



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0120014

(43) 공개일자 2006년11월24일

(21) 출원번호 10-2006-7006638

(22) 출원일자 2006년04월06일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년04월06일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/001421

(87) 국제공개번호 WO 2005/033115

국제출원일자 2004년10월05일

국제공개일자 2005년04월14일

(30) 우선권주장 0302666-3 2003년10월07일 스웨덴(SE)
0302667-1 2003년10월07일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 노르트팔, 군나르
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알앤디 쇠더탈제 라인, 토비아스
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알앤디 쇠더탈제 손, 대니얼
스웨덴 에스-151 85 쇠더탈제 아스트라제네카 알앤디 쇠더탈제 켄리보, 로날드
라트비아 엘브이-1006 리가 아이쯔크라우클레스 21 오에스아이

(74) 대리인 장수길
김영

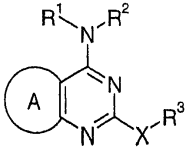
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 케모킨, 특히 C X3C R1 수용체 길항제로서 유용한 신규한2-치환된 4-아미노-티아졸로[4,5-D] 피리미딘

(57) 요약

신규한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염과 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제약 조성물 및 치료에서의 그의 용도를 개시한다:

<화학식 I>



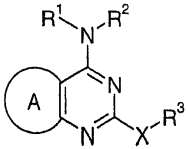
상기 식에서, A, R¹, R², R³ 및 X는 명세서에 정의한 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 CX₃CR¹ 수용체 길항제이고, 이로 인해 신경변성 장애, 탈수초 질환, 죽상동맥경화증 및 통증의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

특허청구의 범위

청구항 1.

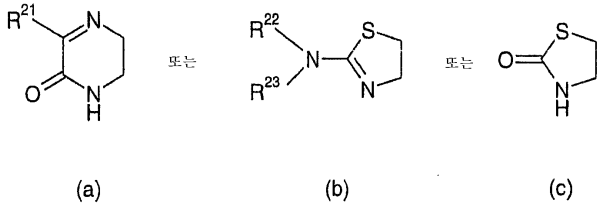
하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 하기 화학식 (a) 또는 (b) 또는 (c)의 기를 나타내고:



R¹ 및 R²는 독립적으로 H, C1 내지 8 알킬, C2 내지 8 알케닐, C2 내지 8 알키닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 마지막 4개의 기는 OH, C1 내지 6 알콕시, CH₂OR⁴, NR⁵R⁶, CO₂R⁷ 및 CONR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환될 수 있고;

R³은 C1 내지 6 알킬, C2 내지 6 알케닐, C2 내지 6 알키닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠는 쇠 중에 O, NR¹⁰ 또는 S 원자를 임의로 포함하고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬기는 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 헤테로방향족 고리로 임의로 치환되고; 상기 페닐 또는 헤테로방향족 고리는 할로젠, C1 내지 4 알킬, OH, C1 내지 4 알콕시, CN, CO₂R¹¹, NR¹²R¹³, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁶, NR¹⁷SO₂R¹⁸ 및 SO₂NR¹⁹R²⁰으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환되고;

X는 O 또는 S(O)를 나타내고;

R²¹은 H, CH₂OR²⁴, CH₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁴ 또는 CONR²⁴R²⁵를 나타내고;

R^{22} 및 R^{23} 은 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, C2 내지 6 알케닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기는 OR^{24} , $NR^{24}R^{25}$, CO_2R^{24} 또는 $CONR^{24}R^{25}$ 로 임의로 치환되거나; 또는 기 $-NR^{22}R^{23}$ 이 함께, O, $S(O)_n$ 및 NR^{26} 으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자가 임의로 포함되고 OR^{24} , $NR^{24}R^{25}$, CO_2R^{24} 또는 $CONR^{24}R^{25}$ 로 임의로 치환된 3 내지 7-원 포화 아자시클릭 고리를 나타내고;

n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내고;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^1 이 H 또는 CH_3 을 나타내는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내는 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며, 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 제제.

청구항 7.

CX_3CR1 수용체에 대한 길항작용이 이로운 질환 또는 증상을 앓고 있거나 앓기 쉬운 인간에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간의 질환 또는 증상을 치료하거나 이의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 8.

CX₃CR1 수용체에 대한 길항작용이 이로운 인간의 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 9.

신경변성 장애, 탈수초 질환, 죽상동맥경화증 또는 통증의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

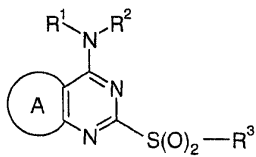
청구항 10.

- (a) 화학식 I에서의 X가 O를 나타내는 경우, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는
- (b) 화학식 I에서의 X가 S(O)를 나타내는 경우, 산화제 1 당량으로 하기 화학식 IV의 화합물을 산화시키는 단계; 및

필요하다면, 생성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 다른 염을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계; 또는 생성된 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계; 및 원한다면, 생성된 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법:

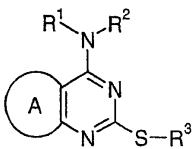
<화학식 II>



<화학식 III>



<화학식 IV>



상기 식에서, A, R¹, R² 및 R³은 제1항에서 정의한 바와 같고,

화학식 III에서의 R³은 화학식 II에서의 R³ 기와 독립적이다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 2-치환된 4-아미노-5,6-융합된-피리미딘 유도체와, 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제약 조성물 및 치료에서의 그의 용도를 개시한다.

배경기술

케모킨은 천식 및 알러지성 질환 및 염증성 장 질환 (IBD)을 비롯한 다양한 질환 및 장애 뿐만 아니라 류마티스 관절염 및 죽상동맥경화증과 같은 자가면역 병증에서의 면역 및 염증 반응에서 중요한 역할을 한다. 이 분비된 소분자는 보존된 4개의 시스테인 모티프를 특징으로 하는 8 내지 14 kDa 단백질의 성장하는 슈퍼패밀리이다. 케모킨 슈퍼패밀리는 특징적인 구조적 모티프를 나타내는 2개의 주요 그룹인 Cys-X-Cys (C-X-C) 및 Cys-Cys (C-C) 족으로 나눌 수 있다. 상기 두 그룹은 NH와 인접한 시스테인 잔기 쌍 사이의 단일 아미노 산 삽입 및 서열 유사성을 토대로 구별된다.

C-X-C 케모킨에는 중성구의 몇몇 강력한 화학유인물질 및 활성화자, 예를 들어 인터류킨-8 (CXCL8) 및 중성구-활성화 펩티드 2 (CXCL7)가 포함된다.

C-C 케모킨에는 단핵구 및 림프구의 강력한 화학유인물질이 포함되나, 중성구의 화학유인물질은 포함되지 않는다. 예로는 인간 단핵구 화학주성 단백질 1-3 (CCL2, CCL7 및 CCL8), RANTES (CCL5), 예오타신 (CCL11) 및 대식세포 염증성 단백질 1 α 및 1 β (CCL3 및 CCL4)가 포함된다.

또한, 구조적 모티프 Cys-X₃-Cys (C-X₃-C)를 토대로 하는 제3의 케모킨 족이 존재한다. 상기 C-X₃-C 족은 NH와 인접한 시스테인 잔기 쌍 사이에 삼중 아미노산 삽입을 갖는 것을 토대로 C-X-C 및 C-C 족과 구별된다. CX₃CL1 (또한 프랙탈카인으로도 알려져 있음)은 중추 신경계의 미세아교세포 뿐만 아니라 단핵구, T 세포, NK 세포 및 비만 세포의 강력한 화학유인물질 및 활성화자이다.

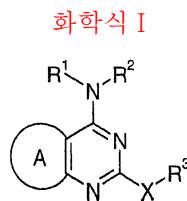
케모킨의 작용이 G 단백질-커플링된 수용체의 하위족에 의해 매개된다는 것은 연구를 통해 증명되어 있다. 특히, CX₃CR1의 작용은 CX₃CR1 수용체에 의해 매개된다.

WO 01/62758은 C-X-C 및 C-C 케모킨 족과 연관된 수용체의 길항제, 특히 CXCR2 수용체의 길항제로서 유용한 특정한 2-치환된 4-아미노-7(8H)-프테리딘은 유도체를 개시하고 있다. WO 00/09511 및 WO 01/58907은 C-X-C 및 C-C 케모킨 족과 연관된 수용체의 길항제, 특히 CXCR2 수용체의 길항제로서 유용한 특정한 2-치환된 4-아미노-티아졸로피리미딘 유도체를 개시하고 있다. WO 01/25242는 C-X-C 및 C-C 케모킨 족과 연관된 수용체의 길항제, 특히 CXCR2 수용체의 길항제로서 유용한 특정한 [1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온 유도체를 개시하고 있다.

본 발명은 WO 00/09511, WO 01/58907, WO 01/25242 및 WO 01/62758에 개시된 화합물과 구조적으로 유사하나 총칭적으로는 그와 구별되는 일군의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 놀랍게도 CX₃CR1 수용체의 길항제로서 유용한 성질을 나타낸다.

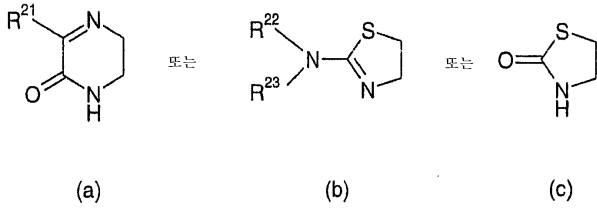
발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서,

A는 하기 화학식 (a) 또는 (b) 또는 (c)의 기를 나타내고:



R¹ 및 R²는 독립적으로 H, C1 내지 8 알킬, C2 내지 8 알케닐, C2 내지 8 알키닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 마지막 4개의 기는 OH, C1 내지 6 알콕시, CH₂OR⁴, NR⁵R⁶, CO₂R⁷ 및 CONR⁸R⁹로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환될 수 있고;

R³은 C1 내지 6 알킬, C2 내지 6 알케닐, C2 내지 6 알키닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠는 쇠 중에 O, NR¹⁰ 또는 S 원자를 임의로 포함하고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬기는 페닐, 또는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 헤테로방향족 고리로 임의로 치환되고; 상기 페닐 또는 헤테로방향족 고리는 할로젠, C1 내지 4 알킬, OH, C1 내지 4 알콕시, CN, CO₂R¹¹, NR¹²R¹³, CONR¹⁴R¹⁵, SO₂R¹⁶, NR¹⁷SO₂R¹⁸ 및 SO₂NR¹⁹R²⁰으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환되고;

X는 O 또는 S(O)를 나타내고;

R²¹은 H, CH₂OR²⁴, CH₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁴ 또는 CONR²⁴R²⁵를 나타내고;

R²² 및 R²³은 독립적으로 H, C1 내지 6 알킬, C2 내지 6 알케닐 또는 C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬을 나타내고; 상기 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기는 OR²⁴, NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁴ 또는 CONR²⁴R²⁵로 임의로 치환되거나; 또는 기 -NR²²R²³이 함께 O, S(O)_n 및 NR²⁶으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자가 임의로 포함되고 OR²⁴, NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁴ 또는 CONR²⁴R²⁵로 임의로 치환된 3 내지 7-원 포화 아자시클릭 고리를 나타내고;

n은 정수 0, 1 또는 2를 나타내고;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²⁴, R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 H 또는 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 및(또는) 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체, 호변이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것을 이해해야 한다.

달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "C1 내지 8 알킬"은 탄소 원자수 1 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 이러한 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실이 포함된다. 용어 "C1 내지 6 알킬" 및 "C1 내지 4 알킬"이 유사하게 해석될 수 있다.

달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "C2 내지 8 알케닐"은 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄소 원자수 2 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 용어 "C2 내지 6 알케닐"이 유사하게 해석될 수 있다.

달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "C2 내지 8 알키닐"은 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 탄소 원자수 2 내지 8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 나타낸다. 용어 "C2 내지 6 알키닐"이 유사하게 해석될 수 있다.

달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "C3 내지 7 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬"은 하나 이상의 이중 결합이 임의로 포함된 3 내지 7-원 비방향족 카르보시클릭 고리를 나타낸다. 예로는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐이 포함된다.

달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "C1 내지 6 알콕시"는 탄소 원자수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 결합된 산소 치환기를 나타낸다. 이러한 기의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시 및 s-부톡시가 포함된다. 용어 "C1 내지 4 알콕시"가 유사하게 해석될 수 있다.

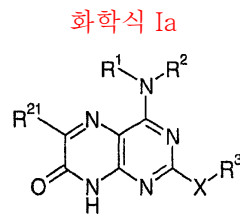
달리 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6-원 헤테로방향족 고리의 예로는 푸란, 티오펜, 피롤, 옥사졸, 옥사디아졸, 이속사졸, 이미다졸, 티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진이 포함된다.

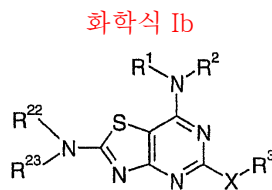
O, S 및 N으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로원자가 임의로 포함된 3 내지 7-원 포화 아자시클릭 고리의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진이 포함된다.

R³의 정의에서, "상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐 쇠는 쇠 중에 O, NR¹⁰ 또는 S 원자를 임의로 포함한다"라는 표현은, 화학적으로 가능한 경우 탄소 쇠에 O, S 또는 NR¹⁰ 원자가 개재되었거나 탄소 쇠가 상기 원자로 종결된 것인 1 내지 6개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 배열을 포함한다. 따라서, 상기 정의에는 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 헥사메틸렌, 에틸 에틸렌, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- 및 -CH₂CH₂NR¹⁰-이 포함된다.

본 발명의 한 실시양태에서, A는 화학식 (a)의 기를 나타낸다. 즉, 이는 하기 화학식 Ia의 화합물이다.



본 발명의 다른 실시양태에서, A는 화학식 (b)의 기를 나타낸다. 즉, 이는 하기 화학식 Ib의 화합물이다.



본 발명의 다른 실시양태에서, A는 화학식 (c)의 기를 나타낸다. 즉, 이는 하기 화학식 Ic의 화합물이다.



한 실시양태에서, X는 O를 나타낸다. 다른 실시양태에서, X는 S(O)를 나타낸다.

한 실시양태에서, R²¹은 H, CO₂R²⁴ 또는 CO₂NR²⁴R²⁵를 나타낸다. 다른 실시양태에서, R²¹은 H를 나타낸다.

한 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 C1 내지 3 알킬을 나타낸다. 다른 실시양태에서, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 H를 나타낸다.

한 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 임의로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 임의로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, R^1 은 H 또는 CH_3 을 나타낸다. 다른 실시양태에서, R^1 은 H를 나타낸다.

다른 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 임의로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타낸다. 다른 실시양태에서, R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타낸다.

한 실시양태에서, R^3 은쇄 중에 O 원자를 임의로 포함하는 임의로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다. 다른 실시양태에서, R^3 은쇄 중에 O 원자를 임의로 포함하고 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다. 다른 실시양태에서, R^3 은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (a)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R^1 은 H 또는 CH_3 을 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (a)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R^1 은 H를 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (a)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R^1 은 H 또는 CH_3 을 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (a)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R^1 은 H를 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (b)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R^1 은 H 또는 CH_3 을 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (b)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R^1 은 H를 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (b)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R^1 은 H 또는 CH_3 을 나타내고; R^2 는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH_2OR^4 로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R^3 은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (b)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R¹은 H를 나타내고; R²는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH₂OR⁴로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R³은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (c)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R¹은 H 또는 CH₃을 나타내고; R²는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH₂OR⁴로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R³은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (c)의 기를 나타내고, X는 O를 나타내고, R¹은 H를 나타내고; R²는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH₂OR⁴로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R³은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, A는 화학식 (c)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R¹은 H 또는 CH₃을 나타내고; R²는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH₂OR⁴로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R³은 임의로 치환된 페닐로 치환된 C1 내지 6 알킬을 나타낸다.

다른 실시양태에서, A는 화학식 (c)의 기를 나타내고, X는 S(O)를 나타내고, R¹은 H를 나타내고; R²는 OH로 치환된 C1 내지 8 알킬 또는 OH 또는 CH₂OR⁴로 치환된 C3 내지 7 시클로알킬을 나타내고; R³은 페닐로 치환된 C1 내지 2 알킬을 나타내며; 상기 페닐은 할로젠, C1 내지 6 알콕시 또는 CN으로 임의로 치환된다.

화학식 I의 구체적인 화합물로는 하기 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-(벤질옥시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-(2-페닐에톡시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-(2-페녹시에톡시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-[(2-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-[(4-클로로벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-[(3-클로로벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-{{2-아미노-5-[(2-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-[[2-아미노-5-(벤질옥시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-{{2-아미노-5-[(4-브로모-2-플루오로벤질)-(R_S,S_S)-설피닐][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노}-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-[(2-아미노-5-{{2-(4-브로모페닐)에틸}}-(*R_S*,*S_S*)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올;

(2*R*)-2-[(2-아미노-5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}}-(*R_S*,*S_S*)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올;

(*R*)-2-[(2-아미노-5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}}-(*R_S*,*S_S*)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올;

2-[(2,3-디플루오로벤질)옥시]-4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}프테리딘-7(8*H*)-온;

4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-2-[(3-메톡시벤질)옥시]프테리딘-7(8*H*)-온;

2-[(2-클로로-3-메톡시벤질)옥시]-4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}프테리딘-7(8*H*)-온;

4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-2-(2-페닐에톡시)프테리딘-7(8*H*)-온;

4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-2-(2-페녹시에톡시)프테리딘-7(8*H*)-온;

2-[(2-클로로벤질)옥시]-4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}프테리딘-7(8*H*)-온;

2-[(4-클로로벤질)옥시]-4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}프테리딘-7(8*H*)-온;

4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-2-[(4-메틸벤질)옥시]프테리딘-7(8*H*)-온;

4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-2-[(3-메틸벤질)옥시]프테리딘-7(8*H*)-온;

2-[(3-클로로벤질)옥시]-4-{{(1*S*,2*S*)-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필}아미노}-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복사미드;

2-[(2,3-디플루오로벤질)-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-4-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}프테리딘-7(8*H*)-온;

5-(벤질옥시)-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}-5-(2-페닐에톡시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

5-(벤질옥시)-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)부틸}아미노}-5-{{(1*S*)-1-페닐에틸}옥시}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

N-(3-{{(7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)부틸}아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시}메틸}페닐)-*N*-메틸메탄설폰아미드;

N-(3-{{(7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필}아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시}메틸}페닐)메탄설폰아미드;

5-(벤질옥시)-7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;

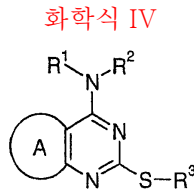
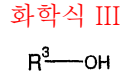
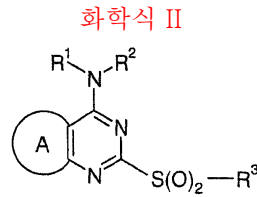
- 7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-[(2-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-[(3-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(2-클로로벤질)옥시]-7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(3-클로로벤질)옥시]-7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(4-클로로벤질)옥시]-7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-[(2-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 4-{{(7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시}메틸}벤조니트릴;
- (*R,S*)-7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-(1-페닐에톡시)-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 7-{{1-(히드록시메틸)시클로펜틸}아미노}-5-{{(1*S*)-1-페닐에틸}옥시}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-{{2-(3-클로로페닐)에틸}-(*R_S*,*S_S*)-설피닐}-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}-*R_S*,*S_S*)-설피닐}-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(2,3-디플루오로벤질)-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[벤질-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(2-클로로벤질)-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[(4-클로로벤질)-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온;
- 5-[벤질-(*R_S*,*S_S*)-설피닐]-7-{{(1*R*)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온.

본 발명에 따라,

- (a) 화학식 I에서의 X가 O를 나타내는 경우, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는
- (b) 화학식 I에서의 X가 S(O)를 나타내는 경우, 산화제 1 당량으로 하기 화학식 IV의 화합물을 산화시키는 단계; 및

필요하다면, 생성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 다른 염을 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계; 또는 생성된 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 전환시키는 단계; 및 원한다면, 생성된 화학식 I의 화합물을 그의 광학 이성질체로 전환시키는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 라세미체의 제조 방법을 제공한다:



상기 식에서, A, R¹, R² 및 R³은 화학식 I에서 정의한 바와 같고,

화학식 III에서의 R³은 화학식 II에서의 R³ 기와 독립적이다.

과정 (a)에서, 반응물 II 및 III은 적합한 비활성 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔 또는 N-메틸피롤리딘 중에서 함께 커플링된다. 반응은 첨가된 염기, 예를 들어 수소화나트륨, 부틸 리튬 또는 리튬 디이소프로필아미드의 존재하에 수행된다. 반응은 적합한 온도, 보통 실온 내지 용매의 비등점에서 수행된다. 반응은 일반적으로 약 1시간 내지 1주의 기간 동안 또는 분석에 의해 요구 생성물의 형성 완료가 확인될 때까지 수행된다.

과정 (b)에서, 화합물은 설파이드의 설폰산염으로 산화에 대해 당업계에 공지된 것과 같은 적합한 산화제 1 당량을 사용하여 산화된다. 바람직한 산화제는 옥손이다. 반응은 일반적으로 주위 온도에서 메탄올 또는 수성 아세트니트릴과 같은 적합한 용매 중에서 수행된다.

화학식 I의 화합물 및 그를 위한 중간체 화합물은 그 자체로 또는 보호된 형태로 제조될 수 있다. 특정 관능기에 적합한 보호기 및 이러한 보호기를 추가하고 제거하기 위한 방법의 세부내용은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts]을 참조한다.

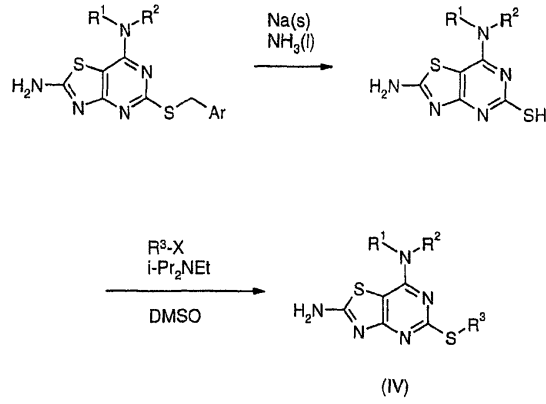
본 발명은 염 형태인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 적합한 염에는 유기산, 무기산, 유기 염기 또는 무기 염기와 형성된 것이 포함된다. 제약상 허용되지 않는 산 또는 염기의 염이 해당 화합물의 제조 및 정제에 이용될 수 있지만, 상기 염은 보통은 제약상 허용될 것이다. 따라서, 바람직한 산 부가염에는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄설폰산 및 벤젠설폰산으로부터 형성된 것이 포함된다. 바람직한 염기 부가염에는 양이온이 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 아연, 콜린, 에탄올아민 또는 디에틸아민인 것이 포함된다.

화학식 I의 화합물의 염은 유리 화합물, 또는 그의 염, 거울상이성질체 또는 라세미체를 적당한 산 또는 염기 1 당량 이상과 반응시켜 형성할 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질 또는 염이 가용성인 용매, 예를 들어, 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있으며, 이들은 진공 중에 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 또한, 반응은 상호교환 과정일 수 있거나, 이온 교환 수지상에서 수행될 수 있다.

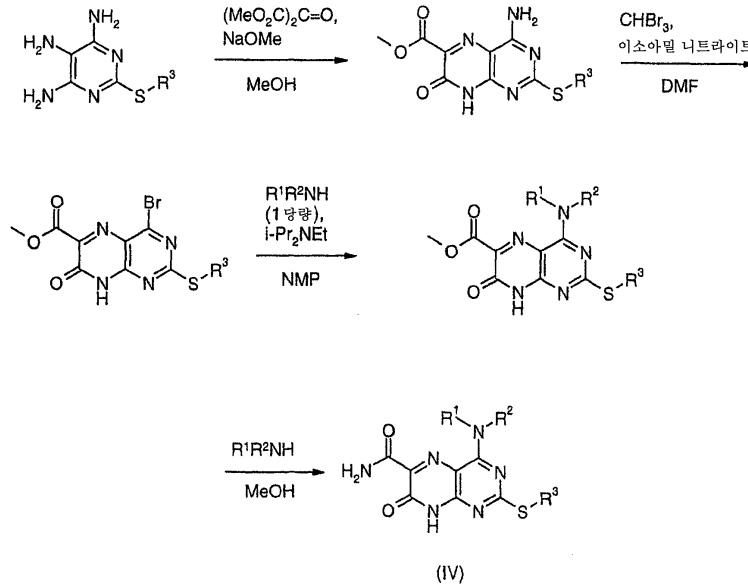
화학식 II의 설폰 유도체는 옥손과 같은 산화제 2 당량 이상을 사용하여 화학식 IV의 상응하는 설파이드를 산화시켜 제조할 수 있다.

일반적으로, 화학식 IV의 화합물은 당업자에게 쉽게 명백한 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이러한 몇몇 방법을 하기 반응식 1 내지 5에 예시한다:

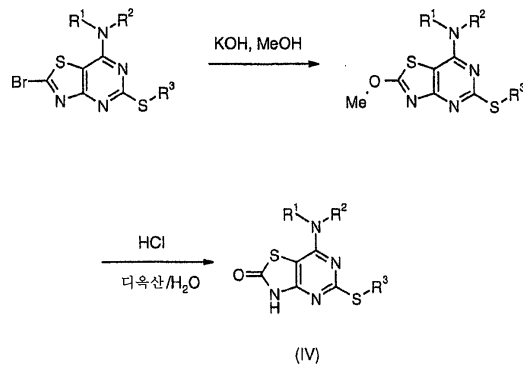
반응식 1



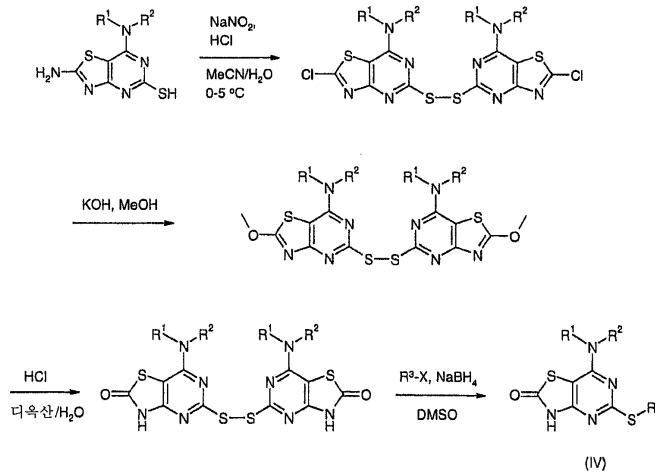
반응식 2



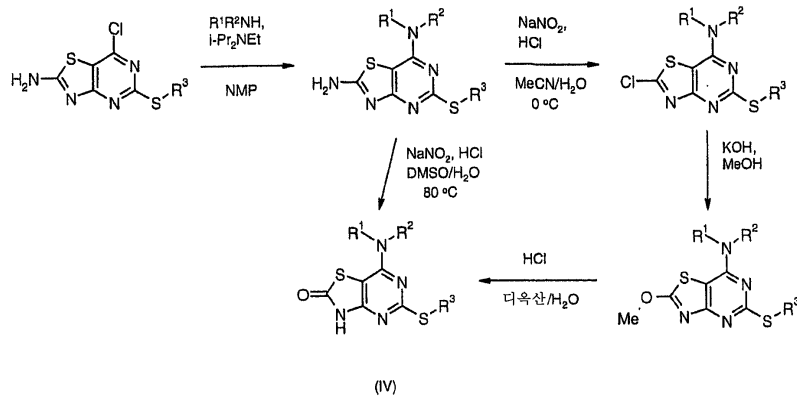
반응식 3



반응식 4



반응식 5



중간체 화합물은 그 자체로 또는 보호된 형태로 사용될 수 있다. 보호기 및 그의 제거 방법의 세부내용은 표준서 ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts]를 참고하여 찾을 수 있다.

본 발명의 화합물 및 그를 위한 중간체는 표준 기술을 사용하여 그의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있고, 필요하다면 추가로 정제될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 그러므로, 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 통상적인 기술, 예를 들어 분별 결정화 또는 HPLC를 이용하여 화합물의 라세미체 혼합물을 분리함으로써 다양한 광학 이성질체를 단리할 수 있다. 별법으로, 광학 활성인 출발 물질을 직접 사용하여 다양한 광학 이성질체를 제조할 수 있다.

중간체 화합물은 거울상이성질체 형태로 존재할 수도 있고, 정제된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 혼합물로서 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 $\text{CX}_3\text{CR}1$ 수용체의 길항제로서의 약리학적 활성을 가지므로 유용하다. 특히, WO 00/09511, WO 01/58907, WO 01/25242 및 WO 01/62758에 기재된 유사한 설파이드 유도체와 비교할 때, 본 발명의 에테르 [화학식 I: $\text{X} = \text{O}$] 및 설폭사이드 [화학식 I: $\text{X} = \text{S}(\text{O})$] 유도체는 현저하게 개선된 용해도 프로파일을 갖는다.

한 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 $\text{CX}_3\text{CR}1$ 수용체에 대한 길항작용이 이로운 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 신경변성 장애, 탈수초 질환, 죽상동맥경화증 또는 통증의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 다발 경화증 (MS)의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

또한 본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량을 CX₃CR1 수용체에 대한 길항작용이 이로운 질환 또는 증상을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 증상을 치료하거나 이의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량을 신경변성 장애, 탈수초 질환, 죽상동맥경화증 또는 통증을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 상기 질환 또는 증상을 치료하거나 이의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량을 다발 경화증 (MS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 상기 질환 또는 증상을 치료하거나 이의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 CX₃CR1 수용체에 대한 길항작용이 이로운 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 신경변성 장애, 탈수초 질환, 죽상동맥경화증 또는 통증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 다발 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료적 유효량 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 CX₃CR1 수용체에서의 활성 조절이 바람직한 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 지시된다. 특히, 상기 화합물은 인간을 비롯한 포유동물에서 신경변성 장애 또는 탈수초 질환의 치료에 사용하기 위해 지시된다. 더욱 특히, 상기 화합물은 다발 경화증의 치료에 사용하기 위해 지시된다. 상기 화합물은 또한 통증, 류마티스 관절염, 골관절염, 졸중, 죽상동맥경화증 및 폐동맥 고혈압의 치료에 유용하다고 지시된다.

구체적으로 언급할 수 있는 증상은 신경변성 질환 및 치매 장애, 예를 들어, 알츠하이머병, 근위축 측삭 경화증 및 기타 운동 뉴런 질환, 크로이츠펠트-야콥병 및 기타 프리온 질환, HIV 뇌병증, 헌팅톤병, 전측두엽 치매, 루이체 치매 및 혈관 치매; 다발신경병증, 예를 들어, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초 다발신경근병증, 다병소성 운동 신경병증 및 신경총 병증; CNS 탈수초, 예를 들어, 급성 파종성/출혈성 뇌척수염 및 아급성 경화성 범뇌염; 신경근육 장애, 예를 들어, 중증 근 무력증 및 램버트-이튼 증후군; 척수 장애, 예를 들어, 열대성 경직성 하반신마비 및 근육강직 증후군; 종양수반 증후군, 예를 들어, 소뇌 변성 및 뇌척수염; CNS 외상; 및 편두통이다.

예방은 해당 질환 또는 증상의 에피소드를 이전에 겪었거나 이의 위험이 증가된 상태라고 고려되는 인간의 치료와 특히 연관될 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 증상이 발전될 위험에 있는 자는 일반적으로 상기 질환 또는 증상의 가족력을 가진 자 또는 유전자 시험 또는 스크리닝에 의해 상기 질환 또는 증상이 특히 발전되기 쉽다고 확인된 자를 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 염증성 장 질환 (IBD)의 완화를 유도하고(하거나) 완화를 유지시킴으로써 IBD, 예를 들어 크론병 및 궤양 대장염의 치료에 사용하기 위해 지시된다.

상기 언급한 치료적 적용을 위해서, 투여 용량은 물론 사용되는 화합물, 투여 방식 및 원하는 치료법에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로는, 화합물을 1일 당 1 mg 내지 2000 mg의 고형 투여량으로 투여하는 경우, 만족스러운 결과가 얻어진다.

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 유도체는 그 자체로, 또는 화합물 또는 유도체가 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 있는 적당한 제약 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 투여는 장관내 (경구, 설하 또는 직장을 포함), 비측내, 정맥내, 국소 또는 다른 비경구 경로에 의할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 적합한 제약 제형의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 80% 미만 및 더욱 바람직하게는 50% 미만의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

또한, 성분들을 혼합하는 것을 포함하는, 상기 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

실시예

본 발명은 하기 실시예로 예시되나 이에 제한되지 않는다.

일반적 절차

지시된 용매를 이용하여 배리안 제미니(Varian Gemini) 7 테슬라(Tesla) 300 MHz 장치 또는 브루커 어밴스(Bruker Avance) 400 MHz 장치로 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동은 테트라메틸실란 (TMS)으로부터의 ppm 다운필드 및 업필드로 나타내었다. 공명 다중도는 단일선, 이중선, 삼중선, 다중선, 폭이 넓은 및 분명함에 대해서 각각 s, d, t, m, br 및 app로 표시하였다. 양성 모드에서 작동하는 전자분무 이온 발생기를 이용하여, 핀니간(Finnigan) SSQ7000 TSP 또는 핀니간 SSQ710 DI/EI 장치 또는 단일 사극자 질량 분광계, ZMD (워터스(Waters))로 질량 스펙트럼 (MS)을 기록하였다. 이온 분무 전압은 +3 kV이었고, 질량 분광계를 0.85초의 스캔 시간으로 m/z 100 내지 900에서 스캔하였다. 워터스 엑스테라(Waters Xterra)TM MS C₈ (2.5 mm x 30 mm) 컬럼, 워터스 996 광다이오드 어레이 검출기 및 마이크로매스(Micromass) ZMD가 장착된 워터스 2790 LC-시스템으로 LC-MS를 수행하였다. 조르박스(Zorbax) SB-C₈ (4.6 mm x 15 cm) 컬럼이 장착된 휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 1100 시리즈 HPLC 시스템을 이용하여 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석을 수행하였다. 엑스테라 C₁₈ (19 mm x 30 cm) 컬럼을 사용하고, 용출액으로서 A (NH₄OAc (0.01 M)를 함유하는 물 95%, 및 CH₃CN 5%) 및 B (CH₃CN)의 구배를 이용하여, 자동화된 길슨(Gilson) (모델 170)으로 정제용 고압 액체 크로마토그래피 (prep HPLC) 분리를 수행하였다. 실리카 겔 60 (230-400 메쉬 ASTM, 머크(Merck))를 이용하여 컬럼 크로마토그래피를 수행하고, TLC 예비코팅된 플레이트, 실리카 겔 60 F₂₅₄ (머크)에서 박층 크로마토그래피 (TLC)를 수행하였다.

실시예 1 (2R)-2-([2-아미노-5-(벤질옥시)][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)-4-메틸펜탄-1-올

(a) (2R)-2-([2-아미노-5-(벤질설포닐)][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)-4-메틸펜탄-1-올

(2R)-2-([2-아미노-5-(벤질티오)][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)-4-메틸펜탄-1-올 (WO 00/09511) (1.0 g, 2.56 mmol)을 CH₃CN (120 mL) 및 물 (80 mL)에 용해시켰다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 3.38 g, 5.50 mmol)을 첨가하고 생성된 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. Na₂S₂O₃ 용액을 첨가하고, CH₃CN을 증발시켰다. 잔류물을 얼음에 붓고, 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 40°C에서 밤새 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 920 mg (85%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.40-8.19 (br s, 2H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.62-3.43 (m, 3H), 1.63-1.39 (m, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 422 [M+H]⁺.

(b) (2R)-2-([2-아미노-5-(벤질옥시)][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)-4-메틸펜탄-1-올

고체 NaH (17 mg, 0.7 mmol; 7 당량)를 0°C에서 건조 벤젠 (5 mL) 중 벤질 알콜 (76 mg, 0.7 mmol; 7 당량)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 15분에 걸쳐 실온에 도달하게 하였다. 단계 (a)의 생성물 (42 mg, 0.1 mmol; 1 당량)을 고체로서

첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 NH₄Cl 용액 (1 mL)을 첨가하여 반응을 켜
 칭시켰다. 혼합물을 THF (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에서 분배하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고,
 진공 중에 증발시켰다. 오일성 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (4.8 mg, 13%)로서 수득하
 였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.04 (br s, 2H), 7.41-7.25 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.74-4.60 (m, 2H), 3.50-
 3.33 (m, 2H), 1.63-1.39 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 374 [M+ H]⁺.

실시예 2 내지 4의 화합물은 벤질 알콜을 적당한 알콜로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1, 단계 (b)의 일반적 방법을 이용
 하여 제조하였다.

실시예 2 (2*R*)-2-({2-아미노-5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노)-4-메틸펜탄-
 1-올

회백색 고체 (4.4 mg, 11% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.11 (br s, 2H), 7.39-7.33 (2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (s, 1H) 6.80 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.77-
 4.57 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55-1.37 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 404 [M+ H]⁺.

실시예 3 (2*R*)-2-{{2-아미노-5-(2-페닐에톡시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노)-4-메틸펜탄-1-올

회백색 고체 (6.2 mg, 16% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.10 (br s, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 4.83 (t, 2H), 4.77-4.50 (m, 2H), 3.58-
 3.44 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 0.89 (d, 3H), 0.84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 388 [M+ H]⁺.

실시예 4 (2*R*)-2-{{2-아미노-5-(2-페녹시에톡시)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노)-4-메틸펜탄-1-올

투명한 필름 (12% 수율).

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.27-7.15 (m, 2H), 6.95-6.82 (m, 3H), 4.85 (물 피크에서의 양성자, 4H), 4.78-4.63 (m, 2H),
 4.58-4.21 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H) 3.53-3.35 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.68-1.24 (m, 2H), 0.98-0.83 (m,
 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 404 [M+ H]⁺.

실시예 5 (2*R*)-2-[[2-아미노-5-[(2-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노]-4-메틸펜
 탄-1-올

(a) (2*R*)-2-[[2-아미노-5-(벤질티오)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

5-(벤질티오)-7-클로로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민 (WO 00/09511) (1.5 g, 4.86 mmol), *N*-에틸-*N,N*-디
 이소프로필아민(DIPEA) (691 mg, 5.35 mmol) 및 (*R*)-*N*-메틸류시놀 (Aitali, M.; Allaoud, S.; Karim, A.; Meliet, C.;
 Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1367-1374) (956 mg, 7.29 mmol)을 1-메틸-2-피롤리디논

(NMP) (7.5 mL) 중에서 혼합하였다. 생성된 용액을 질소 분위기하에서 2일 동안 110°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음에 부었다. 생성된 황색 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공 중에 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 (CH₂Cl₂:EtOAc 50:50 내지 0:100)상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.42 g (72% 수율)을 담황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (br s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.80 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 404 [M+ H]⁺.

(b) (2R)-2-[[2-아미노-5-(벤질설포닐)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일](메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

실시에 1, 단계 (a)에 기재된 절차에 따라 단계 (a)로부터의 생성물을 산화시켜, 표제 화합물을 회백색 고체로서 80% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.32 (br s, 2H), 7.41-7.29 (m, 5H), 4.87 (d, 1H), 4.72 (br s, 1H)와 오버랩된 4.78 (d, 1H), 3.60-3.41 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.60-1.39 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.85 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 436 [M+ H]⁺.

(c) (2R)-2-[[2-아미노-5-[(2-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일](메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

2-메틸벤질 알콜 (141 mg, 1.15 mmol)을 질소 분위기하에서 건조 THF (200 μl) 중에 용해시키고, 용액을 -20°C로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6M, 360 μl, 0.58 mmol)을 적가하고 생성된 용액을 10분 동안 교반하였다. 단계 (b)의 생성물 (50 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 50°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 수성 NH₄Cl, 이어서 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수상을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 정제용 HPLC (용출액 CH₃CN:0.1M NH₄OAc 30:70 내지 70:30)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (3 mg, 6% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (br s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), δ 4.72 (br s, 1H)와 오버랩된 4.76-4.61 (br s, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.56-1.37 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.87 (d, 3H), 0.82 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 402 [M+ H]⁺.

실시에 6 내지 9의 화합물은 벤질 알콜을 적당한 알콜로 대체한 것을 제외하고는 실시에 5, 단계 (c)의 일반적 방법을 이용하여 제조하였다.

실시에 6 (2R)-2-[[2-아미노-5-[(4-클로로벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일](메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

회백색 고체 (5.7 mg, 12% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.90 (br s, 2H), 7.48-7.39 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.77-4.68 (br s, 1H), 4.67-4.54 (br s, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.87 (d, 3H), 0.80 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 422 [M+ H]⁺.

실시예 7 (2R)-2-[(2-아미노-5-[(3-클로로벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

n-부틸 리튬 대신에 리튬 디소프로필 아미드 (LDA)를 염기로서 (-78°C에서) 사용한 것을 제외하고는, 실시예 5, 단계 (c)에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 회백색 고체 (3.4 mg, 7% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 2H), 7.48-7.33 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.56-1.35 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.86 (d, 3H), 0.79 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 422 [M+ H]⁺.

실시예 8 (2R)-2-[(2-아미노-5-[(2-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

n-부틸 리튬 대신에 LDA를 염기로서 (-78°C에서) 사용한 것을 제외하고는, 실시예 5, 단계 (c)에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 회백색 고체 (6.0 mg, 12% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.88 (br s, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H)과 오버랩된 4.71 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.56-1.37 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.81 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 418 [M+ H]⁺.

실시예 9 (2R)-2-[[2-아미노-5-(벤질옥시)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일](메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

회백색 고체 (7.6 mg, 9% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (br s, 2H), 7.45-7.26 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (br s, 1H)와 오버랩된 4.72 (br s, 1H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.56-1.37 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.82 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 388 [M+ H]⁺.

실시예 10 (2R)-[2-아미노-5-[(4-브로모-2-플루오로벤질)-(R,S)-설피닐][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일](메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

(a) (2R)-2-[(2-아미노-5-머캅토[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

삼구 둥근 바닥 플라스크를 드라이 아이스/에탄올 냉각조에 담그고, 드라이 아이스/에탄올 응축기를 장착하였다. 계를 질 소로 플라싱하고, 암모니아 (대략 50 mL)를 플라스크로 응축시켰다. 실시예 5, 단계 (a)로부터의 생성물 (1 g, 2.5 mmol)을 플라스크에 첨가하여 맑은 황색 용액을 수득하였다. 나트륨 금속의 작은 조각 (크기 2-3 mm)을 하나씩 반응 혼합물에 첨가하였다. 지속적인 청색 (>20초)이 나타날 때, 한 스푼의 고체 NH₄Cl을 첨가하여 반응을 쉼시켰다. 암모니아를 증발시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고 혼합물을 pH 7까지 수성 1M HCl로 중화시켰다. 침전된 황색 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 630 mg (80% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.78 (br s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 4.84 (br, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.55-1.33 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H), 0.87 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 314 [M+ H]⁺.

(b) (2R)-2-[(2-아미노-5-[(4-브로모-2-플루오로벤질)티오][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

단계 (a)로부터의 생성물 (300 mg, 0.96 mmol) 및 4-브로모-2-플루오로벤질 브로마이드 (257 mg, 0.96 mmol)를 질소하에 DMSO (2.5 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA(124 mg, 0.96 mmol)를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 담황색 침전물을 여과로 수집하고 물로 세척하였다. 진공 중에 건조한 후, 조 생성물을 실리카 (CH₂Cl₂:EtOAc 70:30 내지 30:70)상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 366 mg (76% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00 (br s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.53-1.33 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H), 0.85 (d, 3H), 0.79 (d, 3H)

MS (ESI⁺) *m/z* 500, 502 [M+H]⁺.

(c) (2R)-[(2-아미노-5-[(4-브로모-2-플루오로벤질)-(R_gS_g)-설피닐][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

단계 (b)로부터의 생성물 (50 mg, 0.10 mmol)을 MeOH (5 mL) 중에 용해시켰다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 74 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 백색 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 진공 중에 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 (CH₂Cl₂:EtOAc 40:60 내지 0:100, 이어서 EtOAc:MeOH 95:5)상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 35 mg (68% 수율)을 백색 고체 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.19 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.22 (d, 1H 한 부분입체이성질체에서), 4.19 (d, 1H 한 부분입체이성질체에서), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.008 (s, 3H 한 부분입체이성질체에서)과 오버랩된 3.014 (s, 3H 한 부분입체이성질체에서), 1.55-1.15 (m, 3H), 0.85 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 516, 518 [M+H]⁺.

실시예 11 (2R)-2-[(2-아미노-5-[[2-(4-브로모페닐)에틸]-(R_gS_g)-설피닐][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

(a) 1-브로모-4-(2-브로모에틸)벤젠

CH₂Cl₂ (50 mL) 중 2-(4-브로모페닐)에탄올 (1.2 g, 6.0 mmol)의 용액에 CBr₄ (1.98 g, 5.8 mmol) 및 PPh₃ (1.57 g, 5.8 mmol)을 실온에서 질소하에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Et₂O (30 mL)로 희석하여 트리페닐포스핀 옥사이드의 침전물을 수득하였다. 에테르성 용액을 따라내고, 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 헥산)로 정제하여 표제 화합물을 맑은 오일 (59%)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.45 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.17 (t, 2H);

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 138.1, 133.4, 131.2, 122.5, 38.5, 27.2.

(b) (2R)-2-[(2-아미노-5-[[2-(4-브로모페닐)에틸]티오][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

생성물을 정제용 HPLC로 정제한 것을 제외하고는 실시예 10, 단계 (b)에 기재된 절차를 이용하여, 단계 (a)의 생성물 및 (2*R*)-2-[(2-아미노-5-머캅토[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올 (WO 0276990 A1)로부터 표제 화합물을 회백색 고체로서 40% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H, 물 피크에 의해 불명료함), 3.24 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.86 (d, 3H), 0.82 (d, 3H);

MS (ESI+) *m/z* 482, 484 [M+H]⁺.

(c) (2*R*)-2-[(2-아미노-5-{[2-(4-브로모페닐)에틸]-(*R*₂*S*₂)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

반응을 5°C에서 수행하고 생성물을 정제용 HPLC로 정제한 것을 제외하고는 실시예 10, 단계 (c)에 기재된 절차에 따라, 단계 (b)의 생성물로부터 표제 화합물을 백색 고체 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H, 물 피크에 의해 불명료함), 3.19-3.05 (m, 2H 물 피크에 의해 불명료함), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 6H);

MS (ESI+) *m/z* 498, 500 [M+H]⁺.

실시예 12 (2*R*)-2-[(2-아미노-5-{[2-(2-브로모페닐)에틸]-(*R*₂*S*₂)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

(a) (2*R*)-2-[(2-아미노-5-{[2-(2-브로모페닐)에틸]티오}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

1-(2-브로모에틸)-3-클로로벤젠을 1-브로모-2-(2-브로모에틸)벤젠 (US 6,284,796)으로 대체한 것을 제외하고는, 실시예 11, 단계 (b)에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 백색 고체로서 67% 수율로 수득하였다

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.47-1.32 (m, 2H), 0.85 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI+) *m/z* 482, 484 [M+H]⁺.

(b) (2*R*)-2-[(2-아미노-5-{[2-(2-브로모페닐)에틸]-(*R*₂*S*₂)-설피닐}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

실시예 11, 단계 (c)에 기재된 절차에 따라, 단계 (a)의 생성물로부터 표제 화합물을 백색 고체 (25% 수율; 2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.16 (dt, 1H), 4.70 (미분해 t, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.47-3.29 (m, 2H), 3.28 (m, 2H 한 부분입체이성질체에서, 물 피크에 의해 불명료함), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H 한 부분입체이성질체에서), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.49-1.30 (m, 2H), 0.85 (t, 6H, 한 부분입체이성질체에서), 0.84 (d, 3H 한 부분입체이성질체에서), 0.79 (d, 3H 한 부분입체이성질체에서);

MS (ESI+) m/z 498, 500 [M+H]⁺.

실시예 13 (R)-2-[(2-아미노-5-[[2-(2-브로모에틸)에틸]-(R,S)-설피닐]][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

(a) (2R)-2-[(2-아미노-5-[[2-(2-브로모에틸)에틸]티오]][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

1-(2-브로모에틸)-3-클로로벤젠을 1-브로모-2-(2-브로모에틸)벤젠 (실시예 12, 단계 (a) 참고)으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 11, 단계 (b)에 기재된 절차에 따라, 실시예 10, 단계 (a)의 생성물로부터 표제 화합물을 고체로서 66% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dt, 1H), 7.18 (dt, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.28 (t, 물 피크에 의해 불명료함, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.87 (d, 3H), 0.82 (d, 3H);

MS (ESI+) m/z 496, 498 [M+H]⁺.

(b) (R)-2-[(2-아미노-5-[[2-(2-브로모에틸)에틸]-(R,S)-설피닐]][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)(메틸)아미노]-4-메틸펜탄-1-올

실시예 11, 단계 (c)에 기재된 절차에 따라, 단계 (a)의 생성물로부터 표제 화합물을 투명한 필름 (40% 수율; 2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)으로서 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.50 (app d, 1H), 7.29 (app d, 1H), 7.32 (app t, 1H), 7.09 (app t, 1H), 4.84 (물 피크에 의해 불명료함, 3H), 4.56 (br s, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H 한 부분입체이성질체에서, MeOH 피크에 의해 불명료함), 3.06-2.93 (m, 2H 한 부분입체이성질체에서), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.36-1.24 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 6H);

MS (ESI+) m/z 512, 514 [M+H]⁺.

실시예 14 2-[(2,3-디플루오로벤질)옥시]-4-[[[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노]프테리딘-7(8H)-온

(a) 2-[(2,3-디플루오로벤질)설폰닐]-4-[[[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노]프테리딘-7(8H)-온

2-[(2,3-디플루오로벤질)티오]-4-[[[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노]프테리딘-7(8H)-온 (WO 01/062758) (1.0 g, 2.37 mmol)을 CH₃CN (120 mL) 및 물 (80 mL) 중에 용해시켰다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 3.38 g, 5.50 mmol)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. Na₂S₂O₃ 용액을 첨가하고, CH₃CN을 진공 중에 증발시켰다. 잔류물을 얼음에 붓고, 침전물을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 40°C에서 밤새 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 891 mg (83%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5-13.0 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (app q, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 4.98 (dd, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 1H), 0.88 (d, 3H), 0.87 (d, 3H);

MS (ESI+) m/z 454 [M+H]⁺.

(b) 2-[(2,3-디플루오로벤질)옥시]-4-[[[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노]프테리딘-7(8H)-온

0°C에서 고체 NaH (17 mg, 0.7 mmol, 7 당량)를 건조 벤젠 (5 mL) 중 2,3-디플루오로벤질 알콜 (0.10 g, 0.7 mmol, 7 당량)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 15분에 걸쳐 실온에 도달하게 하였다. 단계 (a)로부터의 생성물 (45 mg, 0.1 mmol, 1 당량)을 고체로서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 수성 NH₄Cl (1 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에서 분배하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하였다. 오일성 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체 (4.5 mg, 11% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.80-9.20 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69-7.29 (m, 3H), 6.50 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.68-1.48 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.91 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 406 [M+ H]⁺.

실시에 15 내지 22의 화합물은 2,3-디플루오로벤질 알콜을 적당한 알콜로 대체한 것을 제외하고는 실시에 14, 단계 (b)의 일반적 방법을 이용하여 제조하였다.

실시에 15 4-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-2-[(3-메톡시벤질)옥시]프테리딘-7(8*H*)-온

회백색 고체 (3.6 mg, 9% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.90-9.24 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H), 1.70-1.49 (3H), 0.96 (d, 3H), 0.91 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 400 [M+ H]⁺.

실시에 16 2-[(2-클로로-3-메톡시벤질)옥시]-4-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}프테리딘-7(8*H*)-온

회백색 고체 (3.9 mg, 9% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.02-9.54 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.30-7.06 (m, 3H), 6.46 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51 (dd, 1H), 1.76-1.43 (m, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 434 [M+ H]⁺.

실시에 17 4-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-2-(2-페닐에톡시)프테리딘-7(8*H*)-온

회백색 고체 (6.5 mg, 17% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.00-9.51 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.45 (m, 1H), 4.82 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.57-3.50 (m, 3H), 1.79-1.43 (m, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.89 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 384 [M+ H]⁺.

실시에 18 4-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-2-(2-페녹시에톡시)프테리딘-7(8*H*)-온

회백색 고체 (10% 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.25 (app t, 2H), 6.19 (app t, 3H), 4.71 (물 피크 중의 양성자에 의해 불명확함, 3H), 4.70 (t, 2H), 4.45 (칠중선, 1H), 4.31 (t, 2H) 3.62 (d, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 0.94 (m, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 400 [M+ H]⁺.

실시예 19 2-[(2-클로로벤질)옥시]-4-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}프테리딘-7(8H)-온

회백색 고체 (5.6 mg, 14% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.5-8.0 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 5.49 (app t, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.64(dd, 1H), 1.68-1.48 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.91 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 404 [M+ H]⁺.

실시예 20 2-[(4-클로로벤질)옥시]-4-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}프테리딘-7(8H)-온

회백색 고체 (1.2 mg, 3% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.5-9.0 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 5.35 (app t, 2H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.66(dd, 1H), 1.70-1.47 (m, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.93 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 404 [M+ H]⁺.

실시예 21 4-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-2-[(4-메틸벤질)옥시]프테리딘-7(8H)-온

회백색 고체 (1.2 mg, 3% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.0-8.75 (br s, 1H), 7.80 (s, H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 5.35 (app t, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.70-1.48 (m, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 384 [M+ H]⁺.

실시예 22 4-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-2-[(3-메틸벤질)옥시]프테리딘-7(8H)-온

회백색 고체 (1.5 mg, 4% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.5-9.0 (br s, H), 7.79 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.35 (app t, 2H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H) 2.33 (s, 3H), 1.71-1.44 (m, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 384 [M+ H]⁺.

실시예 23 2-[(3-클로로벤질)옥시]-4-{[(1S,2S)-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필]아미노}-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복사미드

(a) 메틸 4-아미노-2-(벤질티오)-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복실레이트

나트륨 금속 (2.3 g, 100 mmol)을 MeOH (450 mL) 중에 용해시키고, 2-벤질티오-4,5,6-트리아미노피리미딘 (Berezovskii, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 1962, 32, 1637) (4.6 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 디메틸 케토말로네이트 (10.6 g, 72.5 mmol)를 적가하고, 혼합물을 다시 4.5시간 동안 교반하였다. 물 (300 mL)을 첨가하고, 농축 수성 HCl을 적가하여 pH를 5로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과해 내고, 물로 세척하고 밤새 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 4.46 g (70%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.49-7.21 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H);

MS (ESI $^+$) m/z 344 [M+H] $^+$.

(b) 메틸 2-(벤질티오)-4-브로모-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복실레이트

단계 (a)의 생성물 (5.0 g, 14.6 mmol)을 브로모포름 (100 mL) 및 DMF (100 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 생성된 현탁액을 110°C에서 균질화하고, 이소아밀 니트라이트 (23 mL)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 빙조에서 실온으로 냉각시킨 후, 진공 중에 증발시켰다 (오일 펌프). EtOAc를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과해 내고, EtOAc 층을 증발시키고, 생성된 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 1:1)로 정제하여 표제 화합물 1.42 g (24%)을 수득하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 407, 409 [M+H] $^+$.

(c) 메틸 2-(벤질티오)-4-[[[(1S,2S)-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필]아미노]-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복실레이트

단계 (b)의 생성물 (759 mg, 1.86 mmol)을 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (5 mL) 중에 용해시키고, *N*-에틸-*N,N*-다이소프로필아민 (DIPEA) (1.2 mL, 7.0 mmol) 및 *D*-트레오니놀 (196 mg, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가한 후, HOAc를 첨가하여 pH를 5로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과해 내고, 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 739 mg (92%)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 432 [M+H] $^+$.

(d) 2-(벤질티오)-4-[[[(1S,2S)-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필]아미노]-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복사미드

단계 (c)의 생성물 (1.0 g, 2.32 mmol)을 MeOH (40 mL) 중에 용해시키고, 암모니아 기체를 24시간 동안 용액을 통해 버블링시켰다. 반응 혼합물을 증발시켜 표제 화합물 0.92 g (95% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 417 [M+H] $^+$.

(e) 2-(벤질설폰닐)-4-[[[(1S,2S)-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필]아미노]-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복사미드

단계 (d)로부터의 생성물 (208 mg, 0.5 mmol)을 MeOH:물 (3:1, 12 mL) 중에 용해시키고, 과산화일황산칼륨 (옥손, 768 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH를 가열하지 않고 진공 중에 증발시켰다. 물 (2 mL)을 잔류물에 첨가하고, 그 후 4°C에서 12시간 동안 방치하였다. 생성된 침전물을 여과해 내고, 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 504 mg (61% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 449 [M+H] $^+$.

(f) 2-[(3-클로로벤질)옥시]-4-[[1*S*,2*S*]-2-히드록시-1-(히드록시메틸)프로필]아미노-7-옥소-7,8-디히드로프테리딘-6-카르복사미드

톨루엔 (150 μ l)을 NaH (168 mg, 7.0 mmol; 오일 중 60%, 헥산으로 세척)에 첨가한 후, 3-클로로벤질 알콜 (1.0 g, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 더이상의 기체 방출이 관찰되지 않을 때까지 (약 40분), 혼합물을 실온에서 교반하였다. 단계 (e)로부터의 생성물 (55.6 mg, 0.124 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 다시 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 유기상을 분리하고, Et₂O:헥산 (3:1)의 혼합물로 연화처리하였다. 형성된 침전물을 여과해 내고 정제용 HPLC (용출액 CH₃CN/0.1M NH₄OAc 30:70 내지 70:30)로 정제하여 표제 화합물 5 mg (9%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.71 (br s, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 5.42-5.28 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 1.06 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 435 [M+H]⁺.

실시예 24 2-[(2,3-디플루오로벤질)-(R₂S₂)-설피닐]-4-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}프테리딘-7(8*H*)-온

2-[(2,3-디플루오로벤질)티오]-4-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}프테리딘-7(8*H*)-온 (WO 01/062758) (100 mg, 0.24 mmol)을 MeOH (18 mL) 중에 용해시키고, 물 (6 mL) 첨가하였다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 150 mg, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공 중에 농축하였다. Et₂O를 잔류물에 첨가하고, 황색 고체를 여과해 냈다. 조 고체를 정제용 박층 크로마토그래피 (EtOAc 중의 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (부분입체이성질체 1:1의 미분해 혼합물; 11 mg, 11% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H 한 부분입체이성질체에서), 13.12 (s, 1H 한 부분입체이성질체에서), 8.17 (t, 1H), 8.034 (s, 1H 한 부분입체이성질체에서) 8.027 (s, 1H 한 부분입체이성질체에서), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.60 (t, 2H 한 부분입체이성질체에서), 4.36 (br s, 1H), 4.33 (t, 2H 한 부분입체이성질체에서), 3.55-3.42 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 438 [M+H]⁺.

실시예 25 5-(벤질옥시)-7-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온(a) (2*R*)-2-({2-클로로-5-[(2,3-디플루오로벤질)티오][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노)-4-메틸펜탄-1-올

(2*R*)-2-({2-아미노-5-[(2,3-디플루오로벤질)티오][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일}아미노)-4-메틸펜탄-1-올 (WO 00/09511) (20.0 g, 47 mmol)을 농축 HCl (750 mL) 중에 용해시켰다. CH₃CN (600 mL) 및 물 (350 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 물 (20 mL) 중 NaNO₂ (3.24 g, 94 mmol)의 용액을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 형성된 황색 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 16.3 g (88%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.50 (b s, 1H), 4.46 (app t, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.42 (app q, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, H), 0.88 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 445 [M+H]⁺.

(b) (2R)-2-((5-((2,3-디플루오로벤질)티오)-2-메톡시[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)아미노)-4-메틸펜탄-1-올

단계 (a)로부터의 생성물 (10.75 g, 24.4 mmol)을 MeOH 중에 용해시키고, 고체 수산화칼륨 (2.74 g, 48.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 55°C로 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후, 2N HCl로 중화시켰다. MeOH를 진공 중에 증발로 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하고, 조 생성물을 여과로 수집하였다. CH₃CN으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (9.25 g; 88%)을 옅은 오렌지색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.60 (d, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.44 (app q, 2H), 4.29 (b s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.9-3.35 (m, 2H, 물 피크하에 부분적으로), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 2H), 0.87 (d, 3H), 0.82 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 441 [M+ H]⁺.

(c) 5-((2,3-디플루오로벤질)티오)-7-(((1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸)아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

단계 (b)로부터의 생성물 (8.83 g, 20.0 mmol)을 디옥산 (300 mL) 중에 현탁시켰다. 농축 HCl (1.5 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15시간 동안 50°C로 가열하였다. 용매를 진공 중에 제거하고, 잔류물을 CH₃CN (300 mL) 중에 현탁시켰다. 회백색 고체를 여과해 내고, CH₃CN으로 세척하고 건조시켜 표제 화합물 7.92 g (90%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.43 (br s, 1H), 7.45-7.27 (m, 3H), 7.20-7.08 (m, 1H), 4.46 (b s, 2H), 4.39 (1H, 물 피크하에), 4.26 (br s, 1H), 3.42-3.28 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.86 (d, 3H), 0.81 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 427 [M+ H]⁺.

(d) 5-((2,3-디플루오로벤질)설폰닐)-7-(((1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸)아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

단계 (c)로부터의 생성물 (2.0 g, 4.68 mmol)을 CH₃CN (240 mL) 및 물 (160 mL) 중에 용해시켰다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 6.32 g, 10.30 mmol)을 첨가하고, 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 티오황산나트륨 용액을 첨가하고 CH₃CN을 진공 중에 증발시켰다. 잔류물을 얼음에 붓고, 침전물을 여과로 수집하고 물로 세척하고, 40°C에서 밤새 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 1.76 g (82%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.10 (br s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H) 7.28-7.18 (m, 2H), 5.0-4.85 (app t, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.34 (br s, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.50-1.31 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.85 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 459 [M+ H]⁺.

(e) 5-(벤질옥시)-7-(((1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸)아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

고체 수산화나트륨 (17 mg, 0.7 mmol)을 0°C에서 건조 벤젠 (5 mL) 중 벤질 알콜 (76 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 15분에 걸쳐 실온에 도달하게 하였다. 단계 (d)로부터의 생성물 (46 mg, 0.1 mmol)을 고체로서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 수성 NH₄Cl (1 mL)을 첨가하여 반응을 쉼시켰다. 혼합물을 THF (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에서 분배하였다. 유기상을 분리하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공 중에 증발시켰다. 오일성 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 결정질 고체 (6.0 mg, 16% 수율)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.05 (br s, 1H), 7.52-7.24 (m, 5H), 5.95 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.77-4.29 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI $^+$) m/z 375 [M+H] $^+$.

실시에 26 및 27의 화합물은 벤질 알콜을 적당한 알콜로 대체한 것을 제외하고는 실시에 25, 단계 (e)의 일반적 방법을 이용하여 제조하였다.

실시에 26 7- $\{[(1R)$ -1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노 $\}$ -5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-2(3H)-온

회백색 고체 (4.8 mg, 12% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.75 (br s, 1H), 7.44-7.24 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.70-4.31 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.50-1.31 (2H), 0.88 (d, 3H), 0.83 (d, 3H);

MS (ESI $^+$) m/z 405 [M+H] $^+$.

실시에 27 7- $\{[(1R)$ -1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노 $\}$ -5-(2-페닐에톡시)[1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-2(3H)-온

회백색 고체 (8.1 mg, 21% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.87 (br s, 1H), 7.44-7.16 (m, 5H), 5.90 (d, 1H), 4.81 (t, 2H), 4.58-4.30 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.52-1.31 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.80 (d, 3H);

MS (ESI $^+$) m/z 389 [M+H] $^+$.

실시에 28 5-(벤질옥시)-7- $\{[(1R)$ -1-(히드록시메틸)부틸]아미노 $\}$ [1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-2(3H)-온

(a) (2R)-2- $\{[2$ -아미노-5-(벤질티오)][1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-7-일]아미노 $\}$ 펜탄-1-올

5-(벤질티오)-7-클로로[1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-2-아민 (WO 00/09511) (2.03 g, 6.57 mmol)을 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (12 mL) 중에 용해시켰다. *N*-에틸-*N,N*-디이소프로필아민 (DIPEA) (2.25 mL, 13.1 mmol) 및 2-아미노-(2R)-1-펜탄올 (1.19 g, 11.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4일 동안 110°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (200 mL)에 부었다. 황색 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다 (수율 80%).

MS (ESI $^+$) m/z 376 [M+H] $^+$.

(b) (2R)-2- $\{[5$ -(벤질티오)-2-클로로[1,3]티아졸로[4,5- d]피리미딘-7-일]아미노 $\}$ 펜탄-1-올

단계 (a)로부터의 생성물 (2.46 g, 6.57 mmol)을 CH₃CN (70 mL) 중에 용해시켰다. 아질산나트륨 (1.36 g, 19.71 mmol) 및 농축 HCl (25 mL)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc (3 x 60 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 여과하고 농축하여 표제 화합물 2.59 g (정량적 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 395 [M+H] $^+$.

(c) (2R)-2-([5-(벤질티오)-2-메톡시[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)펜탄-1-올

단계 (b)로부터의 생성물 (2.59 g, 6.57 mmol)을 MeOH (80 mL) 중에 용해시켰다. KOH (737 mg, 13.14 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 50°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, MeOH를 감압하에 제거하고, 잔류물을 염수로 희석하고 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조하고 여과하고 농축하여 표제 화합물 2.56 g (정량적 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI⁺) m/z 391 [M+H]⁺.

(d) 5-(벤질티오)-7-([(1R)-1-(히드록시메틸)부틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

단계 (c)로부터의 생성물 (2.56 g, 6.57 mmol)을 디옥산 (50 mL) 중에 용해시켰다. 농축 HCl (544 μ l, 6.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 50°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 디옥산 약 절반을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 염수로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 농축하여 표제 화합물 2.2 g (89%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS (ESI⁺) m/z 377 [M+H]⁺.

(e) 5-(벤질설폰닐)-7-([(1R)-1-(히드록시메틸)부틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

단계 (d)로부터의 생성물 (1360 mg, 3.61 mmol)을 CH₃CN (85 mL) 및 물 (56 mL) 중에 용해시켰다. 과산화일황산칼륨 (옥손, 4 g, 6.51 mmol)을 첨가하고, 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 원래 부피의 약 1/5로 농축시키고, EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 여과하고 농축하여 표제 화합물 1.46 g (99%)을 담황색 분말로서 수득하였다.

MS (ESI⁺) m/z 409 [M+H]⁺.

(f) 5-(벤질옥시)-7-([(1R)-1-(히드록시메틸)부틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

NaH (17 mg, 0.71 mmol)를 실온에서 건조 벤젠 (0.5 mL) 중 단계 (e)로부터의 생성물 (29 mg, 0.071 mmol) 및 벤질 알콜 (77 mg, 0.71 mmol)의 슬러리에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수분 동안 실온에서 교반한 후, 40°C로 50분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (0.1 mL)로 켄칭하고 농축시켰다. 잔류물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시킨 후, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 13.5 mg (52.7%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 5.29 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.46-1.14 (m, 3H), 0.84 (t, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 361 [M+H]⁺.

실시예 29 7-([(1R)-1-(히드록시메틸)부틸]아미노)-5-([(1S)-1-페닐에틸]옥시)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

실시예 28, 단계 (e)로부터의 생성물 (62 mg, 0.15 mmol) 및 (S)-1-페닐에탄올 (185 mg, 1.51 mmol)을 실온에서 건조 THF (2 mL) 중에 용해시키고, n-BuLi (헥산 중 1.6M, 0.85 mL, 1.36 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 24시간 동안 50°C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고 농축하였다. 수득된 잔류물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시킨 후, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 11.4 mg (20%)을 약간 황색빛의 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.23 (m, 5H), 5.90 (q, 1H), 4.60 (br d, 1H), 4.21-12 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.65-1.37 (m, 4), 0.97 (t, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 375 [M+ H]⁺.

실시예 30 *N*-(3-((7-((1*R*)-1-(히드록시메틸)부틸)아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시)메틸)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아미드

(a) 메틸 3-[(메틸(메틸설폰닐)아미노)벤조에이트

고체 NaOMe (260 mg, 4.79 mmol)를 THF (15 mL) 및 MeOH (15 mL)의 혼합물 중 메틸 3-[(메틸설폰닐)아미노]벤조에이트 (Laurence, C.; Berthelot, M.; Lucon, M.; Tsuno, Y. *Spectr Chim. Acta Part A* 1982, 38, 791-796) (500 mg, 2.18 mmol) 및 MeI (0.4 mL, 6.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염수 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 농축하고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 436 mg (82.2%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.83 (s, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 244 [M+ H]⁺.

(b) *N*-[3-(히드록시메틸)페닐]-*N*-메틸메탄설폰아미드

수소화붕소리튬 (195 mg, 8.96 mmol)을 THF (25 mL) 중 단계 (a)로부터의 생성물 (436 mg, 1.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 20시간 동안 50°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 염수 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CHCl₃ 중 0-5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물 360 mg (93%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.75 (s, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 216 [M+ H]⁺.

(c) *N*-(3-((7-((1*R*)-1-(히드록시메틸)부틸)아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시)메틸)페닐)-*N*-메틸메탄설폰아미드

n-BuLi (0.175 mL, 0.28 mmol, 헥산 중 1.6M)를 건조 THF (1 mL) 중 *N*-[3-(히드록시메틸)페닐]-*N*-메틸-메탄설폰아미드 (단계 (b)로부터, 60 mg, 0.28 mmol) 및 실시예 28, 단계 (e)로부터의 생성물 (36.5 mg, 0.089 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DMSO (0.5 mL)에 용해시킨 후, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 4 mg (9.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI⁺) *m/z* 468 [M+ H]⁺.

실시예 31 *N*-(3-((7-((1*R*)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필)아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시)메틸)페닐)-메탄설폰아미드

(a) (2*R*)-2-([5-(벤질티오)-2-클로로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일]아미노)-3-메틸부탄-1-올

농축 HCl (150 mL) 및 CH₃CN (110 mL) 중 (2*R*)-2-([2-아미노-5-(벤질티오)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일]아미노)-3-메틸부탄-1-올 (WO 02/76990) (4.00 g, 10.7 mmol)의 현탁액을 0°C로 냉각시켰다. 아질산나트륨 (1.47 g, 21.3 mmol)을 첨가하고, 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (640 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 침전물을 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 실온에서 P₂O₅상에서 진공 중에 48시간 동안 건조시켜 표제 화합물 3.54 g (84%)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.10 (d, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.81-4.49 (br s, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 6H);

MS (ESI $^+$) m/z 395 [M+H] $^+$.

(b) (2R)-2-([5-(벤질티오)-2-메톡시[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)-3-메틸부탄-1-올

출발 물질로서 단계 (a)의 생성물을 이용하여, 실시예 25, 단계 (b)에 기재된 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 베이지색 고체 (67%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.61-7.54 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 3H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.19-4.02 (m, 4H), 3.58-3.43 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 6H);

MS (ESI $^+$) m/z 391 [M+H] $^+$.

(c) 5-(벤질티오)-7-([(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

출발 물질로서 단계 (b)의 생성물을 이용하여, 실시예 25, 단계 (c)에 기재된 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 밝은 오렌지색 고체 (68%)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.36 (br s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 4H), 4.57 (app t, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 6H);

MS (ESI $^+$) m/z 377 [M+H] $^+$.

(d) 5-(벤질설포닐)-7-([(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

출발 물질로서 단계 (c)의 생성물을 이용하여, 실시예 25, 단계 (d)에 기재된 일반적 방법에 따라 표제 화합물을 담황색 분말 (99%)로서 수득하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 409 [M+H] $^+$.

(e) N-(3-([(7-([(1R)-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일]옥시)메틸)페닐)메탄설포나미드

고체 수소화나트륨 (18 mg, 0.75 mmol)을 실온에서 톨루엔 (0.2 mL) 및 1-메틸-2-피롤리디논 (0.2 mL)의 혼합물 중 단계 (d)의 생성물 (28.5 mg, 0.069 mmol) 및 *N*-[3-(히드록시메틸)페닐]-메탄설포나미드 (WO 01/90070) (35 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 50°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 (0.1 mL)로 켄칭하고 농축시켰다. 잔류물을 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 4.5 mg (14.3%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI $^+$) m/z 454 [M+H] $^+$.

실시예 32 5-(벤질옥시)-7-([1-(히드록시메틸)시클로헥틸]아미노)-[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

a) (1-([2-아미노-5-(벤질티오)[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노)시클로헥틸)메탄올

2-아미노-(2R)-1-펜탄올을 시클로류시놀로 대체한 것을 제외하고는 실시예 28, 단계 (a)의 일반적 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체를 여과로 수집하고, 물로 세척하고, 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

MS (ESI⁺) *m/z* 388 [M+ H]⁺.

b) 5-(벤질티오)-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

단계 (a)로부터의 생성물 (1.2 g, 3.1 mmol)을 물 (150 mL) 중에 현탁시키고, DMSO (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하였다. 고체 아질산나트륨 (2.14 g, 31 mmol)을 한번에 첨가하고 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 아세트산 (10 mL)을 첨가하고, 백색 침전물을 여과로 수집하였다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:CH₂Cl₂ 30:70)로 정제하여 표제 화합물 (288 mg, 2단계에 걸쳐 24%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.44-7.22 (m, 5H), 7.0 (br s, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.63 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.49 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 389 [M+ H]⁺.

c) 5-(벤질설폰닐)-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

실시예 25, 단계 (d)에서 이용한 절차에 따라, 단계 (b)의 생성물로부터 표제 화합물을 제조하고, 회백색 고체로서 86% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.45 (s, 1H), 7.45-7.22 (m, 5H), 7.11 (br s, 1H), 4.93 (t, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 421 [M+ H]⁺.

(d) 5-(벤질옥시)-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

고체 수산화나트륨 (17 mg, 0.7 mmol)을 60°C에서 벤질 알콜 (약 850 μl) 및 톨루엔 (약 150 μl)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 용액을 상기 온도에서 15분 동안 교반한 후, 단계 (c)의 생성물 (42 mg, 0.1 mmol; 1 당량)을 고체로서 한번에 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 수성 NH₄Cl (1 mL)을 첨가하여 반응을 퀘칭하였다. 이어서, 혼합물을 THF (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에서 분배하였다. 유기상을 분리하고 건조하고 농축하였다. 이어서, 잔류 오일을 EtOAc:헥산 1:1 (약 15 mL)로 연화처리하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 결정질 고체 (16% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 7.44-7.22 (m, 5H), 7.11 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 3.71 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 373 [M+ H]⁺.

실시예 33 내지 40의 화합물은 벤질 알콜을 적당한 알콜로 대체한 것을 제외하고는 실시예 32, 단계 (d)의 일반적 방법을 이용하여 제조하였다.

실시예 33 7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-[(2-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

회백색 고체 (6.5 mg, 17% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.55 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.85 (t, 1H), 3.73 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 387 [M+ H]⁺.

실시예 34 7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-[(3-메틸벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-
온

회백색 고체 (6.5 mg, 17% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.82 (t, 1H), 3.70 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 387 [M+ H]⁺.

실시예 35 5-[(2-클로로벤질)옥시]-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-
온

회백색 고체 (5.7 mg, 14% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.31-7.05 (m, 4H), 7.05 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 3.70 (d, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 406 [M+ H]⁺.

실시예 36 5-[(3-클로로벤질)옥시]-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-
온

회백색 고체 (6.1 mg, 15% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.48 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.05 (m, 3H), 7.01 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 3.75 (d, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.41 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 406 [M+ H]⁺.

실시예 37 5-[(4-클로로벤질)옥시]-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-
온

회백색 고체 (6.1 mg, 15% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.90 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 3.75 (d, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 406 [M+ H]⁺.

실시예 38 7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-[(2-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-
온

회백색 고체 (4.8 mg, 12% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.97-6.89 (3H), 5.31 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (d, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 403 [M+ H]⁺.

실시예 39 7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-[(3-메톡시벤질)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

회백색 고체 (7.2 mg, 18% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 403 [M+ H]⁺.

실시예 40 4-((7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-2-옥소-2,3-디히드로[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)옥시)메틸}벤조니트릴

회백색 고체 (5.2 mg, 13% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.90 (br s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 3.75 (d, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H);

MS (ESI⁺) *m/z* 398 [M+ H]⁺.

실시예 41 (*R,S*)-7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-(1-페닐에톡시)-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

n-BuLi (0.405 mL, 0.648 mmol, 헥산 중 1.6M)를 실온에서 건조 THF (0.2 mL) 중 라세미체 1-페닐-에탄올 (87 mg, 0.72 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 5분 교반 후, 상기 혼합물을 건조 THF (0.4 mL) 중 실시예 32, 단계 (c)의 생성물 (15.2 mg, 0.036 mmol)에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DMSO (1 mL)에 용해시킨 후, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 3.3 mg (24%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI⁺) *m/z* 387 [M+ H]⁺.

실시예 42 7-([1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노)-5-((1*S*)-1-페닐에틸)옥시][1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

라세미체 1-페닐-에탄올을 (1*S*)-1-페닐-에탄올로 대체한 것을 제외하고는 실시예 41의 일반적 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다 (7% 수율).

MS (ESI⁺) *m/z* 387 [M+ H]⁺.

실시예 43 5-([2-(3-클로로페닐)-(1*R*,1*S*)-에틸]설피닐)-7-([(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노)[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

(a) (2*R*)-2-([2-클로로-5-[2-클로로-7-((1*R*)-1-히드록시메틸-3-메틸-부틸아미노)-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]디설피닐]-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일아미노)-4-메틸-펜탄-1-올

농축 HCl 및 CH₃CN의 혼합물 (1:1, 300 mL) 중 (2*R*)-2-[[2-아미노-5-머캅토[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일]아미노]-4-메틸펜탄-1-올 (WO 02/76990) (7.50 g, 25 mmol)의 슬러리에 물 (25 mL) 중 아질산나트륨 (5.19 g, 75 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 18시간 동안 교반한 후, 얼음 (500 mL)에 붓고, 임의의 잔류 고체를 여과해 내면서 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 NaCl 및 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 증발시키고, 이전에 여과해 낸 고체를 여기에 첨가하였다. 총 고체를 EtOAc 중에 슬러리화하고, 여과한 후 표제 화합물 (6.3 g, 80%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆; 적분은 단량체 단위에 대한 것임) δ 7.98 (d, 1H), 4.47 (t, 1 H), 3.99 (br s, 1 H), 3.19-3.14 (m, 2 H), 1.31-1.15 (m, 2 H), 1.02-0.94 (m, 1 H), 0.48 (d, 3 H), 0.30 (d, 3 H);

MS (ESI⁺) *m/z* 635 [M+ H]⁺.

(b) (2*R*)-2-{5-[7-((1*R*)-1-히드록시메틸-3-메틸-부틸아미노)-2-메톡시-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일디설파닐]-2-메톡시-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일아미노}-4-메틸-펜탄-1-올

건조 MeOH (200 mL) 중 단계 (a)로부터의 생성물 (3.0 g, 4.7 mmol)의 용액에 건조 MeOH (5 mL)에 용해된 KOH (0.53 g, 9.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 내지 5°C에서 18시간 동안 유지하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 MeOH/EtOAc (1:1)에 용해시켰다. 상기 용액을 신속하게 크로마토그래피하여 (실리카, EtOAc) 표제 화합물 (2.0 g, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI⁺) *m/z* 627 [M+ H]⁺.

(c) 5-[7-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}-[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온-5-일디설파닐]-7-{[(1*R*)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

1,4-디옥산 (20 mL) 중 상기 단계 (b)로부터의 생성물 (1.5 g, 2.4 mmol)의 용액에 농축 HCl 및 물의 혼합물 (40 mL, 1:1)을 첨가하였다. 이어서, 용액을 45°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다 (용해되지 않은 잔류물을 여과해 내고 LCMS에 의해 순수함을 알았음). 용액을 플래쉬 크로마토그래피하였다 (실리카, MeOH:EtOAc 5:95). 2개의 샘플을 함께 모아 백색 고체 (600 mg, 42%, HPLC에 의해 75% 순수함)를 수득하였다. 상기 물질을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆; 적분은 단량체 단위에 대한 것임) δ 12.45 (s, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.17 (br s, 2H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.72 (d, 6H), 0.56 (d, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 599 [M+ H]⁺.

(d) 1-(2-브로모에틸)-3-클로로벤젠

CH₂Cl₂ (50 mL) 중 2-(3-클로로페닐)에탄올 (1.06 g, 6.0 mmol)의 용액에 CBr₄ (1.98 g, 5.8 mmol) 및 PPh₃ (1.57 g, 5.8 mmol)을 실온에서 질소하에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Et₂O (30 mL)로 희석하여 트리페닐포스핀 옥사이드의 침전물을 수득하였다. 에테르성 용액을 따라내고, 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 헥산)를 통해 여과하여 2-(3-클로로)페닐에틸 브로마이드를 맑은 오일 (57%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39-7.22 (m, 3 H), 7.18-7.09 (m, 1 H), 3.63-3.51 (m, 2 H), 3.25-3.17 (m, 2 H);

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141.2, 134.6, 130.7, 129.3, 127.6, 127.3.

(e) 5-{{2-(3-클로로페닐)에틸}티오}-7-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

DMSO (0.5 mL) 중 상기 단계 (c)로부터의 생성물 (30.0 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄ (5.6 mg, 0.125 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 일단 거품이 가라앉으면, 상기 단계 (d)로부터의 생성물 (20 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 후에 반응을 완료하였다. 정제용 HPLC를 이용하여 정제하여 백색 고체 (90%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.02 (m, 5 H), 6.08 (br s, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 3.60 (dd, 1 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.26-3.18 (m, 2 H), 2.92 (t, 2 H), 1.63-1.55 (m, 1 H), 1.46-1.31 (m, 2 H), 0.82 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H);

MS (ESI⁺) *m/z* 439 [M+H]⁺.

(f) 5-{{2-(3-클로로페닐)에틸}-(R_S,S_S)-설피닐}-7-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

MeOH (2 mL) 중 상기 단계 (e)로부터의 생성물 (15 mg, 0.025 mmol)의 교반 용액에 과산화일황산칼륨 (옥손, 20.5 mg, 0.033 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1.5시간 후 물 및 포화 수성 Na₂S₂O₃을 첨가하여 반응을 철회하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고 건조하고 증발시켰다. 정제용 HPLC를 이용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (2개의 미분해 부분입체 이성질체의 혼합물, 1:1; 27%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19-7.01 (m, 8 H), 6.99-6.98 (m, 2 H), 4.52 (t, 2 H), 4.07 (br s, 2 H), 2.87-2.80 (m, 2 H), 2.76-2.63 (m, 2 H), 1.27-1.20 (m, 2 H), 1.19-1.04 (m, 4 H), 0.70-0.66 (12 H, m);

MS (ESI⁺) *m/z* 455 [M+H]⁺.

실시예 44 5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}-(R_S,S_S)-설피닐}-7-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

(a) 5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}티오}-7-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

차례로 실시예 43, 단계 (d)에 기재된 절차에 따라 2-(2-브로모페닐)에탄올로부터 1-(2-브로모에틸)-2-브로모벤젠을 제조하고, 실시예 43, 단계 (e)에서의 절차에 따라, 실시예 43, 단계 (c)의 생성물과 상기 1-(2-브로모에틸)-2-브로모벤젠의 반응으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 58% 수율로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.55 (미분해 dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.25 (미분해 dt, 1H), 7.10 (dt, 1H), 5.1 (br s, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.89 (app dt, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.85-1.63 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.93 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 483, 485 [M+H]⁺.

(b) 5-{{2-(2-브로모페닐)에틸}-(R_S,S_S)-설피닐}-7-{{(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸}아미노}[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

실시예 43, 단계 (f)에 기재된 절차에 따라, 단계 (a)의 생성물로부터 표제 화합물을 투명한 필름 (2개의 미분해 부분입체 이성질체의 1:1 혼합물)으로서 62% 수율로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.50 (app dd, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.97 (물 피크 중의 양성자, 3H) 4.45 (br s, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 3.37-3.30 (m, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 3.23-3.19 (m, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 3.07-3.01 (m, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.55-1.37 (m, 2H), 0.92 (d, 3H 한 부분입체이성질체로부터), 0.90 (t, 6H 한 부분입체이성질체로부터), 0.87 (d, 3H 한 부분입체이성질체로부터);

MS (ESI⁺) m/z 499, 501 [M+H]⁺.

실시예 45 5-[(2,3-디플루오로벤질)-(R₅S₂)-설피닐]-7-[[1(R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

실시예 43, 단계 (f)에 기재된 일반적 절차에 따라, 실시예 25, 단계 (c)의 생성물로부터 출발하여 표제 화합물을 백색 고체로서 41% 수율 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.86 (b s, 1H), 7.68 (b s, 1H) 7.45-7.32 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05-6.90 (m 1H), 4.77 (b s, 1H), 4.62-4.48 (app t, 1H), 4.38-4.20 (m, 2H), 3.90 (2H, 물 피크하에 부분적으로), 1.58 (b s, 1H), 1.50-1.30 (m, 2H), 0.88 (d, 3H), 0.84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 443 [M+H]⁺.

실시예 46 5-[벤질-(R₅S₂)-설피닐]-7-[[1(R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

(a) (2R)-2-[[5-(벤질티오)-2-메톡시[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노]-4-메틸펜탄-1-올

무수 MeOH (45 mL) 중 (2R)-2-[[5-(벤질티오)-2-브로모[1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일]아미노]-4-메틸펜탄-1-올 (1.90 g, 4.19 mmol) (WO 02/76990)의 현탁액에 수산화칼륨 (0.52 g, 9.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 35분 동안 교반한 후, 농축 HCl을 pH 5까지 첨가하였다. 용매를 증발시키고, 조 고체를 물과 염화메틸렌 사이에서 분배하였다. 유기상을 물, 염수로 2회 세척하고 건조하고 (MgSO_4) 여과하고, 용매를 증발시켰다. 생성물을 35°C에서 2시간 동안 진공 중에 건조시켜 표제 화합물 1.72 g (정량적 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.43 (d, 2H), 7.32-7.20 (m, 3H), 4.54 (d, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.28 (t, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 405 [M+H]⁺.

(b) 5-(벤질티오)-7-[[1(R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노][1,3]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2(3H)-온

1,4-디옥산 (50 mL) 및 물 (1 mL) 중 단계 (a)로부터의 생성물 (1.72 g, 4.25 mmol)의 용액에 농축 HCl (0.91 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 15시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켰다. EtOAc/염화메틸렌의 혼합물 (5 mL, 30:70)을 첨가하고, 용액을 질소 기체 스트림에 2.5시간 동안 적용시켰다. 생성된 고체를 여과해 내고 염화메틸렌, 이어서 EtOAc로 세척하였다. 모액을 농축하고 실리카 (용출액 EtOAc :염화메틸렌 30:70)에서 플래쉬 크로마토그래피하였다. 두 생성물을 모아 표제 화합물 1.11 g (67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.35 (br s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 4H), 4.36-4.23 (m, 3H), H_2O -신호와 오버랩된 3.45-3.28 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 391 [M+ H]⁺.

(c) 5-[벤질-(R₂S₂)-설퍼닐]-7-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3H)-온

실시에 43, 단계 (f)에 기재된 방법에 따라, 표제 화합물을 백색 고체로서 17% 수율 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.82 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 2H), 4.76 (app t, 1H), 4.30 (br s, 1H)과 오버랩된 4.37 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 4.18 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터), H₂O-신호와 오버랩된 3.48-3.22 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 407 [M+ H]⁺.

실시에 43, 단계 (f)의 일반적 방법을 이용하여 실시에 47 내지 49의 화합물을 제조하였다. 1-(2-브로모에틸)-3-클로로벤젠을 적당한 할로젠화벤질로 대체한 것을 제외하고는 (이들 모두는 시판됨), 실시에 43, 단계 (e)의 방법에 따라 전구체 설파이드를 제조하였다.

실시에 47 5-[(2-클로로벤질)-(R₂S₂)-설퍼닐]-7-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3H)-온

(a) 5-[(2-클로로벤질)티오]-7-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3H)-온

실시에 43, 단계 (c)의 생성물 및 1-클로로-2-(클로로메틸)벤젠으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 52% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.62-7.56 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H)와 오버랩된 4.47 (dd, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.89 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 425 [M+ H]⁺.

(b) 5-[(2-클로로벤질)-(R₂S₂)-설퍼닐]-7-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3H)-온

표제 화합물을 회백색 고체로서 30% 수율 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.44 (d, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 4.70 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 4.46 (br s, 1H), 4.37 (app t, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 3.58-3.47 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 441 [M+ H]⁺.

실시에 48 5-[(4-클로로벤질)-(R₂S₂)-설퍼닐]-7-{[(1R)-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3H)-온

(a) 5-[(4-클로로벤질)티오]-7-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

실시에 43, 단계 (c)의 생성물 및 1-클로로-4-(클로로메틸)벤젠으로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 58% 수율로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.41 (app d, 2H), 7.28 (app d, 2H), 4.39 (br s, 1H) 와 오버랩 4.34 (dd, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.92 (d, 3H), 0.87 (d, 3H);

MS (ESI⁺) *m/z* 425 [M+ H]⁺.

(b) 5-[(4-클로로벤질)-(R_gS_g)-설피닐]-7-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-3-메틸부틸]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

표제 화합물을 백색 고체로서 25% 수율 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.28 (app t, 2H), 7.12 (app d, 2H), 4.42 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터)와 오버랩된 4.45 (br s, 1H), 4.27 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 3.58-3.47 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 441 [M+ H]⁺.

실시에 49 5-[벤질-(R_gS_g)-설피닐]-7-[[1*R*]-1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노}[1,3]티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2(3*H*)-온

실시에 43, 단계 (f)의 절차에 따라 실시에 31, 단계 (c)의 생성물로부터 표제 화합물을 백색 고체로서 17% 수율 (2개의 미분해 부분입체이성질체의 1:1 혼합물)로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.73 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 4.37 (dd, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 4.20 (d, 2H 한 부분입체이성질체로부터), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 6H);

MS (ESI⁺) *m/z* 393 [M+ H]⁺.

약리학적 스크린

물질

제조합 인간 프랙탈카인 (hCX₃CL1)을 페프로테크 인크.(PeproTech Inc.) (UK)로부터 구입하였다. 비활성 2200 Ci/mmol의 제조합 [¹²⁵I]-프랙탈카인 (인간)을 넨(NEN) (등록상표) 라이프 사이언스 프로덕츠, 인크.(Life Science Products, Inc.) (UK)로부터 구입하였다. 플루오(Fluo)4-AM을 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes) (US)로부터 구입하였다. 모든 다른 화학물질은 분석 등급의 것이었다.

인간 프랙탈카인 수용체 (hCX₃CR1)의 발현

완전한 인간 CX₃CR1 cDNA (진뱅크(GenBank) 등록 번호 U20350)를 인간 뇌 mRNA (수퍼스크립트(Superscript), 라이프 테크놀로지스(Life Technologies))로부터 추출하고, pCR-블런트(Blunt) II TOPO 벡터 (인비트로젠(InVitrogen))로 라이게이션하였다. 삽입된 상응하는 hCX₃CR1을 단리하고, pcDNA3.1zeo로 추가로 서브클로닝하였다. 플라스미드 미디 키트(Plasmid Midi Kit) (퀴아젠(Qiagen))를 이용하여 플라스미드 DNA를 제조하였다. 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라

수퍼펙트 트랜스펙션 시약(Superfect Transfection Reagent) (퀴아젠)을 사용하여, hCX₃CR1에 대한 발현 플라스미드를 키메라 G-단백질 Ga_{q15}의 안정한 발현을 위한 벡터를 함유하는 인간 배아 신장 현탁액 (HEKS) 293 세포주로 도입시켰다. 제오신 (500 µg/ml) 및 히그로마이신 (100 µg/ml) 선별을 이용하여 안정한 클론을 발생시켰다. 추가 적용을 위해, 세포를 피리독신을 함유하고 10% (v/v) 소 태아 혈청, 2mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린 및 100 mg/ml 스트렙토마이신, 250 µg/ml 제오신 및 100 µg/ml 히그로마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지/햄(Ham's) 영양소 믹스 F12 (DMEM/F12)에서 유지시켰다.

리간드 결합 분석

경쟁 결합 분석을 위해, 10 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 5 mM 에틸렌디아민테트라-아세트산 (EDTA) 및 0.1 mg/ml 바시 트라신 (프로테아제 억제제)을 함유하는 완충액 중에서 세포를 채취하고, 300xg에서 10분 동안 원심분리하였다. 이어서, 세포 펠렛을 채취용 완충액에 재현탁시키고, 모으고, 다운스(Dounce) 균질화기를 이용하여 균질화하였다. 세포막을 48000xg에서 10분 동안 원심분리한 후, 울트라-투락스(Ultra-Turrax) T8 (IKA 라보르테크니크(Labortechnik), 독일)을 이용하여 채취용 완충액에 재현탁시켰다. 해링톤(Harrington)이 기재한 바와 같이 (1990, Anal. Biochem. 186, 285-287), 단백질 농도를 미세적정 플레이트에서 결정하였다. 막 분취액을 -70°C에서 저장하였다. 전체 세포를 이용하여 [¹²⁵I]-프랙탈카인 결합으로 수용체 발현을 확인하였다. 2 ml 96-웰 플레이트 (베크만(Beckman), 독일)에서 1000 µl /웰의 총 부피로 경쟁 결합 분석을 수행하였다. 각 웰은 10 pM [¹²⁵I]-프랙탈카인 및 분석 완충액 [50 mM Hepes-KOH, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.1% (w/v) 젤라틴] 중 1 pM의 수용체 농도에 상당하는 막을 함유하였다. 시험 화합물을 DMSO 중에 예비용해시키고 첨가하여, 1% (v/v) DMSO의 최종 농도에 도달하게 하였다. 막의 첨가로 분석을 개시하고, 25°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 분석 플레이트를 냉각된 수 완충액 (10 mM Hepes-KOH pH 7.4, 500mM NaCl)을 이용하여 톰텍(Tomtec) 세포 채취기 (톰텍, US)로 여과하고, 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 담가둔 인쇄된 필터매트 B, GF/B (피킨엘머 라이프사이언스(PerkinElmer LifeScience), US)로 채취하였다. 멀티렉스(MultiLex) 고체 섬광체 (피킨엘머 라이프사이언스, US)를 필터상에 용융시키고, 월락(Wallac) 1205 베타플레이트(Betaplate) 계수기 (피킨엘머 라이프사이언스, US)로 방사능활성을 측정하였다.

용해도 분석

방법 설명

시험 화합물의 10 mM DMSO 원액을 희석하여 제조된 두벌의 100 µM 용액을 플레이트 층 진탕기 (IKA (등록상표)-쉬틀러(Schuetzler) MTS-4, IKA 라보르테크니크)상의 96-웰 플레이트 (PP 플레이트, 350 µl U-자형 웰, 코스타르 (COSTAR))에서 0.1M 인산염 완충액 (pH 7.4) 중에서 300 rpm 및 실온 (20-22°C)에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

용액을 멀티스크린(MultiScreen)TM R4 96-웰 여과 플레이트 (LCR 막, 0.4 µm 친수성 PTFE, 비벌균 유리-충진 PP 플레이트, 350 µl 웰, 밀리포어(Millipore))로 옮기고, 밀리포어 진공 다기관(Millipore Vacuum Manifold) 장치를 이용하여 진공하에 96-웰 수집 플레이트 (PP 플레이트, 350 µl U-자형 웰, 코스타르)로 여과하고, 이를 분석물 플레이트로 지칭하였다. 분석물 플레이트를 PP 밀봉 층으로 코팅된 알루미늄 호일 (AB-0813, 관통가능한 튼튼한 밀봉 호일, ABgene)로 열밀봉함으로써 덮었다.

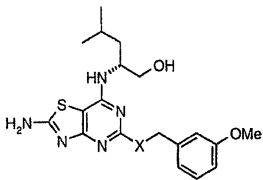
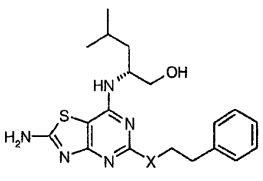
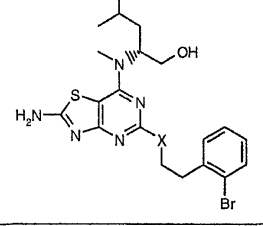
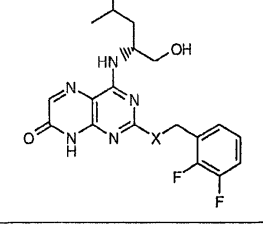
일반적인 LC 방법을 이용하여 LC-UV-MS 분석을 수행하였다.

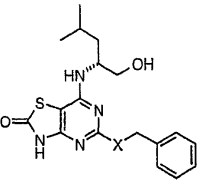
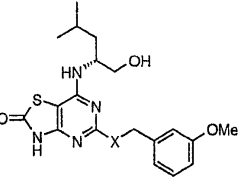
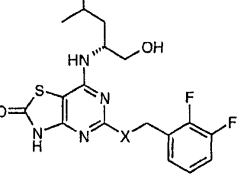
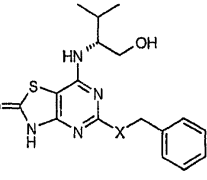
DAD-기록으로부터 추론된 바와 같은 최대 UV 흡광도를 나타내는 파장에서 (210 - 400 nm) DMSO에 용해된 시험 화합물의 2개의 100 µM 표준에 대하여 단일 지점 정량화를 수행하였다. 스크린 방법의 상한은 LOQ가 0.1 µM인 100 µM이었다.

결과

리간드 결합 분석으로 시험했을 때, 실시예 1 내지 49의 화합물은 10 µM 미만의 K_i 값을 나타내었고, 이로써 상기 화합물이 유용한 치료적 활성을 나타낼 것이라 기대된다. 예를 들어, 실시예 25 및 45의 특정 화합물은 각각 44.6 및 38.0 nM의 K_i 값을 나타내었다.

대표적인 용해도 데이터를 하기 표에 나타내었고, 여기서 본 출원으로부터의 8개의 실시예를 WO 00/09511, WO 01/58907, WO 01/25242 및 WO 01/62758의 총괄적인 범위 내의 상응하는 설파이드 유도체 (X = S)와 비교하였다:

화합물		용해도 (μM)
	X = O 실시예 2	72.9
	X = S	0.5
	X = O 실시예 3	63.6
	X = S	0.3
	X = S(O) 실시예 13	33.8
	X = S	0.0
	X = S(O) 실시예 24	44.0
	X = S	1.3

화합물	용해도 (μM)	
	$\text{X} = \text{O}$ 실시예 25	29
	$\text{X} = \text{S}$	1.3
	$\text{X} = \text{O}$ 실시예 26	78.5
	$\text{X} = \text{S}$	3.5
	$\text{X} = \text{S}(\text{O})$ 실시예 45	> 100
	$\text{X} = \text{S}$	2.1
	$\text{X} = \text{S}(\text{O})$ 실시예 49	> 100
	$\text{X} = \text{S}$	8.5