-1H-인돌-1-카르복실레이트

<422>

tert-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1H-이미다졸-4-일]아미노)메틸]-5-플루오로-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.32 mmol, 실시예 6(b)로부터 수득)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 벤조일이소티오시아네이트 (0.06 g, 0.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 암모니아 (메탄올 중 7 N, 3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 물로 세척하였다. 유기 층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 진공에서 농축하였다. 조생성물-혼합물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z 414 (M -1).

<423>

(d) 3-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<424>

tert-부틸 5-플루오로-3-[(4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피콜로[3,2-d]피리미딘-1-일)메틸]-1H-인돌-1-카르복실레이트 (최대 0.32 mmol, 실시예 6(c)로부터 수득)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.50 mL)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, NaHCO<sub>3</sub> (수성)로 세척하였다. 수성 상을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.007 g, 7.0 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.86 (1H), 12.42 (1H), 11.16 (1H), 8.23 (1H), 7.83–7.69 (1H), 7.66–7.58 (1H), 7.40–7.26 (1H), 7.01–6.78 (1H), 5.81 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 174.36, 153.07, 149.82, 146.98, 141.72, 124.40, 118.56, 111.12, 42.14, 30.34, 27.80, 22.04, 14.01; MS (ESI) m/z 314 (M -1).

<425>

<426>

실시예 7

<427>

3-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<428>

(a) 4-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

<429>

메탄올 (5 mL) 중 4-아미노-5-이미다졸카르복스아미드 (0.50 g, 3.96 mmol), 2-부틸-5-클로로-1H-이미다졸-4-카르보알데히드 (0.89 g, 4.76 mmol), 및 NaCNBH<sub>3</sub> (0.25 g, 3.96 mmol)의 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반

하였다. 아세트산 (0.24 g, 3.96 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 구배; 0 내지 20 % 메탄올)에 의해 정제함으로써, 0.30 g (26 %)의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.04 (2H), 7.48 (1H), 6.81 (2H), 6.10 (1H), 4.29 (2H), 2.69–2.35 (2H), 1.70–1.43 (2H), 1.43–1.12 (2H), 0.87 (3H); MS (ESI) m/z 297 (M +1).

(b) 4-[(벤조일아미노)카르보노티오일][(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복사미드

4-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복사미드 (0.30 g, 1.01 mmol, 실시예 7(a)로부터 수득)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 및 메탄올 (2 mL)에 용해시켰다. 벤조일 이소티오시아네이트 (0.18 g, 1.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 물로 세척하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합쳐진 유기 층을 건조하여 (MgSO<sub>4</sub>) 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올 구배; 0 내지 20 % 메탄올)에 의해 정제함으로써, 0.175 g (38 %)의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI) m/z 460 (M +1).

(c) 3-[(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

4-[(벤조일아미노)카르보노티오일][(2-부틸-4-클로로-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복사미드 (0.17 g, 0.37 mmol, 실시예 7(b)로부터 수득)를 암모니아 (메탄올 중 7 N, 3 mL)에 용해시키고, 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (0.017 g, 14 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.85 (1H), 12.51 (1H), 11.61 (1H), 8.14 (1H), 5.59 (2H), 2.59–2.37 (2H), 1.64–1.40 (2H), 1.36–1.16 (2H), 0.85 (3H); MS (ESI) m/z 339 (M +1)

실시예 8

3-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) N-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)티오우레아

디클로로메탄 (10 mL) 중 2-(아미노메틸)벤즈이미다졸 디히드로클로라이드 (0.66 g, 3.0 mmol)의 현탁액에 DIPEA (1.05 mL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 벤조일 이소티오시아네이트 (0.44 mL, 3.3 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 진공에서 증발시켰다. 암모니아 (MeOH 중, 포화, 15 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 첨가하자 고체가 생성되었으며, 이것을 여과에 의해 수집하고, 디클로로메탄으로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.38 g, 62 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.32 (1H), 8.17 (1H), 7.52–7.19 (4H), 4.83 (2H); MS (ESI) m/z 205 (M-1).

(b) 6-아미노-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

EtOH (10 mL) 중 N-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)티오우레아 (0.85 g, 4.1 mmol, 실시예 8(a)로부터 수득)의 용액에, 반응액을 80 °C에서 교반하면서, 나트륨 에톡사이드 (1 M, 16.6 mL, 16.6 mmol) 및 EtOH (10 mL) 중 에틸 시아노아세테이트 (1.76 mL, 16.6 mmol)의 용액을 일부분씩 7시간 동안 적가하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 (200 mL)을 첨가하고, 이어서 2 M 황산을 첨가한 후, 혼합물을 침전이 발생할 때까지 농축하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.34 g, 30 %).



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.42 (1H), 12.00 (1H), 7.55–7.46 (2H), 7.16–7.06 (2H), 5.83 (2H), 4.97 (1H); MS (ESI) m/z 274 (M+1).

(c) 5,6-디아미노-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

아세트산 (3 mL) 중 6-아미노-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.28 g, 1.0 mmol, 실시예 8(b)로부터 수득)의 현탁액에, H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 중 아질산 나트륨 (0.080 g, 1.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 추가적인 40분 동안 교반한 후, 나트륨 디티오나이트 (0.36 g, 2.08 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 교반한 다음, 진공에서 증발시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집한 후, 물로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.19 g, 63 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.42 (1H), 12.28 (1H), 7.54–7.49 (2H), 7.17 (2H), 6.27 (2H), 5.91 (2H), 3.59 (2H); MS (ESI) m/z 289 (M+1).

(d) 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

DMSO (2 mL) 중 5,6-디아미노-1-(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.19 g, 0.65 mmol, 실시예 8(c)로부터 수득)의 용액에 포름아미딘 아세테이트 (0.10 g, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 2시간 동안 가열하였다. 정제용 HPLC를 사용하여 조생성물을 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.029 g, 15 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.91 (1H), 12.65 (1H), 12.30 (1H), 8.14 (1H), 7.52–7.39 (2H), 7.17–7.12 (2H), 5.91 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 175.3, 153.8, 150.4, 150.3, 144.0, 142.2, 135.0, 122.7, 122.0, 119.2, 112.0, 111.7, 46.5; MS (ESI) m/z 299 (M+1).

실시예 9

3-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) N-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]티오우레아

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중 1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸아민 디히드로클로라이드 (0.50 g, 2.1 mmol)의 현탁액에 DIPEA (0.74 mL, 4.3 mmol)을 첨가하였다. 5분 후, 벤조일 이소티오시아네이트 (0.32 mL, 2.4 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 증발시켰다. 다음에, 암모니아 (MeOH 중 7 M, 20 mL)를 첨가하고, 반응액을 다시 2.5시간 교반하였다. 과량의 암모니아를 진공에서 제거하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)를 첨가한 후, 고체를 여과에 의해 수집함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.33 g, 70 %). MS (ESI) m/z 221 (M+1).

(b) 6-아미노-1-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

EtOH (2 mL) 중 N-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]티오우레아 (0.33 g, 1.5 mmol, 실시예 9(a)로부터 수득)의 현탁액에, 반응액을 80 °C로 1시간 20분 동안 가열하면서, 나트륨 에톡사이드 (21 % w/w, 1.67 mL, 4.5 mmol) 및 EtOH (1 mL) 중 에틸 시아노아세테이트 (0.48 mL, 4.47 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응액을 추가적인 2시간 40분 동안 80 °C에서 유지하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 (50 mL) 및 2 M 황산을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, H<sub>2</sub>O로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.21 g, 50 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.95 (1H), 7.74 (1H), 7.45 (1H), 7.29 (1H), 7.03 (2H), 6.39 (2H), 4.70 (1H), 1.74 (3H); MS (ESI) m/z 288 (M+1).

(c) 5,6-디아미노-1-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

아세트산 (2 mL) 중 6-아미노-1-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.21 g, 0.74 mmol, 실시예 9(d)로부터 수득)에, H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 중 아질산 나트륨 (0.056 g, 0.81 mmol)의 용액을 적가하였다. 50분 후, 나트륨 디티오나이트 (0.26 g, 1.5 mmol)을 첨가하고, 반응액을 20분 교반한 후,

이어서 진공에서 아세트산을 증발시키고, 물 (25 mL)를 첨가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, H<sub>2</sub>O로 세척하여 건조함으로써, 표제 화합물을 산출하고, 이것을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

# **MS (ESI) m/z 303 (M+1)**

(d) 3-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

DMSO (2 mL) 중 5,6-디아미노-1-[1-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (실시예 9(c)로부터 수득)에 포름아미딘 아세테이트 (0.058 g, 0.56 mmol)를 첨가하고, 반응액을 80 °C로 2시간 10분 동안 가열하였다. 정제용 HPLC를 사용하여 조생성물을 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.025 g, 11 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.77 (1H), 12.70 (1H), 12.17 (1H), 7.92 (1H), 7.55 (1H), 7.43-7.28 (2H), 7.12 (2H), 2.03 (3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 175.1, 153.3, 153.0, 148.6, 143.5, 141.2, 135.0, 122.1, 121.3, 118.8, 112.4, 111.4, 54.2, 15.7; MS (ESI) m/z 313 (M+1).

실시예 10

3-[(5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) tert-부틸 5-클로로-3-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트

THF (25 mL) 중 5-클로로-1H-인돌-3-카르보알데히드 (W0 00/12510호) (1.08 g, 6.0 mmol), 탄산 칼륨 (4.15 g, 30.0 mmol) 및 Boc<sub>2</sub>O (3.27 g, 15.0 mmol)의 혼합물을 19시간 동안 교반한 다음, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 물 (25 mL)과 클로로포름 (3×25 mL) 사이에 분배시키고, 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하여 증발시킨 후, 헵탄:에틸 아세테이트 3:1을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (1.65 g, 98 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.08 (1H), 8.73 (1H), 8.12 (2H), 7.50 (1H), 1.68 (9H)

(b) tert-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1H-이미다졸-4-일]아미노)메틸)-5-클로로-1H-인돌-1-카르복실레이트

MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 5-클로로-3-포르밀-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.84 g, 3.0 mmol, 실시예 10(a)로부터 수득), 1H-이미다졸-5-카르복사미드 디히드로클로라이드 (0.49 g, 3.0 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.45 g, 7.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O (25 mL)와 CHCl<sub>3</sub> (3×25 mL) 사이에 분배시키고, 합쳐진 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하여 증발시켰다. 클로로포름 중 메탄올 (2-8 %)의 구배를 사용하는 실리카 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.30 g, 26 %).

## **MS (ESI) m/z 390 (M+1)**

(c) tert-부틸 5-클로로-3-[(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)메틸]-1H-인돌-1-카르복실레이트

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 tert-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1H-이미다졸-4-일]아미노)메틸)-5-클로로-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.30 g, 0.78 mmol, 실시예 10(b)로부터 수득) 및 벤조일 이소티오시아네이트 (0.13 mL, 0.94 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 증발시켰다. 암모니아 (MeOH 중 7 M, 3 mL)를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 80 °C로 2시간 동안 가열한 다음, 증발시켰다. CHCl<sub>3</sub> 중 MeOH (2 %)를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.15 g, 50 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.92 (1H), 12.57 (1H), 8.23 (1H), 8.12 (1H), 7.99 (1H), 7.81 (1H), 7.37 (1H), 5.81 (2H), 1.61 (9H); MS (ESI) m/z 430 (M-1).

(d) 3-[(5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<476> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA 4:1 (2 mL) 중 *tert*-부틸 5-클로로-3-[(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)메틸]-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.043 g, 0.10 mmol, 실시예 10(c)로부터 수득)의 용액을 3.5시간 동안 교반한 다음, 증발시켰다. 정제용 HPLC로 조생성물을 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.022 g, 68 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.87 (1H), 12.46 (1H), 11.26 (1H), 8.24 (1H), 8.06 (1H), 7.61 (1H), 7.36 (1H), 7.06 (1H), 5.83 (2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 173.8, 152.9, 149.7, 141.8, 134.5, 128.7, 128.0, 123.8, 121.4, 119.3, 113.4, 111.2, 109.4, 43.2; MS (ESI) m/z 330 (M-1).

<477>

<478> 실시예 11

<479> 3-[(4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

<480> (a) *tert*-부틸 4-플루오로-3-포르밀-1*H*-인돌-1-카르복실레이트

<481> THF (15 mL) 중 4-플루오로-1*H*-인돌-3-카르브알데히드 (WO 03/088897호) (0.53 g, 3.22 mmol), 탄산 칼륨 (2.22 g, 16.1 mmol) 및 Boc<sub>2</sub>O (1.76 g, 8.1 mmol)의 혼합물을 밤새 교반한 다음, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 H<sub>2</sub>O (25 mL)와 CHCl<sub>3</sub> (3×25 mL) 사이에 분배시키고, 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하여 증발시킨 후, CHCl<sub>3</sub>를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써 표제 화합물을 고체로서 산출하고, 이것을 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.10 (1H), 8.58 (1H), 8.01 (1H), 7.48 (1H), 7.22 (1H), 1.68 (9H); MS (ESI) m/z 264 (M+1).

<482>

<483> (b) *tert*-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1*H*-이미다졸-4-일]아미노)메틸)-4-플루오로-1*H*-인돌-1-카르복실레이트

<484> MeOH (10 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-3-포르밀-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (1.10 g, 3.0 mmol, 실시예 11(a)로부터 수득), 1*H*-이미다졸-5-카르복스아미드 디히드로클로라이드 (0.49 g, 3.0 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.38 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O (25 mL)와 CHCl<sub>3</sub> (3×25 mL) 사이에 분배시키고, 합쳐진 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하여 증발시켰다. CHCl<sub>3</sub> 중 MeOH (5-10 %)의 구배를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.17 g, 15 %). MS (ESI) m/z 374 (M+1).

<485> (c) *tert*-부틸 4-플루오로-3-[(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)메틸]-1*H*-인돌-1-카르복실레이트

<486> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중 *tert*-부틸 3-([5-(아미노카르보닐)-1*H*-이미다졸-4-일]아미노)메틸)-4-플루오로-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.17 g, 0.45 mmol, 실시예 11(b)로부터 수득) 및 벤조일 이소티오시아네이트 (0.073 mL, 0.54 mmol)의 용액을 3시간 20분 동안 교반한 다음, 증발시켰다. 암모니아 (MeOH 중 7 M, 4 mL)를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 80 °C로 2시간 동안 가열한 다음, 증발시켰다. CHCl<sub>3</sub> 중 MeOH (2 %)를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.089 g, 48 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14.06 (1H), 12.75 (1H), 8.29 (1H), 8.00 (1H), 7.71-7.26 (3H), 6.07 (2H), 1.74 (9H); MS (ESI) m/z 416 (M+1).

<487>

<488> (d) 3-[(4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

<489> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA 4:1 (1 mL) 중 *tert*-부틸 4-플루오로-3-[(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3*H*-퓨린-3-일)메틸]-1*H*-인돌-1-카르복실레이트 (0.089 g, 0.21 mmol, 실시예 11(c)로부터 수득)의 용액을 1시간 40분 동안 교반한 다음, 증발시켰다. 조생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.028 g, 42 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.80 (1H), 12.49 (1H), 11.21 (1H), 8.10 (1H), 7.19 (1H), 7.06 (1H), 6.95 (1H), 6.78 (1H), 5.96 (2H); MS (ESI) m/z 316 (M+1).

실시예 12

3-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]티오우레아

{문헌 [Nicolaou et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 1998, 6, 1185-1208]에 기술되어 있는 절차에 따라 2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸아민을 디히드로클로라이드염으로서 제조하고, DIPEA (2.07 mL, 11.86 mmol)로 5분 동안 예비 처리하였음}. 디클로로메탄 (20 mL) 중 2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸아민 (1.39 g, 5.93 mmol)의 현탁액에 벤조일 이소티오시아네이트 (0.88 mL, 6.52 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 다음에, 메탄올 중 암모니아 (7 N, 30 mL)를 첨가하고, 반응액을 다시 4시간 교반하였다. 과량의 암모니아 및 메탄올을 진공에서 제거하고, 디클로로메탄 (15 mL)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공에서 농축한 후, 플래시 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄, 5 %, 이어서 10 %)로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (1.12 g, 86 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.28 (1H), 7.85-7.62 (2H), 7.49 (2H), 7.15-7.10 (2H), 7.05 (1H), 3.86 (2H), 3.04 (2H); MS (ESI) m/z 221 (M+1).

(b) 6-아미노-1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

80 °C에서, 무수 에탄올 (5 mL) 중 1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]티오우레아 (0.44 g, 2.0 mmol, 실시예 12(a)로부터 수득)의 현탁액에, 나트륨 에톡시드 (21 % w/v, 2.2 mL, 6.0 mmol)의 용액 및 무수 에탄올 (1.3 mL) 중 에틸 시아노아세테이트 (0.64 mL, 6.0 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응액을 80 °C에서 추가적인 3시간 동안 유지하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 (75 mL)을 첨가하고, 농축 황산을 사용하여 pH를 ~7로 조정하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 진공에서 건조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.55 g, 96 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.90 (1H), 7.65-7.59 (2H), 7.32-7.26 (2H), 7.19 (2H), 4.89 (1H), 4.97-4.62 (2H), 3.33 (2H); MS (ESI) m/z 288 (M+1).

(c) 5,6-디아미노-1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

아세트산 (5 mL) 중 6-아미노-1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.55 g, 1.9 mmol, 실시예 12(b)로부터 수득)에 수 (1.3 mL) 중 아질산 나트륨 (0.15 g, 2.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 50분 후, 나트륨 디티오나이트 (0.67 g, 3.8 mmol)를 첨가하고, 반응액을 20분 동안 교반한 후, 이어서 진공에서 아세트산을 증발시키고, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 진공에서 건조함으로써, 표제 화합물을 제공하였다 (0.29 g, 50 % 수율). 이 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z 303 (M+1).

(d) 3-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

DMSO (2 mL) 중 5,6-디아미노-1-[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.29 g, 0.96 mmol, 실시예 12(c)로부터 수득)에 포름아미딘 아세테이트 (0.15 g, 1.4 mmol)을 첨가하고, 반응액을 80 °C로 2시간 동안 가열하였다. 정제용 HPLC를 사용하여 조생성물을 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.035 g, 12 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.82 (1H), 12.55 (1H), 7.95 (1H), 7.73-7.71 (2H), 7.49-7.47 (2H), 4.96 (2H), 3.59 (2H); MS (ESI) m/z 313 (M+1).

실시예 13

3-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

- <506> (a) 1-(1H-피라졸-3-일메틸)티오우레아
- <507> 여과에 의해 분리된 조생성물 (1.39 g, 72 % 수율)을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다는 것 이외에는, 2H-피라졸-3-일-메틸아민 (1.20 g, 12.4 mmol), 벤조일 이소티오시아네이트 (1.8 mL, 13.6 mmol) 및 메탄올 중 암모니아 (7 N, 60 mL)를 사용하여 실시예 12(a)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/z 157 (M+1).
- <508> (b) 6-아미노-1-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온
- <509> 탁한 용액을 5 °C에서 밤새 유지함으로써 침전물을 수득 (0.87 g, 44 % 수율)할 필요가 있었다는 것 이외에는, 1-(1H-피라졸-3-일메틸)티오우레아 (1.39 g, 8.87 mmol, 실시예 13(a)로부터 수득), 나트륨 에톡시드 (21 % w/v, 8.62 mL, 26.6 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (2.84 mL, 26.6 mmol)을 사용하여 실시예 12(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (1H), 11.90 (1H), 7.71 (1H), 6.93 (2H), 6.26 (1H), 5.64 (2H), 4.89 (1H); MS (ESI) m/z 224 (M+1).
- <510>
- <511> (c) 5,6-디아미노-1-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온
- <512> 6-아미노-1-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.87 g, 3.88 mmol, 실시예 13(b)로부터 수득), 아질산 나트륨 (0.30 g, 4.27 mmol) 및 나트륨 디티오나이트 (1.35 g, 7.77 mmol)을 사용하여 실시예 12(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.63 g, 67 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.88 (1H), 12.17 (1H), 7.72 (1H), 6.32 (1H), 6.16 (2H), 5.70 (2H), 3.59–3.38 (2H); MS (ESI) m/z 239 (M+1).
- <513>
- <514> (d) 3-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <515> 반응 후 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)을 첨가하였다는 것 이외에는, 5,6-디아미노-1-(1H-피라졸-3-일메틸)-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.63 g, 2.64 mmol, 실시예 13(c)로부터 수득) 및 포름아미딘 아세테이트 (0.41 g, 3.95 mmol)을 사용하여 실시예 12(d)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 탁한 용액을 0 °C에서 3시간 동안 유지하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 수집한 후, 물 및 메탄올로 세척하여 진공에서 건조하였다. DMSO/물로부터의 재결정화에 의해 물질을 추가적으로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.20 g, 31 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.83 (1H), 12.75–12.47 (2H), 8.12 (1H), 7.59 (0.8H, tautomer), 7.34 (0.2H, tautomer), 6.11 (1H), 5.69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 249 (M+1).
- <516>
- <517> 실시예 14
- <518> 3-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온
- <519> (a) 1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]티오우레아
- <520> 여과에 의해 분리된 조생성물 (1.30 g, 91 % 수율)을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다는 것 이외에는, 2-(아미노메틸)-5-메틸피라진 (1.00 g, 7.89 mmol), 벤조일 이소티오시아네이트 (1.20 mL, 8.90 mmol) 및 메탄올 중 암모니아 (7 N, 27 mL)를 사용하여 실시예 12(a)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.42 (1H), 8.38 (1H), 8.11–8.01 (1H), 7.20 (2H), 4.65 (2H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 183 (M+1).
- <521>
- <522> (b) 6-아미노-1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온
- <523> 2 N HCl을 사용하여 혼합물이 탁해질 때까지 pH를 조정하였다는 것 이외에는, 1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]티오우레아 (1.30 g, 7.10 mmol, 실시예 14(a)로부터 수득), 나트륨 에톡시드 (21 % w/w, 28.4 mL, 28.4 mmol) 및



에틸 시아노아세테이트 (3.00 mL, 28.4 mmol)을 사용하여 실시예 12(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 다음에, 혼합물을 침전이 발생할 때까지 진공에서 농축하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 진공에서 건조함으로써, 표제 화합물을 황색의 고체로서 산출하였다 (1.50 g, 81 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.93 (1H), 8.49 (1H), 8.45 (1H), 6.98 (2H), 5.76 (2H), 4.91 (1H), 2.41 (3H); MS (ESI) m/z 250 (M+1).

(c) 5,6-디아미노-1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

90 % 아세트산 (7 mL) 중 6-아미노-1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.50 g, 2.00 mmol, 실시예 14(b)로부터 수득)에, 수 (1 mL) 중 아질산 나트륨 (0.14 g, 2.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 2시간 후, 나트륨 디티오나이트 (1.0 g, 5.0 mmol)을 첨가하고, 다시 2시간 후, 혼합물을 진공에서 농축함으로써, 표제 화합물을 황색의 고체로서 제공하였다 (0.30 g, 57 % 수율). 이것을 추가적인 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.09 (1H), 8.36 (1H), 6.48 (2H), 5.75 (2H), 2.58 (3H); MS (ESI) m/z 265 (M+1).

(d) 3-(5-메틸-피라진-2-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-푸린-6-온

DMSO (4 mL) 중 5,6-디아미노-1-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 조생성물 (0.30 g, 1.1 mmol, 실시예 14(c)로부터 수득)에 포름아미딘 아세테이트 (0.18 g, 1.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. DMSO를 사용하여 조 혼합물을 6 mL로 희석하였다. 상기 조생성물의 6분의 1을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 제공하였다 (0.014 g, 27 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.89 (1H), 12.59 (1H), 8.47 (1H), 8.39 (1H), 8.13 (1H), 5.80 (2H), 2.45 (3H); MS (ESI) m/z 275 (M+1).

실시예 15

3-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-푸린-6-온

(a) 1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]티오우레아

아민의 벤조일 이소티오시아네이트와의 반응 시간이 12시간이었으며, 암모니아 중 반응 혼합물을 밤새 교반하였다는 것 이외에는, 1-(3-이소프로필-이속사졸-5-일)메틸아민 (0.85 g, 6.06 mmol), 벤조일 이소티오시아네이트 (0.90 mL, 6.67 mmol) 및 메탄올 중 암모니아 (7 N, 30 mL)를 사용하여 실시예 12(a)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 진공에서 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트 (15 mL)와 물 (15 mL)를 첨가함으로써, 후처리를 수행하였다. 유기 층을 분리하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 (10 mL)로 연화처리(triturate)하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축함으로써, 표제 화합물을 산출하였으며 (1.11 g, 91 % 수율), 이것을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS (ESI) m/z 200 (M+1).

(b) 6-아미노-1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

첨가 완료 후 반응 시간이 2시간이었다는 것 이외에는, 1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]티오우레아 (1.11 g, 5.55 mmol, 실시예 15(a)로부터 수득), 나트륨 에톡사이드 (21 % w/v, 5.4 mL, 16.7 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (1.8 mL, 16.7 mmol)을 사용하여 실시예 12(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 이로써, 0.20 g (14 % 수율)의 표제 화합물을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.05 (1H), 7.11 (2H), 6.30 (1H), 4.90 (1H), 5.84–5.72 (2H), 2.96 (1H), 1.19 (6H); MS (ESI) m/z 267 (M+1).

(c) 5,6-디아미노-1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

<540> 6-아미노-1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.20 g, 0.75 mmol, 실시예 15(b)로부터 수득), 아질산 나트륨 (0.060 g, 0.83 mmol) 및 나트륨 디티오나이트 (0.26 g, 1.5 mmol) 을 사용하여 실시예 12(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.070 g, 33 % 수율). MS (ESI) m/z 282 (M+1).

<541> (d) 3-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<542> 5,6-디아미노-1-[(3-이소프로필이속사졸-5-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.070 g, 0.25 mmol, 실시예 15(c)로부터 수득) 및 포름아미딘 아세테이트 (0.040 g, 0.37 mmol)을 사용하여 실시예 12(d)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (8.0 mg, 11 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.95 (1H), 12.66 (1H), 8.19 (1H), 6.33 (1 H), 5.77 (2H), 2.92 (1H), 1.16 (6H); MS (ESI) m/z 292 (M+1).

<543>

<544> 실시예 16

<545> 3-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<546> (a) 1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]티오우레아

<547> 여과에 의해 단리된 조생성물 (0.55 g, 78 % 수율)을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다는 것 이외에 는, 1-(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸아민 (0.46 g, 4.1 mmol), 벤조일 이소티오시아네이트 (0.60 mL, 4.5 mmol) 및 메탄올 중 암모니아 (7 N, 25 mL)를 사용하여 실시예 12(a)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.12 (2H), 7.32 (1H), 4.80 (2H), 2.37 (3H); MS (ESI) m/z 173 (M+1).

<548>

<549> (b) 6-아미노-1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

<550> 1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]티오우레아 (0.55 g, 3.2 mmol, 실시예 16(a)로부터 수득), 나트륨 에 톡시드 (21 % w/v, 3.1 mL, 9.5 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (1.0 mL, 9.5 mmol)을 사용하여 실시예 12(b)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물을 제공하였다 (0.44 g, 58 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.08 (1H), 7.11 (2H), 5.72 (2H), 4.92 (1H), 2.40 (3H); MS (ESI) m/z 240 (M+1).

<551>

<552> (c) 5,6-디아미노-1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온

<553> 6-아미노-1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.44 g, 1.8 mmol, 실시예 16(b)로부터 수득), 아질산 나트륨 (0.14 g, 2.0 mmol) 및 나트륨 디티오나이트 (0.64 g, 3.7 mmol)을 사용하여 실시예 12(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 표제 화합물 을 산출하였다 (0.41 g, 88 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.31 (1H), 6.29 (2H), 5.81 (2H), 3.59–3.37 (2H), 2.40 (3H); MS (ESI) m/z 255 (M+1)

<554>

<555> (d) 3-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<556> 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하였다는 것 이외에는, 5,6-디아미노-1-[(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일)메틸]-2-티옥소-2,3-디히드로피리미딘-4(1H)-온 (0.41 g, 1.6 mmol, 실시예 16(c)로부 터 수득) 및 포름아미딘 아세테이트 (0.25 g, 2.4 mmol)을 사용하여 실시예 12(d)에 기술되어 있는 일반적 방법 에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 탁한 용액을 5 °C에서 밤새 유지하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 수집 한 후, 물 및 메탄올로 세척하여 건조하였다. DMSO/물로부터의 재결정화에 의해 물질을 추가적으로 정제함으로



써, 표제 화합물을 산출하였다 (59.9 g, 14 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.99 (1H), 12.70 (1H), 8.20 (1H), 5.80 (2 H), 2.45 (3H);

MS (ESI)  $m/z$  265 (M+1).

#### 실시예 17

#### 3-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

##### (a) 메틸 6-클로로-피리딘-2-카르복실레이트

6-히드록시-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (10.0 g, 71.9 mmol)에 포스포러스 옥시클로라이드 (138 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 오일 베스에서 110 °C로 14시간 동안 가열하고, 과량의 포스포러스 옥시클로라이드를 진공에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 아이스 베스에서 냉각하고, 무수 메탄올 (146 mL)을 천천히 첨가하였다. 15분 후, 메탄올의 반을 진공에서 제거하고, 물 (208 mL)를 첨가하였다. 용액을 아이스 베스에서 냉각하고, 침전물을 수집하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 이 유기 상을 물, 이어서 포화 탄산수소 나트륨 용액으로 세척하였다. 합쳐진 수성 층을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 진공에서 농축함으로써, 7.47 g (61 % 수율, 43.5 mmol)의 표제 화합물을 생성시켰다.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.07 (1H), 7.82 (1H), 7.54 (1H), 4.01 (3H); MS (ESI)  $m/z$  172

(M+1).

##### (b) 메틸 6-부톡시피리딘-2-카르복실레이트

메틸 6-클로로-피리딘-2-카르복실레이트 (2.58 g, 15.0 mmol, 실시예 17(a)로부터 수득)에 1-부탄올 (35 mL)을 첨가하고, 이어서 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (5.51 g, 30.1 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 130 °C로 24시간 동안 가온한 후, 추가량의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (5.51 g, 30.1 mmol)를 첨가하였다. 환류 하에서 다시 24시간 후, 용액을 실온으로 냉각하고, 아이스 베스 중 200 mL의 1 N HCl에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 진공에서 농축하자, 3.79 g의 조생성 6-부톡시-피리딘-2-카르복실산이 생성되었다. 조생성 6-부톡시-피리딘-2-카르복실산에 티오닐 클로라이드 (100 mL)를 첨가하고, 1시간 후, 생성된 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물에 무수 메탄올 (100 mL)을 천천히 첨가하고, 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 3.73 g의 조물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 8:1)로 정제함으로써, 2.46 g의 표제 화합물을 무색의 오일로서 생성시켰다 (78 % 수율, 11.7 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.70–7.65 (2H), 6.91 (1H), 4.39 (2H), 3.95 (3H), 1.81–1.74 (2H),

1.54–1.44 (2H), 0.98 (3H).

##### (c) (6-부톡시피리딘-2-일)메탄올

메틸 6-부톡시피리딘-2-카르복실레이트 (2.46 g, 11.8 mmol, 실시예 17(b)로부터 수득)를 무수 에탄올 (112 mL)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨 (1.78 g, 47.0 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 1시간 동안 환류시킨 후, 다시 2 당량의 수소화붕소나트륨을 첨가한 다음, 2시간 더 후에, 추가적인 2 당량의 추가 수소화붕소나트륨을 첨가하였다. 다시 3시간 후, 반응액을 실온으로 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 층이 분리되었으며, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하여 진공에서 농축함으로써, 1.92 g (91 % 수율, 10.7 mmol)의 표제 화합물을 투명한 액체로서 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.55 (1H), 6.77 (1H), 6.62 (1H), 4.66 (2H), 4.31 (2H), 3.51 (1H),

1.80–1.73 (2H), 1.48–1.42 (2H), 0.97 (3H); MS (ESI)  $m/z$  182 (M+H).

##### (d) 6-부톡시피리딘-2-카르브알데히드

활성화된 이산화 망간 (2.40 g, 27.6 mmol)을 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 (6-부톡시피리딘-2-일)메탄올 (0.52 g, 2.85 mmol, 실시예 17(c)로부터 수득)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 가열하여 환

류시킨 다음, 실온으로 냉각하고, 50 mL의 디클로로메탄을 첨가하였다. 흑색의 고체를 실리카 겔을 통한 여과에 의해 제거하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 합쳐진 여과액을 진공에서 농축함으로써, 표제 화합물을 밝은 황색의 오일로서 제공하였다 (0.43 mg, 84 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.84 (1H), 7.91 (1H), 7.54 (1H), 7.11 (1H), 4.33 (2H), 1.75–1.66 (2H), 1.46–1.36 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI) m/z 180 (M+1).

(e) 4-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노}-1H-이미다졸-5-카르복사미드

5-아미노이미다졸-4-카르복사미드 (0.30 g, 2.4 mmol)을 무수 에탄올 (30 mL) 중 6-부톡시피리딘-2-카르브알데히드 (0.43 mg, 2.4 mmol, 실시예 17(d)로부터 수득)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 밝은 분홍색의 고체를 무수 에탄올 (25 mL)에 현탁시키고, 아세트산 (0.27 mL, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 1.5시간 후, 시아노수소화붕소나트륨 (0.30 g, 4.8 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 1.2 g의 조생성 표제 화합물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z 290 (M+1).

(f) 3-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.55 mL, 4.86 mmol)을 무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 4-[(6-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노}-1H-이미다졸-5-카르복사미드 (1.2 g, 이전 단계로부터의 조물질)의 현탁액에 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 출발 물질이 남아있는 상태에서, 추가량의 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.23 mL, 2.2 mmol)을 첨가하고, 반응액을 3시간 동안 환류 하에 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 추가량의 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.46 mL, 4.1 mmol)을 첨가하고, 반응액을 가열하여 환류시켰다. 1시간 후, 불용성 물질을 여과 제거하고, 여과액을 진공에서 농축함으로써, 2.73 g의 고체를 제공하였다. 이 고체 1.0 g을 1 N NaOH (20 mL)에 현탁시키고, 가열하여 환류시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2 N HCl을 사용하여 pH ~7로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 메탄올 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 고체 (161 mg)를 정제용 HPLC로 정제함으로써, 30 mg (10 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.87 (1H), 12.57 (1H), 8.12 (1H), 7.60 (1H), 6.75 (1H), 6.61 (1H), 5.71 (2H), 4.00 (2H), 1.52–1.44 (2H), 1.95–1.30 (2H), 0.84 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+1).

실시예 18

3-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 4-부톡시피리딘-2-카르복실산

나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (28.8 g, 157 mmol)을 무수 n-부탄올 (52 mL)에 천천히 첨가하였다. 1시간 후, 4-클로로-피리딘-2-카르복실산 (3.00 g, 19.1 mmol)을 첨가하고, 반응액을 150 °C로 3시간 동안 가열하였다. n-부탄올 (30 mL) 중 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (7.80 g, 39.2 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이것을 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1 N NaHSO<sub>4</sub> 용액을 사용하여 pH를 ~5로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산 나트륨 상에서 건조하여 여과하고, 용매를 진공에서 제거함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (3.40 g, 94 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.56 (1H), 7.64 (1H), 7.36 (1H), 4.24 (2H), 1.78–1.71 (2H), 1.49–1.40 (2H), 0.94 (3H); MS (ESI) m/z 196 (M+1).

(b) 메틸 4-부톡시피리딘-2-카르복실레이트

4-부톡시피리딘-2-카르복실산 (3.40 g, 17.4 mmol, 실시예 18(a)로부터 수득)을 티오닐 클로라이드 (5 mL)에 용해시켰다. 1시간 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 메탄올 (10 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 3시간 후, 생성된 용액을 진공에서 농축하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 층을 포화 탄산수소나트륨, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼

크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 4:1, 이어서 1:1)로 정제함으로써, 표제 화합물을 무색의 오일로서 산출하였다 (1.20 g, 33 % 수율).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.53 (1H), 7.67 (1H), 6.96 (1H), 4.08 (2H), 4.01 (3H), 1.85–1.78 (2H), 1.56–1.46 (2H), 0.99 (t, 3H); MS (ESI)  $m/z$  210 (M+1).

(c) 4-부톡시피리딘-2-일)메탄올

메탄올 (60 mL) 중 메틸 4-부톡시피리딘-2-카르복실레이트 (1.20 g, 5.80 mmol, 실시예 18(b)로부터 수득)의 용액에 수소화붕소나트륨 (0.85 g, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 TLC (헥산/에틸 아세테이트, 1:2)로 모니터링하였다. 출발 물질이 사라진 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조생성물을 에틸 아세테이트/물 (1:1, 60 mL)에 용해시켰다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하여 여과한 후, 용매를 진공에서 제거함으로써, 표제 화합물을 무색의 오일로서 산출하였다 (0.87 g, 84 % 수율).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.34 (1H), 6.75 (1H), 6.72 (1H), 4.70 (2H), 4.02 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.98 (3H); MS (ESI)  $m/z$  182 (M+1).

(d) 4-부톡시피리딘-2-카르브알데히드

(4-부톡시피리딘-2-일)메탄올 (0.82 g, 4.50 mmol, 실시예 18(c)로부터 수득) 및 활성화된 이산화 망간 (3.50 g, 40.5 mmol)을 사용하여 실시예 17(d)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 0.67 g의 표제 화합물 (82 % 수율)을 무색의 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.04 (1H), 8.57 (1H), 7.46 (1H), 7.01 (1H), 4.09 (2H), 1.82–1.75 (2H), 1.54–1.44 (2H), 0.99 (3H).

(e) 4-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

후처리 상의 하기 변화를 제외하고는, 4-부톡시피리딘-2-카르브알데히드 (0.67 g, 5.0 mmol, 실시예 18(d)로부터 수득), 5-아미노이미다졸-4-카르복스아미드 (0.81 g, 4.5 mmol), 아세트산 (0.58 mL, 9.0 mmol) 및 시아노 수소화붕소나트륨 (0.57 g, 9.0 mmol)을 사용하여 실시예 17(e)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물을 에틸 아세테이트/물 (1:1, 60 mL)에 용해시켰다. pH를 ~8로 조정하였다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 진공에서 농축함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (1.20 g, 90 % 수율). MS (ESI)  $m/z$  290 (M+1).

(f) 3-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

디클로로메탄 (10 mL) 중 4-[(4-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드 (0.42 g, 1.45 mmol, 실시예 18(e)로부터 수득)의 용액에 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.20 mL, 1.74 mmol)을 적가하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물에 1 N NaOH (7 mL)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 2 N HCl로 중화하여 고체를 생성시키고, 이것을 여과하여 건조하였다. 생성물을 DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ 로부터 재결정화함으로써 정제하였다 (0.060 g, 12 % 수율).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 13.86 (1H), 12.55 (1H), 8.22 (1H), 8.10 (1H), 6.84 (1H), 6.71 (1H), 5.72 (2H), 4.01 (2H), 1.70–1.63 (2H), 1.44–1.37 (2H), 0.91 (3H); MS (ESI)  $m/z$  332 (M+1).

실시예 19

3-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 3-부톡시피리딘-2-카르브알데히드

문헌 [Daines, R. A. et al. (*J. Med. Chem.* 1993, 36, 3321–3332)]에 기술되어 있는 관련 절차에 따라 표제

화합물을 제조하였다. DMF (11.4 mL) 중 2-히드록시-피리딘-2-카르브알데히드 (0.998 g, 8.11 mmol)의 용액에 1-요오도부탄 (1.10 mL, 9.73 mmol)을 첨가하고, 이어서 무수 탄산 칼륨 (3.36 g, 24.3 mmol)을 첨가하였다. 90 °C에서 1시간 후, 용액을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트에 부었다. 유기 층을 물로 1회, 염수로 2회 세척한 다음, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하여 진공에서 농축함으로써, 1.31 g (90 % 수율, 7.30 mmol)의 표제 화합물을 액체로서 생성시켰다. 이 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.43 (1H), 8.39 (1H), 7.46 (1H), 7.41 (1H), 4.12 (2H), 1.91–1.84 (2H), 1.58–1.50 (2H), 1.00 (3H).

(b) 4-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올, 99:1 내지 80:20)로 정제함으로써 1.84 g의 표제 화합물을 생성시켰다는 것 이외에는, 3-부톡시피리딘-2-카르브알데히드 (1.30 g, 7.29 mmol, 실시예 19(a)로부터 수득), 5-아미노이미다졸-4-카르복스아미드 (0.613 g, 4.86 mmol), 아세트산 (0.84 mL, 14.6 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.916 g, 14.6 mmol)을 사용하여 실시예 17(e)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

MS (ESI) m/z 290 (M+1).

(c) 3-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

4-[(3-부톡시피리딘-2-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복스아미드(0.991 g, 3.43 mmol, 실시예 19(b)로부터 수득)에 디클로로메탄 (20 mL), 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.47 mL, 4.11 mmol) 및 무수 에탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 추가 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.23 mL)를 첨가하고, 용액을 2시간 동안 가열하여 환류시킨 후, 거기에 추가적인 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.10 mL)를 첨가하고, 용액을 2시간 더 환류시켰다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 1 N 수산화 나트륨 (20 mL)를 첨가한 후, 현탁액을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 2 N 염산으로 중화하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척한 후 건조함으로써 0.699 g의 조생성물을 생성시켰다. 메탄올 및 디클로로메탄으로 연화처리한 다음, 유기 층을 농축하고, 이어서 정제용 HPLC를 수행하는 것에 의해 조물질의 일부 (300 mg)을 사용하여 정제를 완료함으로써, 0.103 g (16 % 수율, 0.231 mmol)의 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.50 (1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (1H), 7.44 (1H), 7.23 (1H), 5.78 (2H), 4.12 (2H), 1.80–1.73 (2H), 1.55–1.45 (2H), 0.97 (3H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm -74.9 (3F); MS (ESI) m/z 332 (M+H).

실시예 20

3-[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 2-[(2,2-디메톡시-1-메틸에톡시)메틸]피리딘

나트륨 히드라가드 (1.80 g, 45.0 mmol, 미네랄 오일 중 60 % 분산액)를 아이스 베스에 침지되어 있는 DMF (25 mL) 중 1,1-디메톡시프로판-2-올 (2.16 g, 18.0 mmol) (문헌 [Hunter et al. *Tetrahedron*, 1994, 50, 871–888.]에 기술되어 있는 방법에 따라 제조)의 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 아이스 베스를 제거하여 용액이 실온으로 가온되도록 하였다. 다음에, 반응 플라스크를 아이스 베스에 위치시키고, 2-피콜릴클로라이드 히드로클로라이드 (2.95 g, 18.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 밤새 실온으로 가온한 후, 디에틸 에테르, 물 및 염수를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하여 진공에서 농축하였다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 먼저 4:1, 이어서 1:1)로 정제함으로써, 1.74 g (46 % 수율, 8.22 mmol)의 표제 화합물을 단리하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.55–8.51 (1H), 7.69 (1H), 7.51 (1H), 7.19–7.16 (1H), 4.76 (2H), 4.27 (1H), 3.68–3.62 (1H), 3.45 (3H), 3.44 (3H), 1.24 (3H); MS (ESI) m/z 212 (M+1).

(b) 2-(피리딘-2-일메톡시)-프로판알



<613> THF (30 mL) 중 2-[(2,2-디메톡시-1-메틸에톡시)메틸]피리딘 (1.66 g, 7.85 mmol, 실시예 20(a)로부터 수득)의 용액에 물 (10 mL) 및 농축 황산 (1 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 12시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 휘발성 성분을 진공에서 제거하고, 디클로로메탄을 첨가한 후, 이어서 수성 층이 pH ~7이 될 때까지 포화 탄산수소 나트륨 용액을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합치고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축함으로써, 0.875 g (68 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다. 이 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.74 (1H), 8.57 (1H), 7.73 (1H), 7.49 (1H), 7.23 (1H), 4.78 (1H), 4.73 (1H), 4.01 (1H), 1.39 (3H).

<614>

<615> (c) 4-[[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복사미드

<616> 알데히드 및 카르복사미드의 용액을 1시간 동안 교반하였다는 것, 및 시아노수소화붕소나트륨을 15분 후에 첨가하였다는 것 이외에는, 2-(피리딘-2-일메톡시)-프로판알 (0.875 g, 5.30 mmol, 실시예 20(b)로부터 수득), 5-아미노이미다졸-4-카르복사미드 (0.668 g, 5.30 mmol), 아세트산 (0.61 mL, 10.6 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.666 g, 10.6 mmol)을 사용하여 실시예 17(e)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 이로써 1.32 g의 표제 화합물을 산출하였으며, 이것을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<617> MS (ESI)  $m/z$  276 (M+1).

<618> (d) 3-[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<619> 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.246 mL, 2.18 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중 4-[[2-(피리딘-2-일메톡시)프로필]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복사미드 (0.500 g, 1.82 mmol, 실시예 20(c)로부터 수득)의 현탁액에 첨가하였다. 0.5시간 후, 메탄올 (2 mL)을 첨가하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 아세톤 (5 mL) 및 추가분의 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.246 mL, 2.18 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응액을 진공에서 농축하였다. 잔류물에 1 N NaOH (10 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 100 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, pH ~6까지 2 N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 54.3 mg (9 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.43 (1H), 8.43–8.41 (1H), 8.13 (1H), 7.64 (1H), 7.23–7.20 (1H), 7.11 (1H), 4.74 (1H), 4.62 (1H), 4.44 (1H), 4.43 (1H), 4.38–4.31 (1H), 1.21 (3H);

MS (ESI)  $m/z$  318 (M+1).

<620>

<621> 실시예 21

<622> 3-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<623> (a) 4-[[[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복사미드

<624> 밤새 교반한 후, 추가 시아노수소화붕소나트륨 (0.04 g, 0.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다는 것 이외에는, 3,5-디메틸이속사졸-4-카르브알데히드 (0.50 g, 4.0 mmol), 5-아미노이미다졸-4-카르복사미드 (0.50 g, 4.0 mmol), 아세트산 (0.23 mL, 4.0 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.30 g, 4.8 mmol)을 사용하여 실시예 17(e)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 다음에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조생성물을 에틸 에테르로 연화처리한 후, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (0.91 g, 97 % 수율). 이 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  236 (M+1).

<625> (b) 3-[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<626> 벤조일 이소티오시아네이트 (0.62 mL, 4.64 mmol)를 아세톤 (20 mL) 중 4-[[[(3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복사미드 (0.91 g, 3.86 mmol, 실시예 21(a)로부터 수득)의 용액에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 메탄올 중 암모니아 (7 N, 20 mL)의 용액을 생성된 잔류물에 첨가하고, 이 용액을 밀봉가능 튜브로 이동시켰다. 용기를 밀봉하고, 80 °C 오일 배스에 3시간 동안 위치시켰다. 실

온으로 냉각한 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 생성물을 DMSO/물로부터 재결정화함으로써 정제하고, 여과하여 물, 메탄올 및 디클로로메탄으로 순차적으로 연화처리함으로써, 표제 화합물을 고체로서 제공하였다 (0.10 g, 10 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.92 (1H), 12.56 (1H), 8.17 (1H), 5.47 (2H), 2.31 (3H), 2.15 (3H); MS (ESI)  $m/z$  278 (M+1).

## <628> 실시예 22

### <629> 3-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<630> (a) 4-[[1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

<631> 트리에틸아민 (0.47 mL, 3.4 mmol)을 무수 메탄올 (20 mL) 중 5-아미노-이미다졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드 (0.50 g, 3.1 mmol)에 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 1-메틸인돌-2-카르복스알데히드 (0.59 g, 3.7 mmol)을 첨가하고, 이어서 아세트산 (0.09 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 시아노수소화붕소나트륨 (0.23 g, 3.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적인 시아노수소화붕소나트륨 (0.23 g, 3.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안, 이어서 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조생성물을 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 0 내지 10 %)로 정제함으로써, 표제 화합물을 오일로서 산출하였다 (0.73 g, 89 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11.93–11.76 (1H), 7.45 (1H), 7.39 (1H), 7.09 (1H), 6.97 (1H), 6.79 (2H), 6.31 (1H), 4.62 (2H), 3.72 (3H); MS (ESI)  $m/z$  270 (M+1).

<633> (b) 3-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<634> 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.29 mL, 2.6 mmol)을 DCM/MeOH (9:1, 20 mL) 중 4-[[1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드 (실시예 22(a)로부터 수득)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 용액 수산화 나트륨 (2 % 수성, 30 mL)에 용해시킨 후, 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 4 N HCl로 중화하였다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 조생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 0.049 g의 표제 화합물을 산출하였다 (6 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.93 (1H), 11.03 (1H), 8.17 (s), 7.44 (1H), 7.37 (1H), 7.10 (1H), 6.96 (1H), 6.05 (1H), 5.89 (2H), 3.89 (3H); MS (ESI)  $m/z$  312 (M+1).

## <636> 실시예 23

### <637> 3-(2-페닐-2-피리딘-2-일에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<638> (a) 4-[(2-페닐-2-피리딘-2-일에틸)아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

<639> 5-아미노-이미다졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드 (0.89 g, 5.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.8 mL, 6.1 mmol)을 무수 메탄올 (50 mL) 중에서 15분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.2 mL) 및 페닐(피리딘-2-일)아세트알데히드 (1.6 g, 8 mmol) (문헌 [Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1982), 3 pp.]; JP57072963호에 기술되어 있는 방법에 따라 제조)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 포화 탄산수소 나트륨의 용액을 첨가하고, 대부분의 메탄올을 진공에서 제거하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 황산 마그네슘 상에서 건조하여 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/암모니아 (메탄올 중 7 N), 0-10 %)로 정제함으로써, 이진 중간생성물을 황색의 고체로서 산출하였다. 이 고체를 무수 메탄올에 용해시키고, 산화 백금 (50 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 30시간 동안 진탕하였다. 셀라이트를 통한 여과에 의해 촉매를 제거하고, 여과액을 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/암모니아 (메탄올 중 7 N), 0-7 %)에 의해 1.0 g (60 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다. MS (ESI)  $m/z$  306 (M-1).

<640> (b) 3-(2-페닐-2-피리딘-2-일에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<641> 에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.12 mL, 0.99 mmol)을 무수(dry) 디클로로메탄 (10 mL) 및 무수 메탄올

(0.1 mL) 중 4-[(2-페닐-2-피리딘-2-일에틸)아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드 (0.28 g, 0.9 mmol, 실시예 23(a)로부터 수득)에 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반한 다음, 농축하고, 수성 수산화 칼륨 (1.2 N, 7 mL)에 용해시킨 후, 80 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 염산 (2 N)을 사용하여 pH를 ~7로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 정제용 HPLC를 사용하여 고체를 정제함으로써, 표제 화합물 36 mg (11 % 수율)을 고체로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.61 (1H), 12.35 (1H), 8.51–8.55 (1H), 7.97 (1H), 7.63–7.69 (1H), 7.20–7.29 (4H), 7.07–7.18 (3H), 5.43–5.51 (1H), 5.24–5.29 (1H), 4.95–5.01 (1H); MS (ESI) m/z 348 (M<sup>+</sup>).

#### 실시예 24

#### 3-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 4-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]-1H-이미다졸-4-카르복스아미드

밤새 교반한 후, 추가분의 시아노수소화붕소나트륨 (0.48 g, 7.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열하여 환류시켰다는 것 이외에는, 퀴놀린-4-카르브알데히드 (1.0 g, 6.4 mmol), 5-아미노이미다졸-4-카르복스아미드 (0.80 g, 6.4 mmol), 아세트산 (0.44 mL, 7.6 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.48 g, 7.6 mmol)을 사용하여 실시예 17(e)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 수득된 조물질 2.9 g의 일부를 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/z 268 (M+1).

(b) 3-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.5 mL, 4.18 mmol)을 무수 디클로로메탄 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL) 혼합물에 용해시킨 4-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]-1H-이미다졸-4-카르복스아미드 (0.93 g, 실시예 24(a)로부터의 조물질)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 밤새 방치한 후, 용액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 1 N NaOH 용액 (30 mL)에 용해시킨 후, 3.5시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 2 N HCl을 사용하여 pH를 ~6.5로 조정하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여 건조함으로써, 0.35 g의 조물질을 생성시켰다. 고체의 일부 (150 mg)를 정제용 HPLC로 정제하고, 수득된 고체를 디클로로메탄 및 에테르로 세척함으로써, 25.9 mg (2단계에 걸쳐 9 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.98 (1H), 12.69 (1H), 8.71 (1H), 8.32 (1H), 8.09 (1H), 8.06 (1H), 7.86–7.82 (1H), 7.75–7.70 (1H), 6.88 (1H), 6.23 (2H); MS (ESI) m/z 310 (M+1).

#### 실시예 25

#### 3-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) 4-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]아미노]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

트리에틸아민 (0.47 mL, 3.38 mmol)을 무수 메탄올 (12 mL) 중 5-아미노이미다졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드 (0.50 g, 3.1 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 6-페녹시니코틴알데히드 (0.74 g, 3.7 mmol) 및 아세트산 (0.09 mL, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 탁한(dark) 용액을 밤새 교반하고, 시아노수소화붕소나트륨 (0.23 g, 3.7 mmol)을 첨가하였다. 추가 시아노수소화붕소나트륨 (0.15 g, 2.4 mmol)을 40분 후에 첨가하고, 혼합물을 다시 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 3시간 동안 가열하고, 시아노수소화붕소나트륨 (0.15 g, 2.4 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 수소화붕소나트륨 (0.12 g, 3.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 가열한 후, 추가 수소화붕소나트륨 (0.15 g, 4.0 mmol) 및 NMP (1.0 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, NaHCO<sub>3</sub> (포화, 20 mL)를 첨가하고, 일부 메탄올을 진공에서 제거하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 상을 1 N HCl (2×30 mL)로 추출한 후, 2 N NaOH를 사용하여 산성 상을 염기성화 하고, DCM으로 추출하였다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 실리카 상에서의 컬럼 크로마토그래피 (DCM + NH<sub>3</sub> 중 0 내지 10 % MeOH)로 정제함으로써, 0.25 g (0.81 mmol, 26 %)의 옅은 녹색인 시럽을 산출하였다.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.98 (1H) 7.68 (1H) 7.38 (2H) 7.18 (1H) 7.09 (2H) 6.99 (1H) 6.86 (1H) 6.46 (1H) 5.95 (2H) 4.37 (2H); MS (ESI) m/z 308 (M-1).

(b) 3-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.096 mL, 0.85 mmol)을 무수 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 4-[(6-페녹시피리딘-3-일)메틸]아미노-1H-이미다졸-5-카르복스아미드 (0.25 g, 0.81 mmol, 실시예 25(a)로부터 수득)에 첨가하였다. 주변 온도에서 2.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축하여 건조하였다. 수산화 나트륨 (10 mL, 2 % w/v)을 첨가하고, 용액을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각한 후, 2 N HCl을 사용하여 pH를 4-5로 조정하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DMSO/물로부터 재결정화함으로써, 백색의 결정질 물질을 산출하였다. 이 물질의 일부를 MeOH로부터 재결정화함으로써, 35 mg (0.10 mmol, 12 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.23 (1H) 8.17 (1H) 7.91 (1H) 7.39 (2H) 7.19 (1H) 7.09 (2H) 6.96 (1H) 5.67 (2H); MS (ESI) m/z 352 (M+1).

실시예 26

3-{2-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

(a) tert-부틸 {2-[(5-카르바모일-1H-이미다졸-4-일)아미노]에틸}카르바메이트

무수 메탄올 (100 mL) 중 5-아미노-이미다졸-4-카르복스아미드 히드로클로라이드 (10 g, 62 mmol) 및 트리에틸아민 (8.7 mL, 63 mmol)의 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 아세트산 (0.9 mL, 16 mmol) 및 N-boc-2-아미노아세트알데히드 (11 g, 67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 시아노수소화붕소 나트륨 (5 g, 80 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 포화 탄산수소 나트륨의 용액을 첨가하고, 대부분의 메탄올을 진공에서 제거하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 상을 황산 마그네슘 상에서 건조하여 농축하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/아모니아 (메탄올 중 7 N), 0-6 %)로 정제함으로써, 9.2 g (55 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.87 (1H), 6.67 (2H), 3.25 (2H), 3.03-3.09 (2H), 1.37 (9H); MS (ESI) m/z 268 (M-1).

(b) 3-(2-아미노에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

0 °C에서, 벤조일 이소티오시아네이트 (1.3 mL, 9.8 mmol)을 디클로로메탄 (25 mL) 및 메탄올 (0.050 mL) 중 tert-부틸 {2-[(5-카르바모일-1H-이미다졸-4-일)아미노]에틸}카르바메이트 (2.5 g, 9.3 mmol, 실시예 26(a)로부터 수득)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에 도달할 때까지 방치하고, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 아모니아 (메탄올 중 7 N, 30 mL)에 용해시키고, 80 °C에서 5시간 동안 마이크로파 가열에 적용하였다. 다음에, 용매를 증발시키고, Boc-보호된 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 95:5)로 정제함으로써, 1.5 g (52 % 수율)을 산출하였다. 이 물질 (1.5 g, 4.9 mmol)을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (7 mL)로 처리하였다. 2시간 후, 혼합물을 농축하고, 디에틸 에테르를 첨가한 후, 고체를 수집하여 진공에서 건조함으로써, 1.1 g (67 % 수율)의 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세트산염으로서 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.93 (1H), 12.57 (1H), 8.22 (1H), 4.76 (2H), 3.29 (2H); MS (ESI) m/z 210 (M-1).

(c) 3-{2-[(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

3-(2-아미노에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트 (98 mg, 0.3 mmol, 실시예 26(b)로부터 수득) 및 트리에틸아민 (0.043 mL, 0.31 mmol)을 무수 메탄올 중에서 15분 동안 교반하였다. 4-퀴놀린 카르복스알데히드 (47 mg, 0.3 mmol) 및 아세트산 (3 액적)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 시아노수소화붕소나트륨 (28 mg, 0.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 다음에, 혼합물을 농축하고, 정제용 HPLC로 정제함으로써, 31 mg (29 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.39 (1H), 8.80 (1H), 8.11–8.17 (2H), 8.00 (1H), 7.71–7.77 (1H), 7.55–7.62 (1H), 7.49 (1H), 4.66 (2H), 4.28 (2H), 3.09 (2H); MS (ESI) *m/z* 351 (M–1).

실시예 27

3-(2-[(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)메틸]아미노)에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

3-(2-아미노에틸)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트 (98 mg, 0.3 mmol, 실시예 26(b)로부터 수득) 및 1-메틸인돌-3-알데히드 (51 mg, 0.03 mmol)을 사용하여 실시예 26(c)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 0.021 g (20 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.96 (1H), 7.56–7.60 (1H), 7.36–7.39 (1H), 7.22 (1H), 7.11–7.16 (1H), 6.98–7.03 (1H), 4.66 (2H), 3.99 (2H), 3.73 (3H), 3.08 (2H); MS (ESI) *m/z* 353 (M–1).

실시예 28

3-{2-[메틸(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

(a) *tert*-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트

0 °C에서, 데스-마르틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane) (22 g, 52 mmol)을 디클로로메탄 중 2-(N-Boc-메틸아미노)에탄올 (8.8 g, 50 mmol)에 일부분씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에 도달할 때까지 방치하고, 3시간 동안 교반하였다. 수성 탄산수소 나트륨의 포화 용액 및 나트륨 티오술파이트를 첨가하고, 생성된 용액을 0.5 시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 포화 탄산수소 나트륨 용액으로 세척한 후, 황산 마그네슘 상에서 건조하여 농축함으로써, 9 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 산출하였다. GC-MS *m/z* 174 (M+1).

(b) *tert*-부틸 {2-[(5-카르바모일-1*H*-이미다졸-4-일)아미노]에틸}메틸카르바메이트

5-아미노-이미다졸-4-카르복사미드 히드로클로라이드 (5.7 g, 35 mmol, 실시예 28(a)로부터 수득), 트리에틸아민 (5.3 mL, 39 mmol), *tert*-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (9 g, 50 mmol), 아세트산 (0.5 mL) 및 시아노수소화붕소나트륨 (3.8 g, 60 mmol)을 사용하여 실시예 27(a)에 기술되어 있는 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 7.4 g (74 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.20 (1H), 3.35–3.41 (2H), 3.29–3.35 (2H), 2.94 (3H), 1.51 (9H); MS (ESI) *m/z* 282 (M–1).

(c) 3-[2-(메틸아미노)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

에톡시카르보닐 이소티오시아네이트 (0.67 mL, 5.7 mmol)을 무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 *tert*-부틸 {2-[(5-카르바모일-1*H*-이미다졸-4-일)아미노]에틸}메틸카르바메이트 (1.5 g, 5.3 mmol, 실시예 28(b)로부터 수득)에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 농축하여 수성 수산화 나트륨 (2 N, 15 mL)에 용해시킨 다음, 120 °C에서 15분 동안 마이크로파 가열에 적용하였다. 염산 (6 N)을 사용하여 반응 혼합물을 산성 pH로 조정하였다. 침전된 고체를 수집하여 건조함으로써, 1.8 g의 물질을 산출하였다. 고체를 디클로로메탄 (15 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 트리플루오로아세트산 (5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 디에틸 에테르 (40 mL)를 첨가하였다. 생성된 고체를 수집하여 건조함으로써, 0.93 g (52 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.96 (1H), 12.60 (1H), 8.22 (1H), 4.79 (2H), 3.40–3.42 (2H), 2.61 (3H); MS (ESI) *m/z* 224 (M–1).

(d) 3-{2-[메틸(퀴놀린-4-일메틸)아미노]에틸}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

3-[2-(메틸아미노)에틸]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트 (0.10 g, 0.29 mmol, 실시예 28(c)로부터 수득), 트리에틸아민 (0.032 mL, 0.32 mmol), 4-퀴놀린 카르복사알데히드 (0.060 g,

0.38 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (0.028 g, 0.44 mmol)을 사용하여 실시예 26(c)에 기술되어 있는 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 0.015 g (14 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.69 (1H), 12.28 (1H), 8.74 (1H), 8.00–8.05 (2H), 7.93–7.97 (1H), 7.64–7.69 (1H), 7.39–7.44 (1H), 7.34 (1H), 4.63 (2H), 3.97 (2H), 2.93 (2H), 2.38 (3H); MS (ESI)  $m/z$  365 (M–1).

실시예 29

3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

(a) *tert*-부틸 1-메틸-2-옥소에틸-카르바메이트

디클로로메탄 (34 mL) 중 *N*-Boc-2-아미노-1-프로판올 (1.8 g, 10 mmol)의 교반 용액에 테트라부틸암모늄 클로라이드 (0.28 g, 1.0 mmol), TEMPO (0.16 g, 1.0 mmol), *N*-클로로숙신이미드 (2.1 g, 15.4 mmol) 및  $\text{NaHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5 N/0.05 N, 34 mL)를 첨가하였다. 3시간 후, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 여과하여 농축하였다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 12:1, 이어서 2:1)로 정제함으로써, 표제 화합물을 백색의 고체로서 산출하였다 (0.95 g, 55 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.57 (1H), 5.18 (1H), 4.26–4.18 (1H), 1.46 (9H), 1.34 (3H)

(b) *tert*-부틸 {2-[(5-카르바모일-1H-이미다졸-4-일)아미노]-1-메틸에틸}카르바메이트

에탄올 (10 mL) 중 *tert*-부틸 1-메틸-2-옥소에틸-카르바메이트 (0.82 g, 4.8 mmol, 실시예 29(a)로부터 수득) 교반 용액에 5-아미노이미다졸-4-카르복사미드 (9.4 mL, 67 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 빙초산(glacial acetic acid) (0.28 mL, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 다시 1시간 후, 시아노수소화붕소나트륨 (0.48 g, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 20시간 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올, 95:5, 이어서 90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물을 고체로서 산출하였다 (0.95 g, 66 % 수율).

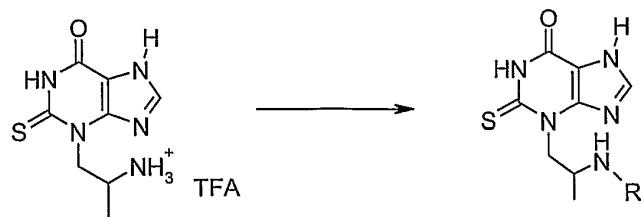
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.17 (1H), 6.51 (1H), 4.71 (1H), 3.57–3.46 (1H), 3.40 (1H), 3.06–2.96 (1H), 1.48 (9H), 1.25 (3H); MS (ESI)  $m/z$  284 (M+1).

(c) 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

디클로로메탄 (10 mL) 중 *tert*-부틸 {2-[(5-카르바모일-1H-이미다졸-4-일)아미노]-1-메틸에틸}카르바메이트 (0.70 g, 2.8 mmol, 실시예 29(b)로부터 수득) 교반 용액에 벤조일 이소티오시아네이트 (0.50 mL, 3.6 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 침전물을 여과하여 건조함으로써, 백색의 고체 (0.69 g, 1.5 mmol)을 산출하였다. 이 고체를 밀봉가능 튜브 내에서 메탄올 중 암모니아 (7 N, 17 mL)와 혼합하였다. 용기를 밀봉하고, 3시간 동안 80 °C 오일 배스에 위치시켰다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 진공에서 농축하였다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트, 50 내지 100 %)로 정제함으로써, Boc 보호된 화합물 (0.27 g, 54 % 수율)을 산출하였다. 이 백색 고체의 일부 (0.16 g, 0.50 mmol)를 트리플루오로아세트산 및 디클로로메탄 (1:1, 5 mL)에 용해시켰다. 실온에서 2시간 후, 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄으로 처리한 다음, 농축하였다. 디클로로메탄 처리를 반복한 후, 두 번째 디클로로메탄을 첨가하고, 형성된 침전물을 여과하여 진공에서 건조함으로써, 0.15 g의 조생성물을 제공하였다. 생성물을 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다 (0.08 g, 48 % 수율).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.95 (1H), 12.63 (1H), 8.23 (1H), 7.90 (3H), 4.70 (1H), 4.55 (1H), 3.94–3.84 (1H), 1.27 (3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm -74 (3F); MS (ESI)  $m/z$  226 (M+1).

<697> 실시예 30 내지 56에 사용된 일반적 방법



<698>

<699> 알데히드 (0.33 mmol, 0.95 당량) 및 트리에틸아민 (0.35 mmol, 1 당량)을 무수 메탄올 (3 mL) 중 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 (0.35 mmol, 실시예 18(c)로부터 수득)의 현탁액에 첨가하였다. 실온에서 15분 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 무수 메탄올 (3 mL)에 현탁시키고, 10분 후, 아세트산 (0.35 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 다시 15분 후, 시아노수소화붕소나트륨 (0.34 mmol, 0.97 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 밤새 방치한 후, 10 액적의 트리플루오로아세트산 또는 아세트산을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성물을 정제용 HPLC로 정제하고 동결건조함으로써, 원하는 화합물을 산출하였다. R은 상기 화학식 I에서의 R<sup>1</sup>으로 규정된다.

<700> 실시예 30

<701> 3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

<702> 피리딘-2-카르브알데히드 (27  $\mu$ L, 0.28 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 35 mg (27 % 수율, 0.081 mmol)의 표제 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13.98 (1H), 12.63 (1H), 9.16 (2H), 8.59 (1H), 8.22 (1H), 7.89 (1H), 7.47 (1H), 7.43 (1H), 4.99 (1H), 4.63 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H), 4.06 (1H), 1.39 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+H).

<703>

<704> 실시예 31

<705> 3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<706> 피리딘-3-카르브알데히드 (60 mg, 0.56 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 34 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (18 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.39 (1H), 8.39 (1H), 8.38 (1H), 8.12 (1H), 7.59 (1H), 7.24 (1H), 4.58 (1H), 4.36 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.42–3.34 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+1).

<707>

<708> 실시예 32

<709> 3-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

<710> 4-피리딘카르복살데히드 (36 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 52 mg (46 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.37 (1H), 8.39–8.38 (2H), 8.10 (1H), 7.21–7.19 (2H), 4.57 (1H), 4.37 (1H), 3.84 (1H), 3.70 (1H), 3.40–3.35 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 317 (M+1).

<711>

<712> 실시예 33

<713> 3-{2-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]아미노}프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트

<714> 6-클로로피리딘-3-카르브알데히드 (48 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 27 mg (16 % 수율)의 원하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.67 (1H), 9.07 (2H), 8.50 (1H), 8.25 (1H), 7.96 (1H), 7.64 (1H), 4.91 (1H), 4.67 (1H), 4.46 (1H), 4.32 (1H), 4.11–4.07 (1H), 1.36 (3H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -73.8 (3F); MS (ESI) m/z 351 (M+1).

실시예 34

3-[2-({[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트레이트

6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보알데히드 (59 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 22 mg (12 % 수율)의 원하는 생성물을 그의 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.84 (1H), 8.25 (1H), 8.20 (1H), 8.03 (1H), 4.90 (1H), 4.67 (1H), 4.61–4.50 (1H), 4.50 – 4.36 (1H), 4.20–4.12 (1H), 1.36 (3H).

<sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -69.0 (3F), -73.8 (3F); MS (ESI) m/z 385 (M+1).

실시예 35

3-(2-({(4,6-디클로로피리미딘-5-일)메틸}아미노)프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

4,6-디클로로피리미딘-5-카르보알데히드 (87 mg, 0.49 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 135 mg의 생성물을 생성시켰다. DMSO/물로부터의 재결정화에 의해 물질 일부 (60 mg)의 추가적인 정제를 수행함으로써, 55 mg (65 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.37 (1H), 8.72 (1H), 8.10 (1H), 4.55 (1H), 4.26 (1H), 3.89 (2H), 3.42–3.35 (1H), 1.11 (3H); MS (ESI) m/z 386 (M+1).

실시예 36

3-[2-({[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]메틸}아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

2-디메틸아미노피리미딘-5-카르보알데히드 (71 mg, 0.47 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하고, 정제용 HPLC 및 물과 메탄올을 사용한 연화처리를 수행함으로써, 6.0 mg (3 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.11(2H), 8.06 (1H), 4.56 (1H), 4.29 (1H), 3.62 (1H), 3.45 (1H), 3.41–3.39 (1H), 3.05 (6H), 0.99 (3H); MS (ESI) m/z 361 (M+1).

실시예 37

3-(2-[(퀴놀린-2-일메틸)아미노]프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 트리플루오로아세트레이트

2-퀴놀린-카르보알데히드 (53 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 20 mg (12 % 수율)의 원하는 생성물을 그의 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.99 (1H), 12.67 (1H), 9.22 (2H), 8.45 (1H), 8.29 (1H), 8.03 (1H), 7.98 (1H), 7.83 (1H), 7.66 (1H), 7.54 (1H), 5.04 (1H), 4.78 (1H), 4.69 (1H), 4.55 (1H), 4.13 – 4.09 (1H), 1.45 (3H); <sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -74.0 (3F); MS (ESI) m/z 370 (M+1).

실시예 38

3-(2-[(퀴놀린-3-일메틸)아미노]프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온

퀴놀린-3-카르보알데히드 (88 mg, 0.56 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써



써, 43 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (20 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.35 (1H), 8.74 (1H), 8.08–8.05 (2H), 7.96 (1H), 7.84 (1H), 7.72–7.67 (1H), 7.59–7.54 (1H), 4.62 (1H), 4.40 (1H), 4.04 (1H), 3.89 (1H), 3.49–3.43 (1H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 367 (M+1).

실시예 39

3-(2-([(1-*tert*-부틸-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸]아미노)프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

1-*tert*-부틸-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복스알데히드 (61 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 25 mg (18 % 수율)의 원하는 생성물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.72 (1H), 4.52 (1H), 4.38 (1H), 3.48 (1H), 3.40–3.30 (2H), 2.15 (3H), 1.88 (3H), 1.47 (9H), 1.04 (3H); MS (ESI) m/z 390 (M+1).

실시예 40

3-[2-([(1-(1,1-디옥시도테트라히드로-3-티에닐)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸]아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

1-(1,1-디옥시도테트라히드로-3-티에닐)-3,5-디메틸-1*H*-피라졸-4-카르복스알데히드 (114 mg, 0.47 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 128 mg의 생성물을 생성시켰다. 이 물질의 일부 (64 mg)를 이용하여 물과 디클로로메탄을 사용한 세척에 의해 추가적인 정제를 수행하고, 건조함으로써, 34 mg (32 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.04 (1H), 5.09–5.01 (1H), 4.54 (1H), 4.32 (1H), 3.68–3.59 (1H), 3.53 (1H), 3.46–3.36 (1H), 3.33–3.15 (4H), 2.46–2.31 (2H), 2.09 (3H), 1.92 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) m/z 452 (M+1).

실시예 41

3-{2-[(1*H*-벤조이미다졸-2-일)메틸]아미노}프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

1*H*-벤조이미다졸-2-카르복스알데히드 (62 mg, 0.42 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 8.3 mg (4 % 수율)의 원하는 생성물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.30 (1H), 8.06 (1H), 7.46–7.40 (2H), 7.12–7.07 (2H), 4.59 (1H), 4.42 (1H), 4.01 (1H), 3.96 (1H), 3.48–3.30 (2H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 356 (M+1).

실시예 42

3-[2-([(1-(페닐술포닐)-1*H*-피롤-2-일)메틸]아미노)프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 트리플루오로아세트레이트

1-(페닐술포닐)-2-피롤카르복스알데히드 (79 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 121 mg (61 % 수율)의 원하는 생성물을 그의 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14.05 (1H), 12.66 (1H), 9.20 (1H), 8.90 (1H), 8.23 (1H), 7.97 (2H), 7.73 (1H), 7.66 (2H), 7.56 (1H), 6.48 (1H), 6.40 (1H), 4.88 (1H), 4.71 (1H), 4.60–4.47 (2H), 4.15–4.05 (1H), 1.36 (3H); MS (ESI) m/z 445 (M+1).

실시예 43

- <753> 3-{2-[(1-[(4-메틸페닐)술포닐]-1*H*-피롤-2-일)메틸]아미노}프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 트리플루오로아세테이트
- <754> 1-[(4-메틸페닐)술포닐]-1*H*-피롤-2-카르브알데히드 (84 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 표제 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다 (92 mg, 46 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.02 (1H), 12.69 (1H), 9.14 (1H), 8.48 (1H), 8.26 (1H), 7.88 (2H), 7.57–7.55 (1H), 7.47 (2H), 6.48–6.47 (1H), 6.40 (1H), 4.89 (1H), 4.72 (1H), 4.54–4.51 (2H), 4.11 (1H), 2.39 (3H), 1.37 (3H); <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -74.01 (3F); MS (ESI) *m/z* 459 (M+1).
- <755> 실시예 44
- <757> 3-(2-[(1-메틸-1*H*-피롤-2-일)메틸]아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <758> 1-메틸-1*H*-피롤-2-카르브알데히드 (37 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 44 mg (35 % 수율)의 원하는 화합물을 산출하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.06 (1H), 6.53 (1H), 5.77–5.74 (2H), 4.56 (1H), 4.35 (1H), 3.73 (1H), 3.55 (1H), 3.45–3.42 (1H), 3.40 (3H), 1.02 (3H); MS (ESI) *m/z* 319 (M+1).
- <759> 실시예 45
- <761> 3-[2-({1-(4-*sec*-부틸페닐)-1*H*-피롤-2-일)메틸}아미노}프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <762> 1-(4-*sec*-부틸페닐)-1*H*-피롤-2-카르브알데히드 (77 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 26 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (16 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.42 (1H), 8.12 (1H), 7.31 (2H), 7.17 (2H), 6.82 (1H), 6.06–6.03 (2H), 4.48 (1H), 4.29 (1H), 3.75–3.65 (1H), 3.46–3.38 (2H), 2.64–2.56 (1H), 1.58–1.52 (2H), 1.19 (3H), 0.98 (3H), 0.77 (3H); MS (ESI) *m/z* 437 (M+1).
- <763> 실시예 46
- <765> 3-[2-({1-(3-메톡시페닐)-1*H*-피롤-2-일)메틸}아미노}프로필]-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <766> 1-(3-메톡시페닐)-1*H*-피롤-2-카르브알데히드 (113 mg, 0.56 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 55 mg (23 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 (1H), 8.10 (1H), 7.26 (1H), 7.04 (1H), 6.70–6.96 (1H), 6.88–6.85 (2H), 6.07–6.03 (2H), 4.48 (1H), 4.32 (1H), 3.78 (3H), 3.74 (1H), 3.54 (1H), 3.41–3.34 (1H), 0.99 (3H); MS (ESI) *m/z* 411 (M+1).
- <767> 실시예 47
- <769> 3-[2-({[2,5-디메틸-1-(1,3-티아졸-2-일)-1*H*-피롤-3-일]메틸}아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <770> 2,5-디메틸-1-티아졸-2-일-1*H*-피롤-3-카르브알데히드 (116 mg, 0.56 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 50 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (20 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.93 (1H), 7.85 (1H), 7.81 (1H), 5.79 (1H), 4.66 (1H), 4.44 (1H), 3.68 (1H), 3.58–3.48 (2H), 2.05 (3H), 1.99 (3H), 1.10 (3H); MS (ESI) *m/z* 416 (M+1).
- <771> 실시예 48
- <772> 실시예 48
- <773> 3-[2-({[4-(3-클로로벤조일)-1-메틸-1*H*-피롤-2-일]메틸}아미노}프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린



-6-온

<774> 4-(3-클로로벤조일)-1-메틸-1*H*-피롤-2-카르보알데히드 (117 mg, 0.47 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 127 mg의 불순물이 섞인 물질을 생성시켰다. 65 mg의 불순물이 섞인 물질을 물 및 에테르로 세척하는 것에 의해 원하는 화합물을 추가적으로 정제함으로써, 38 mg (35 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.40 (1H), 8.11 (1H), 7.66–7.63 (3H), 7.55–7.51 (1H), 7.32 (1H), 6.32 (1H), 4.58 (1H), 4.35 (1H), 3.79 (1H), 3.61 (1H), 3.53 (3H), 3.48–3.41 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) m/z 457 (M+1).

<775>

<776> 실시예 49

<777> 3-{2-[(1*H*-이미다졸-2-일메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

<778> 이미다졸-2-카르보알데히드 (32 mg, 0.34 mmol)를 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성함으로써, 35 mg의 원하는 생성물을 산출하였다 (25 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.93 (1H), 6.83 (2H), 4.51–4.47 (1H), 4.41–4.35 (1H), 3.80–3.68 (2H), 3.45–3.35 (1H), 0.97 (3H); MS (ESI) m/z 306 (M+1).

<779>

<780> 실시예 50

<781> 3-(2-[(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)메틸]아미노)프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

<782> 1-메틸-1*H*-이미다졸-2-카르보알데히드 (52 mg, 0.47 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 30 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (20 % 수율).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.38 (1H), 8.10 (1H), 6.95 (1H), 6.65 (1H), 4.55 (1H), 4.34 (1H), 3.81 (1H), 3.68 (1H), 3.47 (3H), 3.40–3.37 (1H), 1.03 (3H); MS (ESI) m/z 320 (M+1).

<783>

<784> 실시예 51

<785> 3-(2-[(4-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메틸]아미노)프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

<786> 4-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르보알데히드 (106 mg, 0.56 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 22 mg (9 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.41 (1H), 8.12 (1H), 7.47 (1H), 4.54 (1H), 4.31 (1H), 3.70 (1H), 3.59 (1H), 3.46 (3H), 3.34–3.31 (1H), 1.05 (3H); MS (ESI) m/z 398 (M+1).

<787>

<788> 실시예 52

<789> 3-(2-[(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)메틸]아미노)프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온

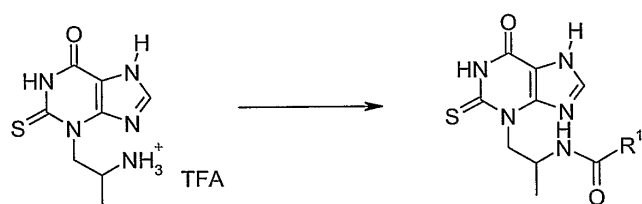
<790> 1-메틸-1*H*-인돌-3-카르보알데히드 (87 mg, 0.55 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하고, 정제용 HPLC를 수행함으로써, 100 mg의 불순물이 섞인 생성물을 생성시켰다. 물 및 메탄올로 세척하는 것에 의해 불순물이 섞인 물질 일부 (41 mg)의 추가적인 정제를 수행함으로써, 39 mg (47 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.88 (1H), 7.41 (1H), 7.34 (1H), 7.12–7.07 (2H), 6.93 (1H), 4.65 (1H), 4.44 (1H), 4.02 (1H), 3.87 (1H), 3.68 (3H), 3.57–3.52 (1H), 1.08 (3H); MS (ESI) m/z 369 (M+1).

<791>

<792> 실시예 53

- <793> 2-티옥소-3-{2-[(1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일메틸)아미노]프로필}-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <794> 1*H*-1,2,3-트리아졸-5-카르브알데히드 (54 mg, 0.56 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 25 mg의 표제 화합물을 생성시켰다 (14 % 수율).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.37 (1H), 8.11 (1H), 7.51 (1H), 4.54 (1H), 4.38 (1H), 3.89 (1H), 3.78 (1H), 3.45–3.34 (1H), 1.02 (3H); MS (ESI) *m/z* 307 (M+1).
- <795> 실시예 54
- <797> 3-[2-({[1-(벤질옥시)-1*H*-이미다졸-2-일]메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <798> 1-벤질옥시-1*H*-이미다졸-2-카르브알데히드 (40 mg, 0.20 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 40 mg (40 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 (1H), 8.09 (1H), 7.43–7.36 (3H), 7.33–7.31 (2H), 7.23 (1H), 6.63 (1H), 5.13 (1H), 5.10 (1H), 4.53 (1H), 4.33 (1H), 3.63 (1H), 3.53 (1H), 3.43–3.34 (1H), 1.01 (3H); MS (ESI) *m/z* 412 (M+1).
- <799> 실시예 55
- <801> 3-(2-[(6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)메틸]아미노)프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <802> 이민 형성을 48시간 동안 수행시켰다는 것 이외에는, 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 (60 mg, 0.18 mmol, 실시예 29(c)로부터 수득) 및 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-카르브알데히드 (33.8 mg, 0.14 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조함으로써, 15 mg (24 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.22 (1H), 8.31 (1H), 7.99 (1H), 7.33 (1H), 7.2 (1H), 4.55 (1H), 4.25 (1H), 4.08 (1H), 3.95 (1H), 3.42–3.39 (1H), 2.27 (3H), 1.07 (3H); MS (ESI) *m/z* 448 (M+1).
- <803> 실시예 56
- <805> 3-{2-[(1-[2-(2-메톡시페녹시)에틸]-1*H*-피롤-2-일]메틸)아미노]프로필}-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온
- <806> 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6*H*-퓨린-6-온 (0.18 g, 0.54 mmol, 실시예 29(c)로부터 수득) 및 1-[2-(2-메톡시페녹시)에틸]-1*H*-피롤-2-카르브알데히드 (125.8 mg; 0.513 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하고, 정제용 HPLC를 수행함으로써, 0.17 g의 생성물을 생성시켰다. 이 물질의 일부 (0.76 g)를 사용하여 물로 연화처리하는 것에 의해 추가적인 정제를 수행하고, 진공에서 건조함으로써, 30.0 mg (29 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.37 (1H), 8.09 (1H), 6.95–6.93 (1H), 6.93–6.83 (3H), 6.75–6.73 (1H), 5.84 (1H), 5.79–5.76 (1H), 4.59 (1H), 4.38 (1H), 4.20 (2H), 4.11 (2H), 3.87 (1H), 3.73 (3H), 3.70 (1H), 3.50–3.45 (1H), 1.04 (3H); MS (ESI) *m/z* 453 (M-1).
- <807> 실시예 57 내지 63에 사용된 일반적 방법



<809>

- <810> (여기서, R<sup>1</sup>은 상기 화학식 I에서와 같이 규정됨)
- <811> 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (0.35 mmol)을 무수 DMF (3 mL) 중 카르복실산 (0.35 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 (1.2 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 실온에서, 3-(2-아미노프로필)-2-티옥소-1,2,3,7-테트라히드로-6H-퓨린-6-온 (120 mg, 0.35 mmol, 실시예 29(c)로부터 수득)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 현탁시키고, 3-4 액적의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 농축하거나 여과하고, 원하는 생성물을 정제용 HPLC에 의해, 또는 재결정화에 의해 정제하였다.
- <812> **실시예 57**
- <813> **N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]피리딘-2-카르복사미드**
- <814> 2-피콜린산 (44 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성하고, 정제용 HPLC로 정제함으로써, 50 mg (43 % 수율)의 원하는 생성물을 백색의 분말로서 산출하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.74 (1H), 12.44 (1H), 8.70 (1H), 8.57 (1H), 8.10 (1H), 7.92 (1H), 7.84 (1H), 7.57-7.52 (1H), 4.82-4.77 (2H), 4.59 (1H), 1.28 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1).
- <815>
- <816> **실시예 58**
- <817> **N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]니코틴아미드**
- <818> 니코틴산 (44 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조생성 화합물을 물, 메탄올, 이어서 디클로로메탄으로 연화처리하는 것에 의해 정제한 다음, 생성된 고체를 DMSO (~10 mL)에 용해시키고, 물 (~4 mL)을 첨가함으로써 침전시켰다. 여과 및 물을 사용한 세척 후, 화합물을 진공에서 건조함으로써, 65 mg (56 % 수율)의 표제 화합물을 생성시켰다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.73 (1H), 12.41 (1H), 8.77 (1H), 8.64 (1H), 8.52 (1H), 8.10 (1H), 7.96 (1H), 7.43 (1H), 4.84-4.79 (1H), 4.73 (1H), 4.56 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 331(M+1).
- <819>
- <820> **실시예 59**
- <821> **N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)-에틸]이소니코틴아미드**
- <822> 이소니코틴산 (44 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 디클로로메탄으로 연화처리하는 것에 의해 정제를 수행함으로써, 54 mg (46 % 수율)의 표제 화합물을 산출하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.73 (1H), 12.43 (1H), 8.66-8.64 (2H), 8.62 (1H), 8.11 (1H), 7.55-7.53 (2H), 4.85-4.77 (1H), 4.72 (1H), 4.57 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 331 (M+1).
- <823>
- <824> **실시예 60**
- <825> **N-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]-1,8-나프티리딘-2-카르복사미드**
- <826> 1,8-나프티리딘-2-카르복실산 (62 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 DMSO/H<sub>2</sub>O로부터 재결정화하는 것에 의해 정제하고, 여과한 후, 물, 메탄올 및 디클로로메탄으로 고체를 세척한 다음, 진공에서 건조함으로써, 40 mg (30 % 수율)의 표제 화합물을 제공하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.43 (1H), 9.21 (1H), 8.98 (1H), 8.61 (1H), 8.56 (1H), 8.07 (1H), 8.04 (1H), 7.73 (1H), 4.90–4.81 (2H), 4.66 (1H), 1.36 (3H); MS (ESI) m/z 382 (M+1).

#### 실시예 61

*N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]퀴놀린-2-카르복사미드

퀴놀린-2-카르복실산 (61 mg, 0.35 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하고, 정제용 HPLC로 정제함으로써, 표제 화합물을 산출하였다 (45 mg, 34 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.43 (1H), 8.97 (1H), 8.49 (1H), 8.18 (1H), 8.14 (1H), 8.05 (1H), 7.98 (1H), 7.87 (1H), 7.71 (1H), 4.88 (1H), 4.81–4.74 (1H), 4.65 (1H), 1.35 (3H); MS (ESI) m/z 381(M+1).

#### 실시예 62

*N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]피리미딘-2-카르복사미드

피리미딘-2-카르복실산 (28 mg, 0.23 mmol)을 사용하여 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. DMSO/물로부터 침전시키는 것에 의해 조생성물 60 mg의 정제를 수행하고, 침전물을 수집한 다음, 물 및 메탄올로 그것을 세척하였다. 다음에, 물을 사용하여 물질을 처리한 후, 현탁액을 초음파처리함으로써, 원하는 화합물로부터 수용성 불순물을 분리하였다. 여과 및 건조함으로써, 17 mg (22 % 수율, 0.051 mmol)의 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 12.43 (1H), 8.89 (2H), 8.84 (1H), 8.09 (1H), 7.64 (1H), 4.83–4.71 (2H), 4.62–4.58 (1H), 1.29 (3H); MS (ESI) m/z 332 (M+H).

#### 실시예 63

*N*-[1-메틸-2-(6-옥소-2-티옥소-1,2,6,7-테트라히드로-3H-퓨린-3-일)에틸]-1*H*-이미다졸-2-카르복사미드 트리플루오로아세테이트

1*H*-이미다졸-2-카르복실산 (40 mg, 0.35 mmol)을 사용하여, 상기한 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 합성하고, 정제용 HPLC로 정제함으로써, 47 mg (30 % 수율)의 원하는 생성물을 트리플루오로아세트산염으로서 산출하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.76 (1H), 12.87 (1H), 12.45 (1H), 8.17–8.10 (2H), 7.05 (2H), 4.82–4.75 (2H), 4.55 (1H), 1.26 (3H); MS (ESI) m/z 320 (M+1).

#### 스크리닝

MPO 억제 활성의 측정 방법이 특허 출원 WO 02/090575호에 개시되어 있다. 화합물을 단독으로, 또는 첨가된 티로신의 존재 하에 시험한 하기의 스크리닝으로 본 발명에 따른 화합물의 약리학적 활성을 시험하였다.

분석 완충제: 10 mM 타우린 및 100 mM NaCl을 함유하는 20 mM 나트륨/칼륨 포스페이트 완충제 pH 6.5

발색 시약: 2 mM 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB), 200 μM KI, 20 % DMF가 포함된 200 mM 아세테이트 완충제 pH 5.4

분석 완충제 중 희석된 화합물 10 μl에, 20 μM의 티로신을 포함하거나 포함하지 않는 (존재할 경우, 최종 농도 8 μM) 40 μl의 인간 MPO (최종 농도 2.5 nM)를 첨가하고, 혼합물을 주변 온도에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 다음에, 50 μl의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (최종 농도 100 μM), 또는 대조구로서의 분석 완충제 단독을 첨가하였다. 주변 온도에서 10분 동안 인큐베이션한 후, 10 μl의 0.2 mg/ml 카탈라제 (최종 농도 18 μg/ml)를 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물을 추가적인 5분 동안 방치한 후, 100 μl의 TMB 발색 시약을 첨가하였다. 다음에, 약 5분 후, 형성된 산화 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘의 양을 흡수 분광법을 사용하여 약 650 nm에

서 측정하였다. 다음에, 표준 절차를 사용하여  $IC_{50}$  값을 측정하였다.

<845>

상기 스크리닝의 하나 이상의 버전으로 시험하였을 때, 실시예 1 내지 51의 화합물은  $60 \mu M$  미만의  $IC_{50}$  값을 도출함으로써, 이들이 유용한 치료 활성을 보일 것으로 예상됨을 나타내었다. 대표적인 결과를 하기 표에 나타내었다.

<846>

화합물	MPO의 억제 (티로신 존재 하)
	$IC_{50} \mu M$
실시예 3	0.1
실시예 9	10
실시예 44	2.2