



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0143498
(43) 공개일자 2015년12월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
C07D 257/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7029551
(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/025792
(87) 국제공개번호 WO 2014/151462
국제공개일자 2014년09월25일
(30) 우선권주장
61/792,185 2013년03월15일 미국(US)
- (71) 출원인
갈레온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 19044 펜실베이니아주 호르삼 위트머 로드 213
- (72) 발명자
닥스, 스콧
미국, 펜실베이니아 19350, 랜던버그, 3 웨일 드라이브
맨셀, 제임스 조셉
미국, 펜실베이니아 19454, 노스 웨일즈, 103 어서레인
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 신규 호흡 조절 제어 화합물 및 그의 사용방법

(57) 요약

본 발명은 호흡 조절 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 호흡 조절 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하는데 유용한 피리미도[5,4-d]피리미딘을 포함한다. 본 발명은 또한, 호흡 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 호흡 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 호흡 리듬의 불안정화 예방 또는 호흡 리듬의 안정화를 필요로 하는 대상체에서, 호흡 리듬의 불안정화를 예방하거나 또는 호흡 리듬을 안정화시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 추가로 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0043 (2013.01)

A61K 9/0073 (2013.01)

A61K 9/28 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

C07D 257/12 (2013.01)

(72) 발명자

오조라, 비타

라트비아, 엘브이-2103 아다주 노브., 카다가, 스
카루 3

슈빈, 키릴

라트비아, 엘브이-1004 리가, 알송가 5에이

마르트주가, 마리나

라트비아, 엘브이-1082 리가, 데그라바 122-62

수나, 에드가르

라트비아, 엘브이-1004 리가, 알송가 5에이

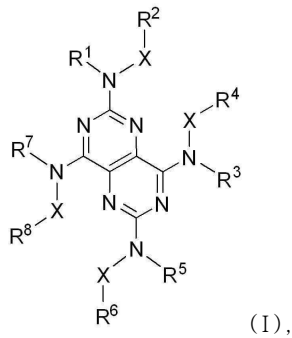
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 화학식 (I)에서,

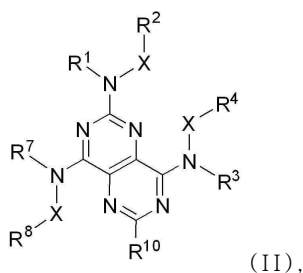
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된헤테로아릴이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬임;

하기 화학식 (II)의 화합물:



상기 화학식 (II)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된헤테로아릴이거나;

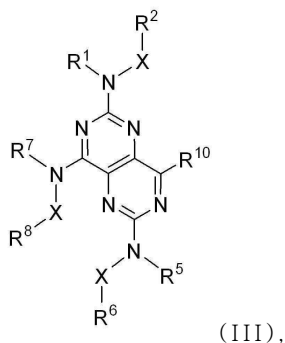
또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR⁹ 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁹의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R¹⁰은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임; 및,

하기 화학식 (III)의 화합물:



상기 화학식 (III)에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된헤테로아릴이거나;

또는 R¹ 및 R², R³ 및 R⁴, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR⁹ 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁹의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R¹⁰은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임;

및 이의 임의의 조합.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:

N²,N⁶-디메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디-*n*-부틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디-*i*-프로필-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디메틸-N⁴-*n*-프로필-N⁸-프로프-2-이닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-비스-(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘;

N-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민;

N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 히드로클로라이드;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 0,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)-히드록실아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-(4,8-비스-*n*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올;
 N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올;
 N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-[*N*-(2-디메틸아미노-에틸)-*N*-메틸]아미노- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,6,8-트리아민;
 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올;
 N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N^2 -6-*n*-프로필아미노- N^4, N^8 -디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-클로로-6-(N, N' -디메틸-히드라지노)- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
 6-(N, N' -디메틸-히드라지노)- N^2, N^4, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸-6-프로폭시- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-벤질옥시- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산;
 N -(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-*n*-부틸- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메톡시- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민
 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
 N^4, N^8 -디에틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^2 -에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디사이클로프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-클로로- N^2, N^4, N^8 -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d] 피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산;
 N -*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드;
 (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;
 이의 염 또는 용매화물, 및 이의 임의의 조합.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 염은 황산염, 황산 수소염, 해미황산염, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 카르보네이트, 인산염, 인산 수소염, 인산 2수소염, 포름산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 글리콜레이트, 글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 주석산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 글루쿠론산염, 말레인산염, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 4-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 과모에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 판토테네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 2-히드록시메탄설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설포네이트, 스테아레이트, 알기네이트, β -히드록시부티레이트, 살리실레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 사카린, 사카레이트, 글리세로포스페이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4

제1항의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 독사프람(doxapram) 및 그의 에난티오머, 아세타졸아미드(acetazolamide), 알미트린(almitrine), 테오필린(theophylline), 카페인, 메틸프로게스테론(methylprogesterone) 및 관련 화합물, 수면 호흡장애 환자의 각성 역치(arousal threshold)를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제(enzodiazepine receptor agonist), 오렉신 길항제(orexin antagonist), 삼환계 항우울제, 세로토닌 작용성 조절제(serotonergic modulator), 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드

(cannabinoid), 오렉신, 멜라토닌 작용제(melatonin agonist), 암파킨(ampakine), 소듐 옥시베이트(sodium oxybate), 모다피닐(modafinil), 알모다피닐(armodafinil), 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제제(agent)를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 혼합되는 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 분리되는 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 호흡 조절의 변화를 유도하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 적어도 하나의 제제는 오피오이드 진통제(opioid narcotic), 벤조디아제핀(benzodiazepine), 진정제, 수면보조제, 최면제(hypnotic), 프로포폴(propofol), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 혼합되는 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 분리되는 조성물.

청구항 12

제4항에 있어서, 상기 조성물은 대상체(subject)에게 경구 투여 후에 화합물의 개선된 전달을 허용하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 조성물은 대상체의 위로의 화합물의 전달을 최소화하고 대상체의 장으로의 화합물의 전달을 최대화하는 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 조성물은 장용성 코팅(enteric coating)을 포함하는 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 화합물은 약학적으로 적합한 캡슐 내에 함유된 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 캡슐은 화합물의 과립 또는 분말, 또는 화합물과 부형제의 혼합물을 함유하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 부형제는 결합제, 붕해제(disintegrant), 희석제, 버퍼, 윤활제(lubricant), 활주제(glidant), 향산화제, 항균성 보존제, 착색제, 또는 향미제(flavorant)를 포함하는 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 화합물의 과립 또는 분말은 장용성으로 코팅되지 않은 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 캡슐 내에 넣기 전에 장용성 코팅으로 코팅되는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 다수의 장용성 코팅으로 코팅되어 대상체의 장의 상이한 영역으로의 약물의 전달을 제공하는 조성물.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 화합물의 과립 또는 분말의 적어도 일부분은 장용성으로 코팅되는 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 캡슐은 화합물의 과립 또는 분말을 코팅하는 장용성 코팅과 상이한 장용성 코팅으로 코팅되는 조성물.

청구항 23

제12항에 있어서, 상기 화합물은 기본 입자 상에 코팅되어, 상기 기본 입자 상의 코팅으로서 약물을 포함하는 코어가 형성된 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 기본 입자는 장용성으로 코팅되지 않고 조성물은 장용성으로 코팅된 약학적으로 허용가능한 캡슐 내에 함유된 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 코어는 장용성 코팅으로 코팅되어 장용성으로 코팅된 비드(bead)를 형성하는 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 장용성으로 코팅된 비드는 약학적으로 허용가능한 캡슐 내에 함유되는 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 캡슐은 다수의 장용성 코팅으로 코팅된 비드를 함유하여, 상기 캡슐이 대상체의 장의 상이한 영역으로의 화합물의 전달을 제공하는 조성물.

청구항 28

제16항에 있어서, 추가적으로 상기 캡슐의 함유물은 약학적으로 허용가능한 액체에 용해되거나 현탁되어 액체-충전 캡슐을 제공하는 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 내부에 함유된 액체 제형은 장용성 코팅을 포함하지 않은 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 장용성으로 코팅된 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 다수의 장용성 코팅으로 코팅되어 대상체의 장의 상이한 영역으로의 약물의 전달을 제공하는 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 캡슐에 적용된 장용성 코팅은 화합물의 임의의 과립 또는 분말에 적용된 장용성 코팅과 상이한 조성물.

청구항 33

제15항에 있어서, 상기 화합물은 기본 입자 상에 코팅되어 기본 입자 상의 코팅으로서 화합물을 포함하는 코어를 형성하며, 여기에서 상기 코어는 약학적으로 허용가능한 액체 중에 현탁되고, 여기에서 상기 현탁된 코어는 캡슐 내에 넣어지는 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 코어는 장용성으로 코팅되지 않은 조성물.

청구항 35

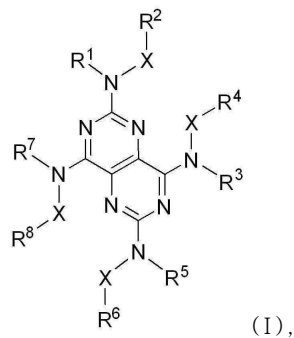
제33항에 있어서, 상기 캡슐 및 코어는 장용성으로 코팅되는 조성물.

청구항 36

필요로 하는 대상체에서 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료 방법에 있어서,

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 및 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법:

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 화학식 (I)에서,

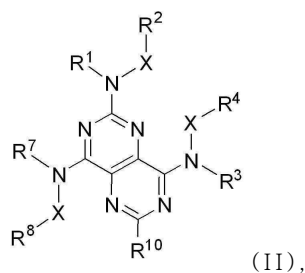
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬임;

하기 화학식 (II)의 화합물:



상기 화학식 (II)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

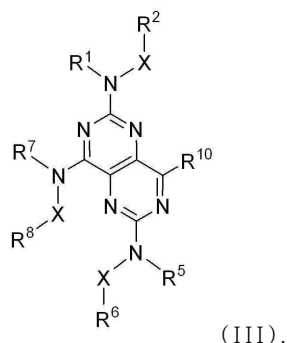
또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임; 및,

하기 화학식 (III)의 화합물:



상기 화학식 (III)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; 및

R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알

코시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 호흡 조절 장애 또는 질환은 호흡 기능 저하(respiratory depression), 수면성 무호흡(sleep apnea), 미숙아의 무호흡, 비만-호흡저하 증후군(obesity-hypoventilation syndrome), 1차 폐포저환기 증후군(primary alveolar hypoventilation syndrome), 호흡 곤란(dyspnea), 고산병(altitude sickness), 저산소증(hypoxia), 고탄산혈증(hypercapnia), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 유아 돌연사 증후군(SIDS), 선천성 중심 호흡저하 증후군, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌졸중, 듀켄씨 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 및 뇌 및 척수 외상성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 호흡 기능 저하는 마취제, 진정제, 수면보조제, 불안완화제, 최면제, 알콜 또는 진통제에 의해 유도되는 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 대상체에게 호흡 장애 또는 질환 치료에 유용한 적어도 하나의 부가적인 제제를 추가로 투여하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 독사프람 및 그의 에난티오머, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 수면호흡장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제, 오렉신 길항제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 작동성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드, 오렉신, 멜라토닌 작용제, 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐, 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 개별적으로 투여되는 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 병용 투여되며, 추가적으로 여기에서 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 투여시 물리적으로 혼합되거나 물리적으로 분리되는 방법.

청구항 43

제36항에 있어서, 상기 대상체는 대상체에서 정상적인 호흡 조절을 변화시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 부가적인 치료제가 추가로 투여되는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 오피오이드 진통제, 벤조디아제핀, 진정제, 수면보조제, 최면제, 프로포폴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 45

제36항에 있어서, 상기 조성물은 대상체에게 기계적인 환기 장치 또는 기도 양압 호흡 장치를 이용하여 투여되는 방법.

청구항 46

제36항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물 또는 조류인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인 방법.

청구항 48

제36항에 있어서, 상기 조성물은 비강(nasal), 흡입(inhalational), 국소(topical), 경구(oral), 구강(buccal), 직장(rectal), 흉막(pleural), 복막(peritoneal), 질(vaginal), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 경피(transdermal), 경막외(epidural), 기관내(intratracheal), 귀(otic), 안구내(intraocular), 척수관(intrathecal) 또는 정맥내(intravenous) 경로에 의해 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 조성물은 대상체에게 경구 투여되는 방법.

청구항 50

제36항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:

N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디-*m*-부틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*m*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘;
N-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-0,*N*-디메틸-히드록실아민;
 N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 히드로클로라이드;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
0,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
2-(4,8-비스-*m*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올;
 N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*m*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올;
 N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민;
 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올;
 N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -6-*n*-프로필아미노- N^4, N^8 -디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라지노)- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
 6-(N,N'-디메틸-히드라지노)- N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸-6-프로폭시- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-벤질옥시- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;

N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산;
 N -(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-*n*-부틸- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메톡시- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보노트릴;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민
 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
 N^4, N^8 -디에틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^2 -에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디사이클로프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-클로로- N^2, N^4, N^8 -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d] 피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산;
 N -*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드;

(6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;

이의 염, 및 이의 임의의 조합.

청구항 51

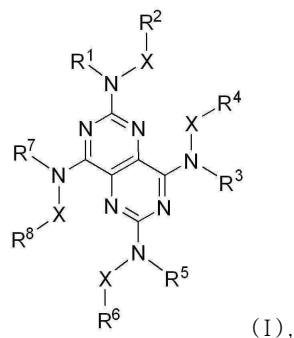
제36항에 있어서, 상기 염은 황산염, 황산 수소염, 헤미황산염, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 카르보네이트, 인산염, 인산 수소염, 인산 2수소염, 포름산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 글리콜레이트, 글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 주석산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 글루쿠론산염, 말레인산염, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 4-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 파모에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 판토텐에이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 2-히드록시에탄설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설포네이트, 스테아레이트, 알기네이트, β -히드록시부티레이트, 살리실레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 사카린, 사카레이트, 및 글리세로포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 52

필요로 하는 대상체에서 불안정화를 예방하거나 또는 호흡 리듬을 안정화하는 방법에 있어서,

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 및 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법:

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 화학식 (I)에서,

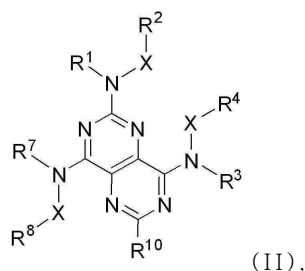
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바 이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬임;

하기 화학식 (II)의 화합물:



상기 화학식 (II)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된헤테로아릴이거나;

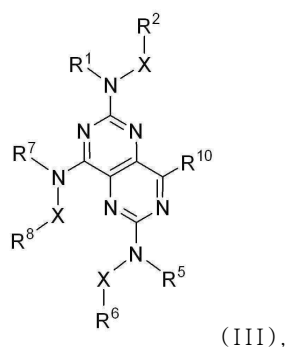
또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R^{10} 은 H, 할로젠, 시아노, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시임; 및,

하기 화학식 (III)의 화합물:



상기 화학식 (III)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; 및

R^{10} 은 H, 할로젠, 시아노, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시임.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 불안정화는 호흡 조절 장애, 또는 호흡 기능 저하, 수면성 무호흡, 미숙아의 무호흡, 비만-호흡저하 증후군, 1차 폐포저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 고탄산혈증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 유아 돌연사 증후군(SIDS), 선천성 중심 호흡저하 증후군, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌졸중, 두켄씨 근이영양증, 및 뇌 및 척수 외상성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병과 관련되는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 호흡 기능 저하는 마취제, 진정제, 수면보조제, 불안완화제, 최면제, 알콜 또는 진통제에 의해 유도되는 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 상기 대상체에게 호흡 장애 또는 질환 치료에 유용한 적어도 하나의 부가적인 제제를 추가로 투여하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 독사프람 및 그의 에난티오머, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 수면호흡장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제, 오렉신 길항제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 작동성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드, 오렉신, 멜라토닌 작용제, 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐, 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 57

제55항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 개별적으로 투여되는 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 병용 투여되며, 추가적으로 여기에서 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 투여시 물리적으로 혼합되거나 물리적으로 분리되는 방법.

청구항 59

제52항에 있어서, 상기 대상체는 대상체에서 정상적인 호흡 조절을 변화시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 부가적인 치료제가 추가로 투여되는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 오피오이드 진통제, 벤조디아제핀, 진정제, 수면보조제, 최면제, 프로포폴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 61

제52항에 있어서, 상기 조성물은 대상체에게 기계적인 환기 장치 또는 기도 양압 호흡 장치를 이용하여 투여되는 방법.

청구항 62

제52항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물 또는 조류인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인 방법.

청구항 64

제52항에 있어서, 상기 조성물은 비강, 흡입, 국소, 경구, 구강, 직장, 흉막, 복막, 질, 근육내, 피하, 경피, 경막외, 기관내, 귀, 안구내, 척수관 또는 정맥내 경로에 의해 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 조성물은 대상체에게 경구 투여되는 방법.

청구항 66

제52항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:

- N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘;
- N*-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-*O*,*N*-디메틸-히드록실아민;
- N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 히드로클로라이드;
- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- O*,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민;
- N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- 2-(4,8-비스-*n*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올;
- N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

6-클로로-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N²-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올;

N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민;

2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올;

N²,N²-비스-(2-메톡시에틸)-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

6-(4-옥소-피페리딘-1-일)-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N²-(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-N⁴,N⁸-디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디-*n*-부틸-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-다이소부틸-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

N²,N⁶-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라지노)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;

6-(N,N'-디메틸-히드라지노)-N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N⁴,N⁸-디메틸-6-프로폭시-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

6-벤질옥시-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올;

4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;

N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

6-카르바모일-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산;

N-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘;

N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*m*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-*m*-부틸- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메톡시- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-메틸아미노-4,8-비스-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민
 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
 N^4, N^8 -디에틸- N^2, N^6 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 6-클로로- N^2 -에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -디사이클로프로필- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 6-클로로- N^2, N^4, N^8 -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d] 피리미딘-2,4,8-트리아민;
 N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -디-*m*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르;
 (4,8-비스-메틸아미노-6-*m*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산;
N-m-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드;
 (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;
 이의 염, 및 이의 임의의 조합.

청구항 67

제52항에 있어서, 상기 염은 황산염, 황산 수소염, 헤미황산염, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 카르보네이트, 인산염, 인산 수소염, 인산 2수소염, 포름산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염,

글리콜레이트, 글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 주석산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 글루쿠론산염, 말레인산염, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 4-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 파모에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 판토텐에이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 2-히드록시에탄설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설포네이트, 스테아레이트, 알기네이트, β -히드록시부티레이트, 살리실레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 사카린, 사카레이트, 및 글리세로포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 68

제1항에 있어서, 상기 화합물은 N^2-N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민이고, 여기에서 상기 화합물의 X-선 분말 회절 스펙트럼은 약 8.12, 9.59, 12.60, 15.02, 16.33, 17.40, 18.98, 20.68, 21.72, 22.28, 23.98, 25.24, 및 26.70의 2θ 값(도(degree)의 단위로)을 포함하는 화합물.

청구항 69

용매 중에서, 2,6-디클로로- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민과 사이클로프로필메틸아민을 반응시키는 단계를 포함하는 N^2-N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)의 제조방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 반응은 가열하에서 수행되고, 여기에서 상기 (84)는 반응계를 상온으로 냉각시키면 용매로부터 침전되는 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 상기 용매는 *n*-부탄올을 포함하는 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 침전된 (84)는 *n*-부탄올로 재결정화되는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 재결정화된 (84)는 약 8.12, 9.59, 12.60, 15.02, 16.33, 17.40, 18.98, 20.68, 21.72, 22.28, 23.98, 25.24, 및 26.70의 2θ 값(도의 단위로)을 포함하는 X-선 분말 회절 스펙트럼을 갖는 방법.

청구항 74

제69항에 있어서, 상기 2,6-디클로로- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민은 용매 중에서 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 및 메틸아민을 반응시켜 제조되는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 대 메틸아민의 당량 비율은 약 1:4.5인 방법.

발명의 설명

배경 기술

연관 출원의 상호 참조

본 출원은, 본 명세서에서 그 전문이 참조로서 포함되는, 2013년 3월 15일자로 제출된 미국 가출원 제 61/792,185호에 대해 35 U.S.C. § 199(e) 하의 우선권을 주장한다.

- [0003] 정상적인 호흡 조절은, 부분적으로, 혈액, 조직 및 뇌에서의 이산화탄소, pH 및 산소 레벨과 같은 화학적 자극원에 대한 신체의 해석 및 반응을 포함하는 복잡한 과정이다. 또한, 정상적인 호흡 조절은 각성상태(즉, 환자의 수면 또는 비수면 여부), 감정, 자세 및 발생과 같은 기타 인자에 의해 영향을 받는다. 뇌 수질내에는, 호흡 기능을 수행하는 근육에 명령을 전달함으로써 호흡에 영향을 주는 다양한 피드포워드 및 피드백 신호를 해석하는 호흡 조절 중추가 존재한다. 주요 근육 그룹은 복부, 횡경막, 인두 및 흉부에 위치되어 있다. 중추 및 말초에 위치하는 센서는 그 후 대사 요구량 변화에 반응할 수 있는 뇌의 중추 호흡 조절 영역에 정보를 제공한다.
- [0004] 예를 들어, 신체의 대사 요구량을 충족시키기에 충분한 호흡은 기본적으로, 이산화탄소(CO₂) 레벨의 변화에 대한 신체의 신속한 반응에 의해 유지된다. CO₂ 레벨이 증가한 경우(과탄산혈증), 신체에 호흡률 및 호흡 깊이의 증가 신호를 전달하여, 혈중 산소 레벨이 증가하고, 이에 따라 혈중 CO₂ 레벨은 저해된다. 반면, CO₂ 레벨이 저해된 경우(저탄산혈증), 호흡 자극이 감소하여 저호흡(호흡 감소) 기간이 발생하거나, 극단적인 경우, 무호흡(호흡 부재) 기간이 발생할 수 있다.
- [0005] 정상적인 호흡 조절의 상실은 질환의 일차 또는 이차 특성인 다양한 질환이 존재한다. 호흡 조절의 일차 상실 질환의 예에는 수면 무호흡증(중추성, 복합성 또는 폐쇄성; 호흡이 10 내지 60초 동안 반복적으로 중단되는 경우) 및 선천적 중추 호흡저하 증후군이 있다. 호흡 조절의 이차 상실은 만성 심폐 질환(예를 들어, 심부전, 만성 기관지염, 폐기종 및 급성 호흡 부전), 과체중(예를 들어, 비만 호흡 저하 증후군), 특정 약물(예를 들어, 마취제, 진정제, 수면보조제, 항불안제, 최면제, 알콜 및 마약성 진통제) 및/또는 신경계 시스템에 영향을 주는 인자(예를 들어, 뇌졸중, 종양, 외상, 방사선 손상 및 ALS)로 인한 것일 수 있다. 신체가 만성적으로 고농도의 이산화탄소에 노출되는 만성 폐쇄성 폐질환에서, 신체는 중탄산염의 신장 매개 정제에 의해 호흡성 산과다증(pH 저하)에 적응하여, CO₂/pH 호흡 자극을 부분적으로 상쇄시킨다. 이에 따라, 환자는 대사 요구량을 변화시키는 정상적인 호흡 반응을 증가시킬 수 없다.
- [0006] 수면 호흡 장애는 인간에서 호흡 조절 이상이 심각하고 우세한 질환을 초래하는 예이다. 수면 무호흡증은 빈번한 호흡 정지 또는 부분 호흡 주기를 특징으로 한다. 이러한 무호흡을 야기하는 주요 인자는 해부학상의 인자(예를 들어, 비만), 고탄산성 및 저산소 호흡 반응의 감소(예를 들어, 각각 고이산화탄소 및 저산소 레벨에 대한 반응의 감소) 및 "각성상태"의 상실(즉, 호흡은 수면 중의 폐 및/또는 인두 확장근 근육으로 유도한다)을 포함한다. 무호흡 증상은 저산소증(및 관련된 산화 스트레스)을 초래하고, 결국 심각한 심혈관계 결과(고혈압, 뇌졸중, 심장 마비)를 초래한다.
- [0007] 호흡 조절 저해 증상이 있는 미국인에 대한 추산치는 다음과 같다: 수면 무호흡증(15×10^6 내지 20×10^6); 비만 호흡 저하 증후군(3×10^6 내지 5×10^6); 만성 심장 질환(5×10^6); 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)/만성 기관지염(10×10^6); 약물-유도 저호흡(2×10^6 내지 10×10^6); 및 기계적 호흡 위닝(0.5×10^6).
- [0008] 약물은 대부분 소변, 분변 또는 담즙으로의 생체변환 및/또는 분비에 의해 제거된다. 간은 생체이물의 생체변환을 위한 주요 기관으로서, 약물의 대사 안정성, 독성 및 약물-약물 상호작용적 특성을 특성화하는데 중요하다. 약물 대사는 간에 위치하는 2개의 주요 효소 반응을 통해 달성된다: 단계 I 및 단계 II 반응. 단계 I 효소는 황면소포체에 위치하며, 효소의 시토크롬 P450(CYP450) 패밀리를 포함한다. 단계 I 반응의 기본적인 과정은 산화, 환원 및/또는 가수분해이고, 이들 대부분은 CYP450 시스템에 의해 촉진되고, 보조인자로서 NADPH를 필요로 한다. 단계 II 효소는 세포질 및 소포체에 위치하고, 글루쿠론산, 글루타티온, 설페이트 및 글루타민 컨쥬게이션을 포함하는 컨쥬게이션 반응을 수행한다. 단계 II 반응은 일반적으로, 단계 I 대사 과정 후 이미 치료적으로 불활성 상태가 아닌 경우, 약물을 불활성화시키고, 또한 약물의 수용성을 증가시켜, 용이하게 제거되도록 한다. 일부 약물은 단계 I 또는 단계 II 효소 단독에 의해 대사되는 반면, 기타 약물들은 단계 I 및 단계 II 효소 두 종류 모두에 의해 대사된다 (Baranczewski et al., 2006, *Pharmacol. Rep.* 58:453-472). 마이크로솜은 하위세포성의 간 조직 분획(황면소포체의 막소포)이고, 효소의 단계 I CYP450 패밀리를 포함한다. 화합물은 간의 마이크로솜에서 NADPH 보조인자의 존재하에 단계 I 대사 과정만을 거친다. 따라서, 간의 마이크로솜의 존재 하에서의 상당량의 모-약물(parent-drug)의 소멸은, 신체 내의 약물이 CYP450 효소에 의해 현저히 변형된다는 것을 시사한다(Rodrigues, 1994, *Biochem. Pharm.* 48(12):2147).
- [0009] 약동학(PK) 연구는, 동물에 투여하는 경우의, 약물의 처리, 변형, 분배 및/또는 제거 특성을 이해하기 위해, 약물 농도-시간 프로파일 및 관련 약동학적 파라미터를 이용하는 것이다. 약물 개발에서, 약동학 연구는 (1) 동물 효능 및 독성 연구를 위한 투여량 요법 설계를 유도하고, (2) 약리학 및 독성학 연구 결과를 이해하고

해석하며, 및 (3) 의도된 질환의 설명을 위해, 바람직한 약동학적 특성을 갖는 약물 후보를 선택하기 위해 수행된다. 동물 연구의 PK 데이터는 인간의 PK 프로파일을 예측하기 위해 추론될 수 있으며, 이를 통해 인간의 임상 시험에서 약물 후보의 투여량 요법을 선택 및 최적화할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010]

부작용을 최소화하면서, CO₂ 및/또는 산소 레벨의 변화에 대한 반응으로, 신체의 정상적인 호흡 조절계 전체 또는 일부의 회복에 유용한 신규 화합물에 대한 요구가 당업계에 존재한다. 또한, 적절한 대사 안정성 및 적절한 약동학적 특성, 예를 들어 경구적 생체이용가능성을 갖는, 신체의 정상적인 호흡 조절계 전체 또는 일부의 회복에 유용한 신규 화합물에 대한 요구가 당업계에 존재한다. 또한, 경구적으로 투여가능하며, 정맥내 투여를 통해 만성 뿐만 아니라 급성 형태에서 사용될 수 있는, 신체의 정상적인 호흡 조절계 전체 또는 일부의 회복에 유용한 신규 화합물에 대한 요구가 당업계에 존재한다. 본 발명은 이들 요구를 다룬 것으로서, 이러한 요구를 충족시키는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011]

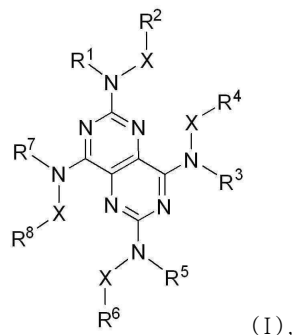
본 발명은 화합물 또는 이의 염을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료 방법, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 불안정화를 예방하거나 또는 호흡 리듬을 안정화하는 방법, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 N²-N⁶-비스-사이클로프로필메틸 N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민(84)의 제조방법을 제공한다.

[0012]

특정 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0013]

하기 화학식 (I)의 화합물:



[0014]

(I),

[0015]

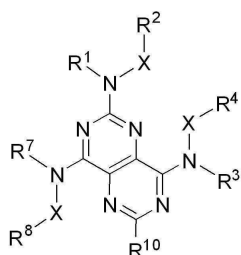
상기 화학식 (I)에서,

[0016]

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 이거나; 또는 R¹ 및 R², R³ 및 R⁴, R⁵ 및 R⁶, 또는 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고; X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR⁹ 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및 X의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬임;

[0017]

하기 화학식 (II)의 화합물:

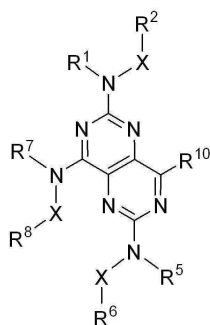


(II),

상기 화학식 (II)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고; X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임; 및,

하기 화학식 (III)의 화합물:



(III),

상기 화학식 (III)에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고; X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고; R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임; 및 이들의 임의의 조합.

특정 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -

디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘; *N*-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-0,*N*-디메틸-히드록실아민; N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 히드로클로라이드; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 0,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민; N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 2-(4,8-비스-*n*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올; N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^2 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올; N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 2-[*N*-(2-디메틸아미노-에틸)-*N*-메틸]아미노- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민; 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올; N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -6-*n*-프로필아미노- N^4, N^8 -디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 2-클로로-6-(*N, N'*-디메틸-히드라지노)- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민; 6-(*N, N'*-디메틸-히드라지노)- N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^4, N^8 -디메틸-6-프로폭시- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-벤질옥시- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-

d) 피리미딘-2-올; 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴; N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산; N -(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘; N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-*n*-부틸- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-메톡시- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴; N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민; N^4, N^8 -디에틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; 6-클로로- N^2 -에틸- N^4, N^8 -비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -디사이클로프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^2, N^6, N^6 -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; 6-클로로- N^2, N^4, N^8 -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-[4-(비스-(4-플루오로페닐)-메틸)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민; N^2, N^2, N^6, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민; (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르; (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산; N -*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드; (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르; 이들의 염 또는 용매화물, 및 이들의 임의의 조합.

[0027]

특정 실시형태에서, 상기 염은 황산염, 황산 수소염, 헤미황산염, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 카르보네이트, 인산염, 인산 수소염, 인산 2수소염, 포름산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 글리콜레이트, 글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 주석산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 글루루론산염, 말레인산염, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 4-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 파모에이트, 메탄설폰에이트, 에탄설폰에이트, 벤젠설폰에이트, 판토텐에이트, 트리플루오로메탄설폰에이트, 2-히드록시메탄설폰에이트, *p*-톨루엔설폰에이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설폰에이트, 스테아레이트, 알기네이트, β -히드록시부티레이트, 살리실레이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 사카린, 사카레이트, 글리세로포스페이트, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028]

특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 독사프람(doxapram) 및 그의 에난티오머, 아세타졸아미드(acetazolamide), 알미트린(almitrine), 테오필린(theophylline), 카페인, 메틸프로게스테론(methylprogesterone) 및 관련 화합물, 수면호흡장애 환자의 각성 역치(arousal threshold)를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제(benzodiazepine receptor agonist), 오렉신 길항제(orexin antagonist), 삼환계 항우울제, 세로토닌 작동성 조절제(serotonergic modulator), 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드(cannabinoid), 오렉신, 멜라토닌 작용제(melatonin agonist), 암파킨(ampakine), 소듐 옥시베이트(sodium oxybate), 모다피닐(modafinil), 알모다피닐(armodafinil), 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제제를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물

및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 혼합된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 분리된다.

[0029]

특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 호흡 조절의 변화를 유도하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 제제는 오피오이드 진통제(opioid narcotic), 벤조디아제핀(benzodiazepine), 진정제, 수면보조제, 최면제(hypnotic), 프로포폴(propofol), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 혼합된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 제제는 조성물 내에서 물리적으로 분리된다.

[0030]

특정 실시형태에서, 상기 조성물은 대상체(subject)에게 경구 투여 후에 화합물의 개선된 전달을 허용한다. 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 대상체의 위로의 화합물의 전달을 최소화하고 대상체의 장으로의 화합물의 전달을 최대화한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 장용성 코팅(enteric coating)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 약학적으로 적합한 캡슐 내에 함유된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 화합물의 과립 또는 분말, 또는 화합물과 부형제의 혼합물을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 부형제는 결합제, 붕해제(disintegrant), 희석제, 버퍼, 윤활제(lubricant), 활주제(glidant), 향산화제, 항균성 보존제, 착색제, 또는 향미제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 화합물의 과립 또는 분말은 장용성으로 코팅되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 캡슐 내에 넣기 전에 장용성 코팅으로 코팅된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 다수의 장용성 코팅으로 코팅되어 대상체의 장의 상이한 영역으로의 약물의 전달을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물의 과립 또는 분말의 적어도 일부는 장용성으로 코팅된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 화합물의 과립 또는 분말을 코팅하는 장용성 코팅과 상이한 장용성 코팅으로 코팅된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 기본 입자 상에 코팅되어, 상기 기본 입자 상의 코팅으로서 약물을 포함하는 코어가 형성된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 기본 입자는 장용성으로 코팅되지 않고 조성물은 장용성으로 코팅된 약학적으로 허용가능한 캡슐 내에 함유된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 코어는 장용성 코팅으로 코팅되어 장용성으로 코팅된 비드(bead)를 형성한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 장용성으로 코팅된 비드는 약학적으로 허용가능한 캡슐 내에 함유된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 다수의 장용성 코팅으로 코팅된 비드를 함유하여, 상기 캡슐이 대상체의 장의 상이한 영역으로의 화합물의 전달을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐의 함유물은 약학적으로 허용가능한 액체에 용해되거나 현탁되어 액체-충진 캡슐을 추가로 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 내부에 함유된 액체 제형은 장용성 코팅을 포함하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 장용성으로 코팅된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물의 과립 또는 분말은 다수의 장용성 코팅으로 코팅되어 대상체의 장의 상이한 영역으로의 약물의 전달을 제공한다. 또 다른 양태에서, 상기 캡슐에 적용된 장용성 코팅은 화합물의 임의의 과립 또는 분말에 적용된 장용성 코팅과 상이하다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 기본 입자 상에 코팅되어 기본 입자 상의 코팅으로서 화합물을 포함하는 코어를 형성하며, 여기에서 상기 코어는 약학적으로 허용가능한 액체 중에 현탁되고, 여기에서 상기 현탁된 코어는 캡슐 내에 놓인다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐은 장용성으로 코팅되거나 코어는 장용성으로 코팅되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 상기 캡슐 및 코어는 장용성으로 코팅된다.

[0031]

특정 실시형태에서, 상기 불안정화는 호흡 조절 장애 또는 질환과 관련된다.

[0032]

특정 실시형태에서, 상기 호흡 조절 장애 또는 질환은 호흡 기능 저하(respiratory depression), 수면성 무호흡(sleep apnea), 미숙아의 무호흡, 비만-호흡저하 증후군(obesity-hypoventilation syndrome), 1차 폐포저환기 증후군(primary alveolar hypoventilation syndrome), 호흡 곤란(dyspnea), 고산병(altitude sickness), 저산소증(hypoxia), 고탄산혈증(hypercapnia), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 유아 돌연사 증후군(SIDS), 선천적 중심호흡저하 증후군, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌졸중, 듀켄씨 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 및 뇌 및 척수 외상성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 상기 호흡 기능 저하는 마취제, 진정제, 수면보조제, 불안완화제, 최면제, 알콜 또는 진통제에 의해 유도된다.

[0033]

특정 실시형태에서, 상기 대상체에게 호흡 장애 또는 질환 치료에 유용한 적어도 하나의 부가적인 제제를 추가로 투여한다. 다른 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 독사프람 및 그의 에난티오머, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 수면호흡장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제, 오렉신 길항제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 작동성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드, 오렉신, 멜라토닌 작용제, 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐, 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 개별적으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 제제는 대

상체에게 병용 투여되며, 추가적으로 여기에서 상기 화합물 및 제제는 대상체에게 투여시 물리적으로 혼합되거나 물리적으로 분리된다.

[0034] 특정 실시형태에서, 상기 대상체는 대상체에서 정상적인 호흡 제어를 변화시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 부가적인 치료제가 추가로 투여된다. 다른 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 부가적인 제제는 오피오이드 진통제, 벤조디아제핀, 진정제, 수면보조제, 최면제, 프로포폴, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 대상체에게 기계적인 환기 장치 또는 기도 양압 호흡 장치를 이용하여 투여된다.

[0035] 특정 실시형태에서, 상기 대상체는 포유동물 또는 조류이다. 다른 실시형태에서, 상기 포유동물은 인간이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 비강(nasal), 흡입(inhalational), 국소(topical), 경구(oral), 구강(buccal), 직장(rectal), 흉막(pleural), 복막(peritoneal), 질(vaginal), 근육내(intramuscular), 피하(subcutaneous), 경피(transdermal), 경막외(epidural), 기관내(intratracheal), 귀(otic), 안구내(intraocular), 척수관(intrathecal) 또는 정맥내(intravenous) 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태로서, 상기 조성물은 대상체에게 경구 투여된다.

[0036] 특정 실시형태에서, 상기 화합물은 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민이고, 여기에서 상기 화합물의 X-선 분말 회절 스펙트럼은 약 8.12, 9.59, 12.60, 15.02, 16.33, 17.40, 18.98, 20.68, 21.72, 22.28, 23.98, 25.24, 및 26.70의 2θ 값(도(degrees)의 단위로)을 포함한다.

[0037] 특정 실시형태에서, 상기 (84)의 제조방법은 용매 중에서 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민과 사이클로프로필메틸아민을 반응시키는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 반응은 가열하에서 수행되고, 상기 (84)는 반응계를 상온으로 냉각시키면 용매로부터 침전된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용매는 n -부탄올을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 침전된 (84)는 n -부탄올로 재결정화된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 재결정된 (84)는 약 8.12, 9.59, 12.60, 15.02, 16.33, 17.40, 18.98, 20.68, 21.72, 22.28, 23.98, 25.24, 및 26.70의 2θ 값(도(degrees)의 단위로)을 포함하는 X-선 분말 회절 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 상기 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민은 용매 중에서 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 및 메틸아민을 반응시켜 제조된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 대 메틸아민의 당량 비율은 약 1:4.5이다.

도면의 간단한 설명

[0038] 본 발명을 기술하기 위해, 본 발명의 특정 실시형태가 도면에 도시된다. 그러나, 본 발명은 도면에 도시된 상기 실시형태의 특정 적용 및 예시로 제한되지 않는다.

도 1은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 분당 용적에 대한 화합물(4a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 2는 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 호흡률에 대한 화합물(4a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 3은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 일호흡 용적에 대한 화합물(4a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 4는 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 분당 용적(2분 평균 기반)에 대한 화합물(4a)의 투여량-의존적인 영향을 예시하는 막대 그래프이다.

도 5는 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 맥박수에 대한 화합물(4a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 6은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 혈압에 대한 화합물(4a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 7은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 분당 용적에 대한 화합물(27a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 8은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 호흡률에 대한 화합물(27a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 9는 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 일호흡 용적에 대한 화합물(27a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 10은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 분당 용적(2분 평균 기반)에 대한 화합물(27a)의 투여량-의존적인 영향을 예시하는 막대 그래프이다.

도 11은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 맥박수에 대한 화합물(27a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 12은 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험에서 혈압에 대한 화합물(27a)의 영향을 예시하는 그래프이다.

도 13은 *m*-부탄올로 결정화된 N²-N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민(84)의 XRPD를 예시하는 그래프이다. 세로축은 임의의 단위에서의 강도를 나타내고 가로축은 포지션(2 Theta), 구리(Cu)를 나타낸다.

도 14는 화합물(27a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 무호흡 빈도를 감소시킨 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 12:00-12:30 PM 시간에서의 무호흡의 현저한 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 15는 화합물(27a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 투여 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 기준선(처리 전)으로부터의 퍼센트 변화로서 나타내는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분에서의 무호흡의 현저한 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 16은 화합물(27a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 투여 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 17은 화합물(27a)이 비히클-처리 그룹에 비해, 분당 용적 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 18은 화합물(27a)이 비히클 처리와 같이, 기준선에 비해 시간 단위당 환기의 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분(12:00-12:30)에서의 분당 용적의 현저한 증가는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 19는 화합물(85a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 무호흡 빈도를 감소시킨 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 12:00-12:30 PM 시간에서의 무호흡의 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 20은 화합물(85a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 기준선(처리 전)으로부터의 퍼센트 변화로 나타내는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분에서의 무호흡의 현저한 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 21은 화합물(85a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 22는 화합물(85a)이 비히클-처리 그룹에 비해 분당 용적 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 23은 화합물(85a)이 비히클 처리에 비해, 시간 단위당 환기의 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분(12:00-12:30)에서의 분당 용적의 현저한 증가는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 24는 화합물(137a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 무호흡 빈도를 감소시킨 결과를 예시하는 그래프이다. (모든 그룹에서, 12:00-12:30 PM 시간에서의 무호흡의 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.)

도 25는 화합물(137a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 기준선(처리 전)으로부터의 퍼센트 변화로 나타내는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분에서의 무호흡의 현저한 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 26은 화합물(137a)의 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 27은 화합물(137a)이 저투여량에서 비히클-처리 그룹에 비해 분당 용적을 증가시키지 않은 결과를 예시하는 막대 그래프이다. 화합물 137a는 고투여량에서 분당 용적 증가를 유도하였다.

도 28은 화합물(137a)이 비히클 처리에 비해 시간 단위당 환기 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분(12:00-12:30)에서의 분당 용적의 현저한 증가는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 29는 화합물(145a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 무호흡 빈도를 감소시킨 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 12:00-12:30 PM 시간에서의 무호흡의 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 30은 화합물(145a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 기준선(처리 전)으로부터의 퍼센트 변화로 나타내는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분에서의 무호흡의 현저한 감소는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

도 31은 화합물(145a)이 비히클 처리에 비해, 만성적 모르핀 처리 랫트에서 시간 당 무호흡 횟수를 감소시킨 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 32는 화합물(145a)이 비히클-처리 그룹에 비해 분당 용적 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 막대 그래프이다.

도 33은 화합물(145a)이 비히클 처리에 비해 시간 단위당 환기의 증가를 유도하지 않은 결과를 예시하는 그래프이다. 모든 그룹에서, 처리 후 30분(12:00-12:30)에서의 분당 용적의 현저한 증가는 경구 섭식을 통한 투여로부터의 외적인 자극(자각)에 의해 발생되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039]

본 발명은, 본 발명의 화합물이 경구적으로 생체이용가능한 호흡 조절 제어 인자(modulator)이고, 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료에 유용하다는 발견에 관련된 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료에서 만성적으로 사용하기에 적합한 경구적으로 생체이용가능한 호흡 조절 제어 인자이다. 또한, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 제어 인자이고, 경구 투여시, 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0040]

일 양태에서, 본 발명의 화합물은 부작용을 최소화하면서, CO₂ 및/또는 산소 레벨의 변화에 대한 반응 및 장애 및 질환의 결과로서, 신체의 정상적인 호흡 조절계의 변화를 억제한다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 수면 무호흡과 같은 호흡 조절 교란의 발생률 및 증증도를 감소시킨다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 일시적 호흡 정지의 발생률 감소 및/또는 일시적 호흡 정지의 기간 단축을 가능하게 한다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 양호한 대사 안정성 및 경구적 생체이용가능성을 갖는다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 오피오이드 무통증과 같은 호흡 조절의 변화를 일으킬 수 있는 치료법의 효과를 방해하지 않는다. 이러한 호흡 조절-변경 치료법은 정상적인 호흡 기능을 지원 또는 회복시키는 제제의 투여에서 이점을 갖는다.

[0041]

일 양태에서, 본 발명의 화합물은 미국 출원 제 13/306,349호에 개시되어 있는 화합물과 같은 종래 보고된 호흡 조절 제어 화합물 보다 개선된 것이다. 일 양태로서, 본 발명의 화합물은 선행문헌에 개시된 화합물 보다 개선된 마이크로솜 안정성 및 대사 안정성을 갖는다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 선행문헌에 개시된 화합물 보다 개선된 경구적 생체이용가능성을 갖는다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 선행문헌에 개시된 화합물보다 개선된 약학적 활성을 갖는다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은, 이에 제한되는 것은 아니나, hERG와 같이, 개발가능한 시토크롬 CYP450 프로파일(물질대사) 및 심장 채널에서의 저활성을 나타낸다.

[0042]

일 실시형태에서, 상기 호흡 조절 장애 또는 질환은 호흡 기능 저하, 수면성 무호흡, 미숙아 무호흡, 비만-호흡 저하 증후군, 1차 폐포 저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 과탄산혈증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 유아 돌연사 증후군(SIDS)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 상기 호흡 기능 저하는 마취제, 진정제, 수면보조제, 불안완화제, 최면제, 알콜 또는 진통제에 의해 발생된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 호흡 기능 저하는 선천성 중심 호흡저하 증후군에서 명백한 바와 같이, 유전적 요인에 의해 발생된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 호흡 기능 저하는, 이에 제한되는 것은 아니나, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌졸중, 듀켄씨 근이영양증, 및 뇌 및 척수 외상성 손상과 같은 신경 증상에 의해 발생된다.

[0043]

정의

[0044]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하기 용어는 각각 이 부분에서 관련된 의미를 갖는다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적이고 과학적인 용어들은 일반적으로 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 명명법, 및 동물 약리학, 조제학, 분류학 및 유기화학에서의 실험 과정은 당업계에 잘 알려지고, 통상적으로 사용되는 것이다.

[0045]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 관사 "하나(a, an)"는 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나이상(즉, 적어도

하나)을 의미한다. 예를 들어, "하나의 요소(an element)"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.

- [0046] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약(about)"은 당업자에 의해 이해되고, 사용된 문맥 내에서 일정 범위로 변동된다. 소정량, 일정 기간 등과 같은 측정가능한 수치에 대한 언급시, 용어 "약"은, 특정 수치의 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$, 더욱 바람직하게는 $\pm 5\%$, 더더욱 바람직하게는 $\pm 1\%$ 및 보다 더욱 바람직하게는 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하는 것을 의미하며, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하기 위해 적절하다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "대상체(subject)"는 인간 또는 비인간 포유동물 또는 조류일 수 있다. 비인간 포유동물은, 예를 들어, 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쥐과 포유동물과 같은 가축 및 애완동물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 대상체는 인간이다.
- [0048] 비제한적인 실시형태로서, 혈액 기체 측정 보고서 사용되는 하기 전문용어는 당업자에 잘 공지되어 있으며, 하기와 같이 정의될 수 있다: 분당 환기(MV)는 단위 시간 당 호흡량의 측정값이고, 본 명세서에서 mL/분으로 제공되고; pCO_2 는 mm Hg (Hg의 밀리미터)로 측정된 (동맥) 혈액 중의 이산화탄소(기체)의 부분압이고; pO_2 는 mmHg (Hg의 밀리미터)로 측정된 (동맥) 혈액 중의 산소(기체)의 부분압이고; SaO_2 는 산소에 의해 점유된 혈류 내의 헤모글로빈 결합 위치의 백분율과 관련된 것으로서, 옥시헤모글로빈 포화(헤모글로빈에 결합한 산소 기체) 백분율이고; 호기말 CO_2 는 열량측정법, 카프노메트리(capnometry) 또는 카프노그래프법을 이용하여 검출되는 것으로서, 호기의 이산화탄소의 측정치이다.
- [0049] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 ED_{50} 는 제형이 투여되는 대상체에서 최대 효과의 50%를 발생시키는 제형의 효과적인 투여량을 의미한다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "CYP450" 또는 "P450"은 효소에 적용되는 경우, 효소의 시토크롬 P450 (또는 P450) 패밀리를 의미한다.
- [0051] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "질환"은 대상체가 항상성을 유지할 수 없으며, 질환이 개선되지 않는 경우, 대상체의 건강이 지속적으로 악화되는 건강 상태를 의미한다.
- [0052] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체에서 "장애"는 대상체가 항상성을 유지할 수는 있으나, 대상체의 건강 상태가 상기 장애가 없는 경우보다 양호하지 못한 경우의 건강 상태를 의미한다. 치료되지 않고 방치되는 경우, 장애는 대상체의 건강 상태에 추가적인 악화를 반드시 일으키지는 않는다.
- [0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 화합물의 "유효량", "치료학적 유효량" 또는 "약학적 유효량"은 화합물이 투여되는 대상체에 유리한 효과를 제공하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0054] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 제제 또는 화합물을 투여함으로써, 대상체가 질환 또는 상태의 증상을 경험하는 빈도 또는 중증도가 감소하는 것을 의미한다.
- [0055] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 제제 또는 화합물의 투여 개시시, 이러한 증상이 진행되지 않은 대상체에서 질환 또는 상태 관련 증상의 개시를 회피 또는 지연시키는 것을 의미한다. 질환, 상태 및 장애는 본 명세서에서 혼용된다.
- [0056] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 생물학적 활성 또는 본 발명에 유용한 화합물의 특성을 없애지 않고, 상대적으로 무독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미한다. 즉, 상기 물질은, 바람직하지 않은 생물학적 효과를 발생시키거나 상기 물질이 포함된 조성물의 임의의 함유물과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 상태에서 대상체에 투여될 수 있다.
- [0057] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 그의 무기산, 무기 염기, 유기산, 유기 염기, 용매 화합물, 수화물 및 클라스트레이트화물(clathrate)을 포함하는 약학적으로 허용가능한 무독성 산 및 염기로부터 제조되는 투여 화합물의 염을 의미한다.
- [0058] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물" 또는 "약학적 조성물"은 본 발명에 유용한 적어도 하나의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체의 혼합물을 의미한다. 약학적 조성물은 화합물의 대상체로의 투여를 용이하게 한다.
- [0059] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 담체를 의미하며, 의도된 기능을 수행할 수 있도록 하기 위해, 본 발명의 유용한 화합물을 대상체 내에 또는

대상체로 전달 또는 운반하는 경우에 포함된다. 일반적으로, 이러한 구성물은 신체의 일 기관 또는 일부로부터 신체의 다른 기관 또는 다른 기관으로 전달 또는 운반된다. 각각의 담체는 본 발명에 유용한 화합물을 포함하는 제형물의 다른 성분과 양립할 수 있어야 하고, 대상체에 유해하지 않아야 하는 관점에서 약학적으로 허용가능하여야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로 기능할 수 있는 물질의 일례는 하기를 포함한다: 당, 예를 들어 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예를 들어 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화된 트래거캔스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예를 들어 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들어 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; 표면활성제; 알긴산; 발열원(pyrogen)-무함유 물; 등장성 식염수(isotonic saline); 링거액; 에틸 알코올; 인산염 완충액; 및 약학적 제형에 사용되는 기타 무독성의 혼화성 물질. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 또한, 임의의 모든 코팅, 향균제 및 향진균제, 및 흡수 지연제, 및 본 발명에 유용한 화합물의 활성과 양립할 수 있는 물질을 포함하며, 대상체에 생리학적으로 허용가능하다. 보충적인 활성 화합물은 또한, 상기 조성물에 혼합될 수 있다. 상기 "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명에서 유용한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함한다. 본 발명의 실시예에서 사용되는 약학적 조성물에 포함될 수 있는 기타 추가 성분은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된 Remington's Pharmaceutical Sciences(Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)에 개시되어 있다.

[0060] 일 양태에서, 용어 "병용-투여되는" 및 "병용-투여"는, 대상체와 관련하여, 호흡 조절 장애를 치료할 수 있는 화합물 및/또는 다른 의학적 상태의 치료에 유용하나 그 자체로 호흡 조절을 변화시킬 수 있는 화합물과 함께, 본 발명의 화합물 또는 염을 대상체에 투여하는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 병용-투여되는 화합물은 개별적으로 투여되거나, 또는 단일 치료법의 일부로서 임의의 유형의 조합으로 투여된다. 상기 병용-투여되는 화합물은 다양한 고체, 겔 및 액체 제형 하에서의 고체 및 액체의 혼합물로서, 및 용액으로서 임의의 유형의 조합으로 제형화될 수 있다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "특이적인 결합" 또는 "특이적으로 결합한다"는 제1 분자가 우선적으로 제2 분자(예를 들어, 특정 수용체 또는 효소)와 결합하나, 반드시 제2 분자와 결합하는 것은 아님을 의미한다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 용어 "알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분기 사슬 탄화수소(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소 원자를 의미함)를 의미하고, 직쇄, 분기 사슬 또는 고리형 치환기를 포함한다. 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 및 사이클로프로필메틸이 포함된다. (C₁-C₆) 알킬, 예를 들어, 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 사이클로프로필메틸이 가장 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 용어 "사이클로알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 고리형 사슬 탄화수소(즉, C₃-C₆은 3 내지 6개의 탄소 원자로 이루어진 고리 기(group)를 포함하는 고리형 그룹을 의미함)를 의미하고, 직쇄, 분기 사슬 또는 고리형 치환기를 포함한다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. (C₃-C₆) 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 가장 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알케닐"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 안정한 단일-불포화 또는 이중-불포화 직쇄 또는 분기 사슬 탄화수소기를 의미한다. 예로는 비닐, 프로페닐(또는 알릴), 크로틸, 이소펜테닐, 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐, 및 고 유사체(higher homolog) 및 이성질체를 포함한다. 알켄을 나타내는 작용기는 -CH₂-CH=CH₂로 예시된다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알키닐"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 탄소 대 탄소 삼중 결합이 있는 안정한 직쇄 또는 분기 사슬 탄화수소를 의미한다. 비제한적인 예로는, 에티닐 및 프로피닐, 및 고 유사체 및 이성질체를 포함한다. 용어 "프로파길릭(propargylic)"은 -CH₂-C≡CH에 의해 예시되는 그룹을 의미한다. 용어 "호모프로파길릭(homopropargylic)"

은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 에 의해 예시되는 그룹을 의미한다. 용어 "치환된 프로파길릭"은, $-\text{CR}_2-\text{C}\equiv\text{CR}$ 에 의해 예시되는 그룹을 의미하며, 여기에서 R의 각각의 존재는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐이고, 단, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다. 용어 "치환된 호모프로파길릭"은, $-\text{CR}_2\text{CR}_2-\text{C}\equiv\text{CR}$ 에 의해 예시되는 그룹을 의미하며, 여기에서 R의 각각의 존재는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐 또는 치환된 알케닐이고, 단, 적어도 하나의 R 기는 수소가 아니다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된 알킬", "치환된 사이클로알킬", "치환된 알케닐" 또는 "치환된 알키닐"은, 할로젠, -OH, 알콕시, 테트라히드로-2-H-피라닐, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, (1-메틸-이미다졸-2-일), 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, 트리플루오로메틸, $-\text{C}=\text{N}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{알킬})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, 및 $-\text{NO}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된, 상기에서 정의된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐 또는 알키닐을 의미하고, 바람직하게는 할로젠, -OH, 알콕시, $-\text{NH}_2$, 트리플루오로메틸, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 포함하고, 더욱 바람직하게는 할로젠, 알콕시 및 -OH로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 포함한다. 치환된 알킬의 예로는, 2,2-디플루오로프로필, 2-카르복시사이클로펜틸 및 3-클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 용어 "알콕시"는, 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시(이소프로폭시) 및 고도의 유사체 및 이성질체와 같이, 산소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된, 상기에서 정의된 바와 같이, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. (C_1-C_3) 알콕시, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 에톡시 및 메톡시가 바람직하다.

[0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은, 달리 명시되지 않는 한, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미하고, 바람직하게는 플루오르, 염소 또는 브롬, 더욱 바람직하게는 플루오르 또는 염소를 의미한다.

[0069] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그 자체로 또는 다른 용어 수단과 조합하여, 용어 "헤테로알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 수의 탄소원자 및 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분기 사슬 알킬기를 의미하고, 여기에서 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로 원자는 임의로 사차화될 수 있다. 헤테로원자는 헤테로알킬기에서 가장 멀리 있는 탄소 원자에 부착된 것뿐만 아니라, 부착된 단편과 헤테로알킬기의 나머지 부분 사이를 포함하여, 헤테로알킬기의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 예로는 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 을 포함한다. 최대 2개의 헤테로원자가 연속될 수 있으며, 예를 들어 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 일 수 있다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그 자체로 또는 다른 용어 수단과 조합하여, 용어 "헤테로알케닐"은 달리 명시되지 않는 한, O, N, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자 및 지정된 수의 탄소원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분기 사슬 단일 불포화 또는 이중-불포화 탄화수소기를 의미하고, 여기에서 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사차화될 수 있다. 최대 2개의 헤테로원자가 연속으로 위치할 수 있다. 예로는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 를 포함한다.

[0071] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "방향족"은 하나 또는 그 이상의 폴리불포화 고리 및 방향족 특성, 즉, $(4n+2)$ 비편재화 $\pi(\text{pi})$ 전자(n 은 정수임)를 갖는 탄소고리 또는 헤테로사이클을 의미한다.

[0072] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어 수단과 조합하여, 용어 "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 하나 또는 그 이상의 고리를 포함하는 탄소고리의 방향족 시스템(일반적으로, 1개, 2개 또는 3개의 고리)을 의미하고, 여기에서 이러한 고리는 바이페닐과 같이 펜던트 방식으로 상호 부착될 수 있거나 또는 나프탈렌과 같이 융합될 수 있다. 예로는 페닐, 안트라실 및 나프틸을 포함한다. 페닐 및 나프틸이 바람직하고, 페닐이 가장 바람직하다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴- (C_1-C_3) 알킬"은, 1개 내지 3개의 알킬렌 탄소 사슬이 아릴기에 부

착된 것으로서, 예를 들어 $-CH_2CH_2-$ 페닐 또는 $-CH_2-$ 페닐(벤질)인 작용기를 의미한다. 아릴- CH_2- 및 아릴- $CH(CH_3)-$ 가 바람직하다. 용어 "치환된 아릴-(C_1-C_3)알킬"은 아릴기가 치환된 아릴-(C_1-C_3) 알킬 작용기를 의미한다. 치환된 아릴(CH_2)-이 바람직하다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬"은 1개 내지 3개의 알킬렌 탄소 사슬이 헤테로아릴기에 부착된 것으로서, 예를 들어 $-CH_2CH_2-$ 피리딘인 작용기를 의미한다. 헤테로아릴-(CH_2)-가 바람직하다. 용어 "치환된 헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴-(C_1-C_3)알킬작용기를 의미한다. 치환된 헤테로아릴-(CH_2)-가 바람직하다.

[0074]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릭"은, 달리 명시되지 않는 한, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자 및 탄소 원자로 이루어진 비치환되거나 또는 치환된, 안정한 단일 또는 다중 사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미하고, 여기에서 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 사차화될 수 있다. 상기 헤테로사이클릭 시스템은, 달리 명시되지 않는 한, 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착되어, 안정한 구조를 제공할 수 있다. 헤테로사이클은 자연계에서 방향족이거나 또는 비방향족일 수 있다. 일 실시형태에서, 헤테로사이클은 헤테로아릴이다.

[0075]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족 특성을 갖는 헤테로사이클을 의미한다. 폴리사이클릭 헤테로아릴은 부분적으로 포화된 하나 또는 그 이상의 고리를 포함한다. 예로는 테트라히드로퀴놀린 및 2,3-디히드로벤조퓨릴을 포함한다.

[0076]

비방향족 헤테로사이클의 예는, 아지리딘(aziridine), 옥시란(oxirane), 티이란(thiirane), 아제티딘(azetidene), 옥세탄(oxetane), 티에탄(thietane), 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥소란(dioxolane), 설폴란(sulfolane), 2,3-디히드로퓨란, 2,5-디히드로퓨란, 테트라히드로퓨란, 티오판(thiophane), 피페리딘, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 1,4-디히드로피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 2,3-디히드로피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피페리딘, 1,3-디옥세판(1,3-dioxepane), 4,7-디히드로-1,3-디옥세핀(4,7-dihydro-1,3-dioxepin) 및 헥사메틸렌옥사이드와 같은 단일사이클릭기를 포함한다.

[0077]

헤테로아릴기의 예는, 피리딘, 피라지닐, 피리미디닐(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 2- 및 4-피리미디닐), 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.

[0078]

폴리사이클릭 헤테로사이클의 예는, 인돌릴(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-인돌릴), 인돌리닐, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 1- 및 5-이소퀴놀릴), 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴, 시놀리닐, 퀴놀살리닐(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 2- 및 5-퀴놀살리닐), 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디히드로쿠마린, 1,5-나프티리디닐, 벤조퓨릴(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 3-, 4-, 5-, 6- 및 7-벤조퓨릴), 2,3-디히드로벤조퓨릴, 1,2-벤조이소사졸릴, 벤조티에닐(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-벤조티에닐), 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴), 퓨리닐(puriny), 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티옥산티닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐, 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.

[0079]

상기에서 나열된 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 모이어티는 대표적인 것으로서, 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0080]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 치환기가 다른 기에 부착된 것으로서, 원자 또는 원자가가 수소를 대체한 것을 의미한다.

[0081]

아릴, 아릴-(C_1-C_3)알킬 및 헤테로사이클릭 기에서, 이들 기의 고리에 적용되는 바와 같은 용어 "치환된"은 이러한 치환이 허용되는 경우, 임의 수준의 치환, 즉 단일, 이중, 삼중, 사중 또는 오중-치환을 의미한다. 상기 치환기는 독립적으로 선택되고, 치환은 임의의 화학적으로 접근가능한 위치에서 이루어질 수 있다. 일 실시형태에서, 치환기는 1개 내지 4개에서 변동된다. 다른 실시형태에서, 치환기는 1개 내지 3개에서 변동된다. 또 다른 실시형태에서, 치환기는 1개 내지 2개에서 변동된다. 또 다른 실시형태에서, 치환기는 C_{1-6} 알킬, -OH, C_{1-6} 알콕시, 할로, 아미노, 아세트아미도 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 본 명세서에서 사용된

바와 같이, 상기 치환기가 알킬 또는 알콕시기인 경우, 탄소 사슬은 분지쇄, 직쇄 또는 고리형일 수 있고, 직쇄가 바람직하다.

- [0082] 본 명세서에서 하기 약어가 사용된다:
- [0083] δ (delta): 델타(ppm);
- [0084] μL (μl): 마이크로리터;
- [0085] ABG: 동맥혈 가스;
- [0086] AcOH: 아세트산;
- [0087] ASV: 어댑티브 서보 환기(adaptive servo ventilation);
- [0088] AUC: 곡선하면적(area under (the) curve);
- [0089] BiPAP: 2단계 기도 양압 호흡(bi-level positive airway pressure);
- [0090] nBuOH: *n*-부탄올;
- [0091] 2-BuOH: 2-부탄올;
- [0092] CHCl_3 : 클로로포름;
- [0093] CDCl_3 : 클로로포름-d;
- [0094] CH_2Cl_2 : 디클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드;
- [0095] CPAP: 지속성 기도 양압 호흡;
- [0096] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민;
- [0097] DMAc: N,N-디메틸아세트아미드;
- [0098] DMSO: 디메틸설폭사이드;
- [0099] EPAP: 호기 기도 양압 호흡;
- [0100] EtOAc: 에틸 아세테이트;
- [0101] EtOH: 에탄올;
- [0102] Et_2O : (디)에틸 에테르;
- [0103] f: 빈도(호흡의);
- [0104] F (%): 생체이용률(퍼센트);
- [0105] HCl: 염산 또는 염산염;
- [0106] hERG: 인간 에테르-a-go-go 관련 유전자(Kv11.1 이온 채널);
- [0107] H_2SO_4 : 황산;
- [0108] HLM: 인간 간 마이크로솜;
- [0109] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피;
- [0110] ICU: 집중 치료부;
- [0111] IPA: 이소프로판올(또는 2-프로판올);
- [0112] IPAP: 흡기 기도 양압 호흡;
- [0113] LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분광분석기;
- [0114] MBP: 평균 혈압;

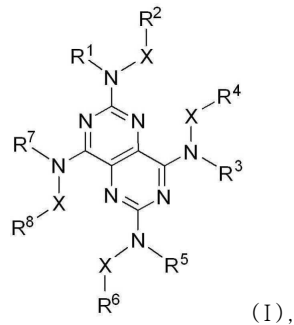
[0115]	MeCN or CH ₃ CN: 아세토니트릴;
[0116]	MEK: 메틸 에틸 케톤;
[0117]	MeOH 또는 CH ₃ OH: 메탄올;
[0118]	MIBK: 메틸 이소부틸 케톤;
[0119]	min: 분;
[0120]	mL (or mL): 밀리리터;
[0121]	mpk: mg/kg;
[0122]	MTBE: 메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르;
[0123]	MV: 분당 용적;
[0124]	MS: 질량 분광분석기;
[0125]	NaCl: 염화나트륨;
[0126]	NaHMDS: 소듐 헥사메틸디실라지드(sodium hexamethyldisilazide);
[0127]	NaHCO ₃ : 중탄산 나트륨;
[0128]	NaOH: 수산화 나트륨;
[0129]	Na ₂ SO ₄ : 황산 나트륨;
[0130]	NAVA: 신경 조정 환기 보조(neurally adjusted ventilatory assist);
[0131]	NIPPV: 비침습적 양압 환기;
[0132]	NMR: 핵자기공명;
[0133]	PAV: 비례적 보조 환기(proportional assist ventilation);
[0134]	PE or pet ether: 석유 에테르;
[0135]	ppm: 백만분율(part per million);
[0136]	iPrOAc: 이소프로필 아세테이트;
[0137]	nPrOH: n-프로판올;
[0138]	RLM: 렛트 간 마이크로숨;
[0139]	RR: 호흡률;
[0140]	THF: 테트라히드로푸란;
[0141]	TV: 일호흡 용적;
[0142]	V _E : 분당 (호기) 용적;
[0143]	XRPD: X-선 분말 회절(스펙트럼);
[0144]	%y: 퍼센트 수율.

[0145] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "설명서 (Instructional material)"는, 키트에서 본 발명의 조성물 및/또는 화합물의 유용성을 전달하기 위해 사용될 수 있는 간행물, 기록물, 도표 또는 임의의 기타 표현 매체를 포함한다. 키트의 설명서는, 예를 들어 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 포함하는 용기에 고정되거나 또는 상기 화합물 및 /또는 조성물을 포함하는 용기와 함께 운송될 수 있다. 대안적으로, 수신인이 설명서와 상기 화합물을 함께 사용하는 경우, 설명서는 본 발명의 용기와 개별적으로 운송될 수 있다. 설명서의 배달은, 예를 들어 키트의 유용성을 전달할 수 있는 간행물 또는 기타 표현 매체의 물리적 전달에 의해 이루어질 수 있고, 또는 대안적으로, 예를 들어 전자메일, 또는 웹사이트로부터 다운로드와 같은 컴퓨터를 수단으로 하는 전자 전달에 의해 이

루어질 수 있다.

본 발명의 화합물 및 조성물

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 포함한다:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

X의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이다.

일 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이다.

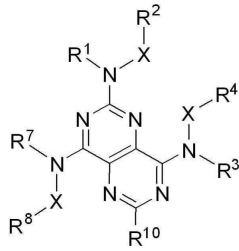
일 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 O이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 알킬 또는 치환된 알킬이다. 다른 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 O이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 H이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 알킬 또는 치환된 알킬이고; X는 O이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 H이다.

일 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 NH이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 알킬 또는 치환된 알킬이다. 다른 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 NH이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 H이다.

일 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 NR^9 이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 알킬 또는 치환된 알킬이다. 다른 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 NR^9 이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 H이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 알킬 또는 치환된 알킬이고; X는 NR^9 이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 알킬 또는 치환된 알킬이다.

일 실시형태에서, R^1 , R^3 , R^5 및 R^7 은 H이고; X는 결합이고; 및 R^2 , R^4 , R^6 및 R^8 은 알킬 또는 치환된 알킬이다.

본 발명은 또한, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염을 포함한다:



(II),

상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

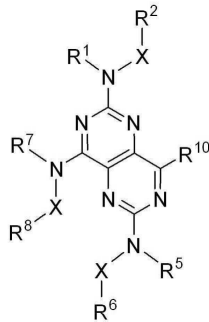
또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다.

본 발명은 또한, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염을 포함한다:



(III),

상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다.

- [0175] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0176] N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0177] N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0178] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0179] N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0180] N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이날-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0181] N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘;
- [0182] *N*-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-*O*,*N*-디메틸-히드록실아민;
- [0183] N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 히드로클로라이드;
- [0184] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0185] *O*,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민;
- [0186] N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0187] N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0188] 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0189] N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0190] 2-(4,8-비스-*n*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올;
- [0191] N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0192] N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0193] N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0194] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0195] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0196] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0197] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0198] N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0199] N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0200] N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0201] 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0202] N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0203] N^2, N^2 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

- [0204] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올;
- [0205] N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0206] 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민;
- [0207] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올;
- [0208] N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0209] 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0210] N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0211] N^2 -6-*n*-프로필아미노- N^4, N^8 -디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0212] N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0213] N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0214] N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0215] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0216] N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0217] N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0218] N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0219] 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라지노)- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
- [0220] 6-(N,N'-디메틸-히드라지노)- N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0221] N^4, N^8 -디메틸-6-프로폭시- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0222] N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0223] 6-벤질옥시- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0224] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올;
- [0225] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
- [0226] N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0227] 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0228] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산;
- [0229] N-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘;
- [0230] N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0231] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0232] N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

- [0233] 6-*n*-부틸-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0234] 6-메톡시-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0235] 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
- [0236] N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민
- [0237] 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
- [0238] N⁴,N⁸-디에틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0239] N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0240] N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0241] N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0242] 6-클로로-N²-에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0243] N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0244] N²,N⁶-디사이클로프로필-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0245] N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0246] N²,N²,N⁶,N⁶-테트라메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0247] N⁴,N⁸-디알릴-N²,N⁶-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0248] N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0249] 6-클로로-N²,N⁴,N⁸-트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0250] N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d] 피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0251] N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0252] (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르;
- [0253] (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산;
- [0254] *N*-*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드;
- [0255] (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;
- [0256] 이들의 임의의 염 또는 용매화물, 및 이들의 임의의 조합.
- [0257] 일 실시형태에서, 상기 염은 황산염, 황산 수소염, 헤미황산염, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 카르보네이트, 인산염, 인산 수소염, 인산 2수소염, 포름산염, 아세테이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 글리콜레이트, 글루코네이트, 락테이트, 말레이트, 주석산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 글루쿠론산염, 말레인산염, 푸마레이트, 피루베이트, 아스파르테이트, 글루타메이트, 벤조에이트, 안트라닐레이트, 4-히드록시벤조에이트, 페닐아세테이트, 만델레이트, 파모에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 판토테네이트, 트리플루오로메탄설포네이트, 2-히드록시에탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 설파닐레이트, 사이클로헥실아미노설포네이트, 스테아레이트, 알기네이트, β-히드록시부티레이트, 살리실레이트, 갈락타레이트, 갈락트우로네이트, 사카린, 사카레이트, 및 글리세로포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 염은 본 발명의 임의의 분자에 대해 1 또는 그 이상의 몰 당량의 염 형성물로 이루어질 수 있다.

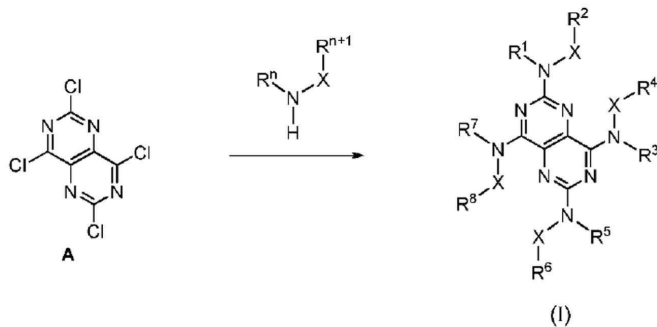
- [0258] 일 실시형태에서, 본 발명의 적어도 하나의 화합물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물의 성분이다.
- [0259] 본 발명의 화합물은 하나 또는 그 이상의 입체중심을 가질 수 있고, 각 입체중심은 독립적으로 (R) 또는 (S) 배열 중의 하나로 존재할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물은 광학적 활성 또는 라세미 형태로 존재한다. 본 명세서에 개시되는 화합물은 본 명세서에서 개시된 치료적으로 유용한 특성을 갖는 라세미, 광학적 활성, 구조이성질체 및 입체이성질체 형태 또는 그의 조합을 포함한다. 광학적 활성 형태의 제조는 재결정법에 의한 라세미 형태의 분해, 광학적 활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의한 비제한적인 예의 방법을 포함하는 임의의 적절한 방법으로 달성된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 치료화합물로서, 하나 또는 그 이상의 이성질체의 혼합물이 사용된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물은 하나 또는 그 이상의 키랄 중심을 포함한다. 이들 화합물은 입체선택적 합성, 거울상 이성질체적 합성 및/또는 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 방법에 의해 제조된다. 화합물 및 그의 이성질체의 분해는 비제한적인 예로서, 화학과정, 효소과정, 분별결정법, 증류법 및 크로마토그래피를 포함하는 임의의 방법에 의해 달성된다.
- [0260] 본 명세서에 개시되는 방법 및 제형은 N-산화물(적절한 경우), 결정형(또한 다형체로서 알려짐), 용매화물, 비결정질상 및/또는 본 발명의 임의의 화합물의 구조를 갖는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 대사물 및 활성 대사물의 이용을 포함한다. 용매화물은 물, 에테르(예를 들어, 테트라히드로퓨란, 메틸 tert-부틸에테르) 또는 알콜(예를 들어, 에탄올) 용매화물, 아세테이트 등을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 약학적으로 허용가능한 용매, 예를 들어 물, 및 에탄올에 의해 용매화된 형태로 존재한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물은 비용매화 형태로 존재한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호변 이성질체로서 존재한다. 모든 호변 이성질체는 본 명세서에서 열거된 화합물의 범위 내에 포함된다.
- [0261] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물은 전구약물(prodrug)로서 제조된다. "전구약물"은 생체 내(*in vivo*)에서 모약물(parent drug)로 전환되는 제제이다. 일 실시형태에서, 생체 내 투여시, 전구약물은 상기 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 다른 실시형태에서, 전구약물은 하나 또는 그 이상의 단계 또는 과정에 의해, 상기 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 효소적으로 대사된다.
- [0262] 일 실시형태에서, 예를 들어 본 발명의 화합물의 방향족 고리 부분 위치는 다양한 대사반응에 민감하다. 방향족 고리 구조상의 적절한 치환기의 혼입은 이 대사경로를 감소시키거나, 최소화하거나 또는 제거할 수 있다. 일 실시형태에서, 대사반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 저하시키거나 또는 제거하기에 적절한 치환기는, 단지 예시하자면, 중수소, 할로젠 또는 알킬기이다.
- [0263] 본 명세서에 개시되는 화합물은 또한, 동위원소-표지 화합물을 포함하며, 여기에서 하나 또는 그 이상의 원자가, 원자 수는 동일하나 원자량 또는 질량수는 자연계에서 일반적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자로 대체된다. 본 명세서에 개시되는 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 비제한적으로, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , 및 ^{35}S 를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 동위원소는 중수소를 포함한다. 특정 실시형태에서, 동위원소-표지 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 다른 실시형태에서, 중수소와 같은 무거운 동위원소로의 치환은 높은 대사 안정성을 제공한다(예를 들어, 생체 내 반감기를 증가시키거나 또는 요구되는 투여량을 감소시킨다). 또 다른 실시형태에서, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소로의 치환은 기질 수용체 점유도를 조사하기 위한 양전자 방출 토포그래프(Positron Emission Topography(PET))연구에 유용하다. 동위원소-표지 화합물은 별도로 사용되는 비표지 시약 대신에, 적절한 동위원소-표지 시약을 사용한 임의의 적절한 방법 또는 과정에 의해 제조된다. 동위원소 표지는 본 발명의 화합물에 제한되어 구성되지 않으며, 본 발명의 화합물과의 조합에 이용될 수 있는 화합물, 이에 제한되지 않으나, 예를 들어, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 수면호흡장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제, 오텍신 길항제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 작용성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드, 오텍신, 펠라토닌 작용제, 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐, 및 흡입 치료제에 적용된다. 특정 실시형태에서, 옥시베이트 염은 C- α 위치에 하나 또는 그 이상의 중수소로 동위원소 표지된다.
- [0264] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물은 이에 제한되는 것은 아니나, 발색단 또는 형광 모이어티, 생

물 발광 표지 또는 화학 발광 표지의 이용을 포함하는 기타 방법에 의해 표지된다.

[0265] 본 발명의 화합물의 제조

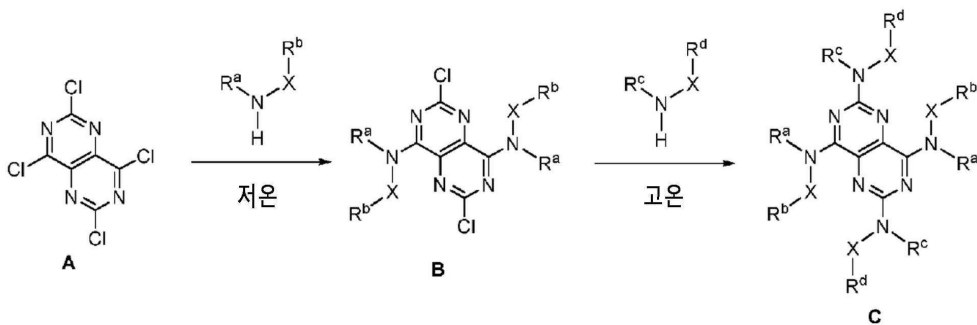
[0266] 본 발명의 화합물은 하기에 개시되는 합성 반응식에 예시된 일반적인 방법론을 따라 제조될 수 있다. 본 명세서에 개시되는 시약 및 조건은 본 발명의 화합물의 제조를 가능하게 하기 위해 변형될 수 있고, 그런 변형은 당업자에게 알려져 있다. 본 명세서에 포함된 반응식은 예시를 위해 의도된 것이나, 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 당업자가 사용할 수 있는 화학 및 방법론을 제한하지 않는다.

[0267] 비제한적인 예로서, 화학식 (I)의 화합물은 (i) 1차 알킬아민 또는 2차 알킬 아민 또는 알릴릭 아민 또는 프로파길릭 아민, 또는 (ii) N-알콕시-N-알킬아민, 또는 (iii) 적합하게 염소화된 중간체(A)로 적절하게 치환된 히드라진의 첨가에 의해 제조될 수 있다(반응식 1).



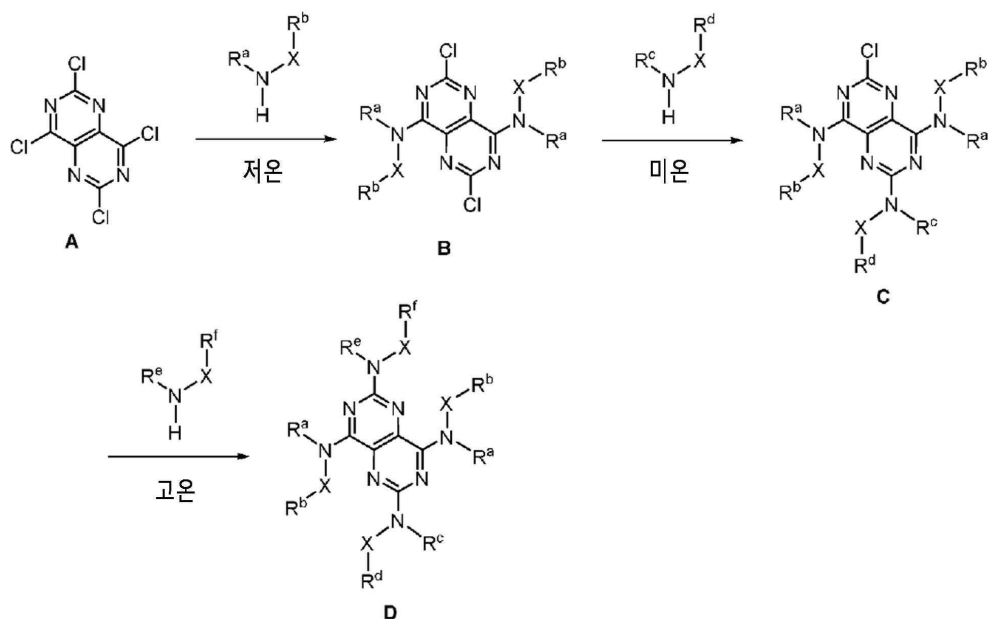
반응식 1. (n=1,3,5 및 7)

[0270] 비제한적인 예로서, 화학식 (I)-(III)의 화합물은 (i) 1차 알킬아민 또는 2차 알킬 아민 또는 알릴릭 아민 또는 프로파길릭 아민, 및 (ii) N-알콕시-N-알킬아민 또는 (iii) 적합하게 염소화된 중간체(A)로 적절하게 치환된 히드라진의 연속적인 첨가에 의해 제조될 수 있다(반응식 2). 반응 온도는 피리미도[5,4-d]피리미딘 코어에 치환기를 도입하기 위해 직접적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 0℃ 내지 상온(대략 20℃)과 같은 저온은 고리 접합 부분에 인접한 중심(알파 위치)에 선택적으로 치환기를 도입하여 화합물 (B)를 생성하는 반면, 고온(대략 80-100℃)은 고리 접합 부분으로부터 멀리 떨어진 위치(베타 위치) 및 친핵성 치환에 대해 활성이 낮은 위치에 치환기를 첨가한다. 따라서, 테트라-치환된 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물 (C)는 상이한 치환기들로 제조될 수 있다(반응식 2). 반응을 적절하게 급냉(quenching)하는 것은 3-치환된 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물을 제공할 수 있다.



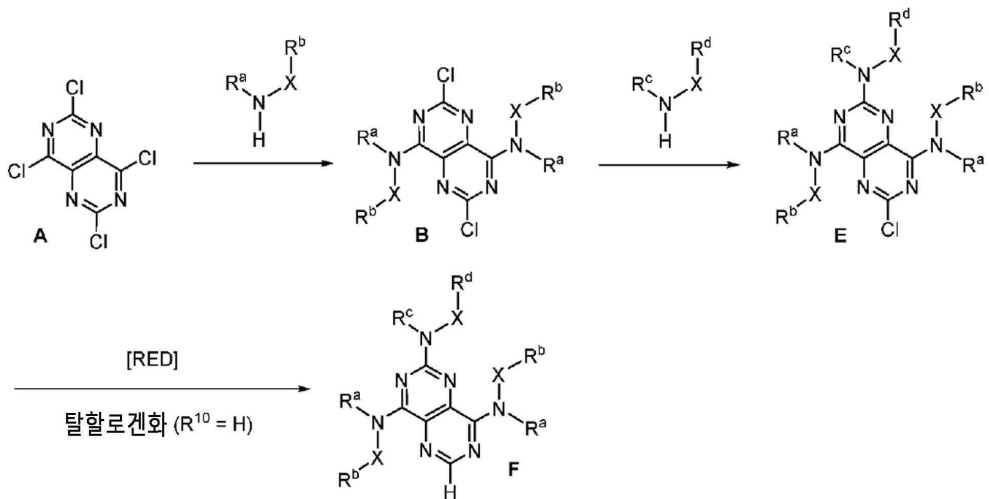
반응식 2.

[0273] 비제한적인 예로서, 화학식 (I)의 화합물은 1차 단계에서 2개의 동일한 알킬아미노 치환기를 도입하고, 다음으로 2차 단계에서 이전 그룹과 상이한 3번째 알킬아미노 치환기를 도입하고, 최종적으로, 이전 그룹과 상이한 4번째 알킬아미노 치환기를 도입함으로써, 상이한 치환기들로 제조될 수 있다(D, 반응식 3).



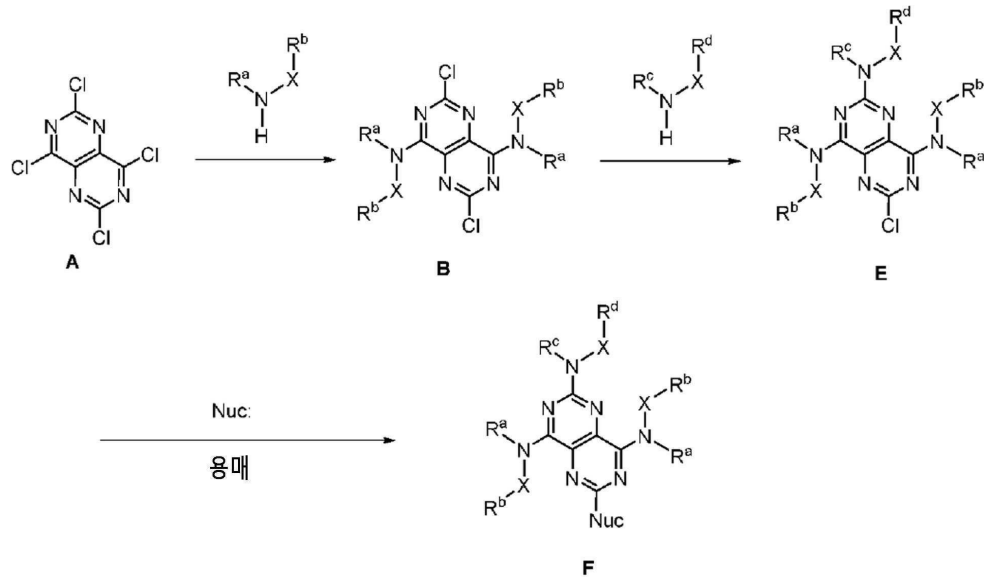
반응식 3.

비제한적인 예로서, 화학식 (II)-(III)의 화합물은 (i) 1차 알킬아민 또는 2차 알킬아민 또는 알릴릭 아민 또는 프로파길릭 아민, 및 (ii) N-알콕시-N-알킬아민 또는 (iii) 적합하게 염소화된 중간체(A)로 적절하게 치환된 히드라진의 연속적인 첨가에 의해 제조될 수 있고, 이로써 모노-클로로 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물(E)을 제공할 수 있으며, 추가적으로 탈할로겐/환원되어 화학식 (II)의 3-치환된 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물(F)를 생성할 수 있다(반응식 4).



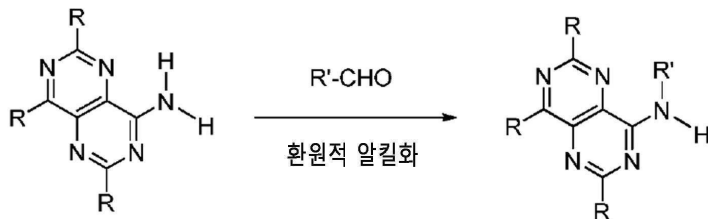
반응식 4.

비제한적인 예로서, 화학식 (I)-(III)의 화합물은 친핵체와의 할라이드 치환을 통해 제조될 수 있고, 이로써 할로겐, 시아노, 아미디노, 아미도, 히드라지노, 히드록실, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 카르복실산, 카르복사미도, 에테르 또는 티오에테르 치환기를 함유한 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물을 생성할 수 있다.



반응식 5.

비제한적인 예로서, 화학식 (I)-(III)의 화합물은 아미노-치환된 피리미도[5,4-d]피리미딘 화합물의 환원적 아미노화를 통해 제조될 수 있다.



반응식 6.

연

본 명세서에 개시되는 화합물은 산에 의해 염을 형성할 수 있고, 이러한 염은 본 발명에 포함된다. 일 실시형태에서, 상기 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 용어 "염"은 본 발명의 방법에 유용한 유기산의 부가염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적 적용에서 이용가능한 범위 내의 독성 프로파일을 갖는 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능하지 않은 염은, 예를 들어 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 합성, 정제 또는 제형 과정에서의 유용성과 같은 본 발명의 수행에서 유용성을 갖는 고결정도와 같은 특성을 여전히 포함한다.

약학적으로 허용가능한 적절한 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예는 황산염, 황산 수소염, 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산(인산수소염 및 인산 2수소염 포함)을 포함한다. 적절한 유기산은 유기산의 지방족, 지환족, 방향족, 아르알리페틱(araliphatic), 헤테로사이클릭, 카르복실릭 및 설포닉 종류로부터 선택될 수 있으며, 이들의 예는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 트리플루오로메탄설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 설파닐산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산, 글리세로포스폰산 및 사카린(예를 들어, 사카리네이트, 사카레이트)을 포함한다. 염은 본 발명의 임의의 화합물에 대해 산 또는 염기의 몰 당량의 하나 또는 하나 이상의 비율로 구성될 수 있다.

본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 적절한 염기 부가염은, 예를 들어 알칼리금속, 알칼리토금속 및 전이금속 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 포함하는 금속염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 또한, 예를 들어 N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에

틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인과 같은 염기성 아민으로부터 생성되는 유기염을 포함한다. 이들 염 모두는, 예를 들어 상기 화합물과 적절한 산 또는 염기를 반응시킴으로써 해당 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0289] 본 발명의 분자는 결정 또는 무결정 유리 염기로 단리될 수 있다. 이러한 결정 또는 무결정 유리 염기는 합성 과정 중에 최종 아민이 결합되는 단계 과정에서 직접적으로 수득할 수 있고, 또한 개별적으로 적절한 용매 또는 용매의 혼합물로부터 유리 염기를 용해 및 결정화, 및/또는 침전시킴으로써 대안적으로 수득할 수 있다. 적절한 용매는 MeCN, MEK, MIBK, EtOAc, iPrOAc, 물, 헵탄, MTBE, 사이클로헥산, 톨루엔, MeOH, EtOH, n-PrOH, IPA, nBuOH, 2-BuOH, 이소아밀 알콜, 및 THF를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0290] 조합 및 병용 치료법

[0291] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 적어도 하나의 추가적인 화합물과 병용되는 경우, 본 발명의 방법에 유용하다.

[0292] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 적어도 하나의 추가적인 화합물과 조합되는 경우, 본 발명의 방법에 유용하다.

[0293] 이러한 추가적인 화합물은 본 발명의 화합물 또는 호흡 장애 증상을 치료, 예방 또는 완화시키는 것으로 알려진 상업적으로 구입가능한 화합물과 같은 기타 화합물을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 염 및 호흡 장애의 예방 및/또는 치료에 유용한 적어도 하나의 추가적인 화합물의 조합은 호흡 장애의 예방 및/또는 치료 및 수면 관련 호흡 장애의 예방 및/또는 치료에서 추가적, 상호보완적 또는 상승적 효과를 갖는다.

[0294] 비제한적인 예로서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 하나 또는 그 이상의 하기 약물과 병용되거나 또는 조합하여 사용될 수 있다: 독사프람, 독사프람의 에난티오머, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련화합물, 수면 호흡 장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제(예를 들어, 에조피클론 및 졸피뎀), 벤조디아제핀 수용체 작용제(예를 들어, 졸피뎀, 잘레플론, 에스타졸람, 플루라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람), 오텍신 길항제(예를 들어, 수보렉산트), 삼환계 항우울제(예를 들어, 독세핀), 세로토닌 작동성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 드로나비놀), 오텍신, 멜라토닌 작용제(예를 들어, 라멜테온), 암파키노로 알려진 화합물, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐.

[0295] 비제한적인 예로서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 수면 호흡 장애의 치료를 위해 산소 및 이산화탄소 가스 및 같은 흡입 치료제와 병용되거나 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0296] 암파킨의 비제한적인 예는, 피롤리딘 유도체 라세탐 약물, 예를 들어 피라세탐 및 아니라세탐; 벤조일피페리딘 및 벤조일피롤리딘 구조, 예를 들어 CX-516(6-(피페리딘-1-일-카르보닐)퀴녹살린), CX-546(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-7-일-(1-피페리딘)-메탄), CX-614(2H,3H,6aH-피롤리디노(2,1-3',2')-1,3-옥사지노-(6',5'-5,4)벤조(e)1,4-디옥산-10-온), CX-691(2,1,3-벤조사디아졸-6-일-피페리딘-1-일-메탄), CX-717, CX-701, CX-1739, CX-1763, 및 CX-1837의 범위를 포함하는 일련의 "CX-" 약물; 벤조티아지드 유도체, 예를 들어 사이클로티아지드 및 IDRA-21(7-클로로-3-메틸-3,4-디히드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진 1,1-디옥사이드); 바이아릴프로필설폰아미드, 예를 들어 LY-392,098, LY-404,187(N-[2-(4'-시아노바이페닐-4-일)프로필]프로판-2-설폰아미드), LY-451,646 및 LY-503,430(4'-{(1S)-1-플루오로-2-[(이소프로필설폰)아미노]-1-메틸에틸}-N-메틸바이페닐-4-카르복사미드)이다.

[0297] 일 실시형태에서, 본 발명은 독사프람, 독사프람의 에난티오머, 아세타졸아미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 수면 호흡 장애 환자의 각성 역치를 증가시키는 진정제(예를 들어, 에조피클론 또는 졸피뎀), 벤조디아제핀 수용체 작용제(예를 들어, 졸피뎀, 잘레플론, 에스타졸람, 플루라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 또는 트리아졸람), 오텍신 길항제(예를 들어, 수보렉산트), 삼환계 항우울제(예를 들어, 독세핀), 세로토닌 작동성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 드로나비놀), 오텍신, 멜라토닌 작용제(예를 들어, 라멜테온), 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐로 알려진 화합물, 및 산소 및 이산화탄소 가스와 같은 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제제 및 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0298] 다른 비제한적인 예로서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 호흡 조절 변화를 일으키는 것으로 알려진 하기 약물들 및 약물 종류 중 하나 또는 그 이상과 병용하거나 조합하여 사용될 수 있다: 오피오이드 진통제(예를 들어

모르핀, 펜타닐(fentanyl), 코데인(codeine), 히드로모르폰(hydromorphone), 히드로코돈(hydrocodone), 옥시모르폰(oxymorphone), 옥시코돈(oxycodone), 메페리딘(meperidine), 부토파놀(butorphanol), 카르펜타닐(carfentanyl), 부프레노르핀(buprenorphine), 메타돈(methadone), 날부핀(nalbuphine), 프로폭시펜(propoxyphene), 펜타조신(pentazocine), 레미펜타닐(remifentanyl), 알펜타닐(alfentanyl), 수펜타닐(sufentanyl) 및 타펜타돌(tapentadol); 벤조디아제핀(예를 들어, 미다졸람); 및 진정제(예를 들어, 졸리피렘 및 에조피클론); 프로포폴; 소듐 옥시베이트, 모다피닐 및 알모다피닐. 일 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 호흡 조절 변화를 일으키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제를 포함하는 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 제제는 오피오이드 진통제, 벤조디아제핀, 진정제, 수면보조제 및 프로포폴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299]

다른 비제한적인 예로서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 수면 개시의 보조, 수면유지 및/또는 각성 역치의 변동을 일으키는 것으로 알려진 하기 약물 및 약물 종류 중 하나 또는 그 이상과 병용하거나 또는 조합하여 사용될 수 있다: 예를 들어, 졸리피렘(zolipidem), 잘레플론(zaleplon), 에조피클론(eszopiclone), 라멜테온(ramelteon), 에스타졸람(estazolam), 테마제팜(temazepam), 독세핀(doxepin), 페노바르비탈(phenobarbital) 및 기타 바비투레이트, 디켄히드라민, 독실아민 및 관련 화합물, 소듐 옥시베이트, 모다피닐 및 알모다피닐. 수면촉진/안정 약물 및 본 발명의 화합물의 조합은 추가적으로 또는 상승적으로 작용하여, 수면 호흡 장애의 징후를 개선시킬 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호흡 패턴을 안정화시키고(즉, 호흡 기준에 의한 호흡에서 호흡률 및 일호흡 용적변화를 감소시킴), 호흡 운동을 안정화시킴으로써(즉, 호흡 근육의 신경조절의 동요를 감소시킴), 중추적 장애성 무호흡증의 발생률을 감소시키고, 잔존 무호흡증이 지속되는 경우, 수면 촉진/안정 약물은 수면시 환자의 각성을 예방한다. 잔존 무호흡증과 관련된 혈액 기체 교란은 화학수용체(chemoreceptor)의 자극을 유도할 수 있고, 다음으로 일반적인 중추 신경계 각성을 유도한다. 수면시 낮은 각성 역치를 갖는 환자는 일찍 잠에서 깨어나고, 빈번하게 잠이 깨며(즉, 수면 분절을 경험함), 이들 환자는 과도한 정도의 화학수용체 자극시 들뜬 잠에서 깨어나는 현상으로 인해, 과다호흡(ventilatory overshoot)을 경험한다. 수면 촉진/안정 약물은 대뇌 피질 각성을 지연시키고, 무호흡-유도 화학수용체 자극에 대해 더욱 적절한 호흡반응을 가능하게 한다. 환자는 수면 분절 감소 및 과호흡-유도 중추적 무호흡 감소로 인해, 수면 각성 지연의 이점을 갖는다.

[0300]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 2종 또는 그 이상의 화합물의 조합은, 각 화합물이 물리적으로 혼합되어 있거나 또는 물리적으로 분리되어 있는 조성물로 언급될 수 있다. 조합 치료는 목적하는 추가적, 보충적 또는 상승적 효과를 발생시키기 위해 성분을 개별적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0301]

일 실시형태에서, 상기 화합물 및 상기 제제는 상기 조성물 내에 물리적으로 혼합되어 있다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물 및 상기 제제는 상기 조성물 내에서 물리적으로 분리되어 있다.

[0302]

일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 다른 장애의 치료를 위해 사용되나, 호흡조절 손실을 일으키는 화합물과 병용 투여된다. 이러한 양태에서, 본 발명의 화합물은 병용 투여되는 화합물에 의해 발생하는 정상적인 호흡 조절에 대한 기능 저하 영향을 차단하거나 그렇지 않으면 감소시킨다. 기타 장애를 치료하나 호흡 조절 기능을 저하시키는 이러한 화합물은 이에 제한되는 것은 아니나, 마취제, 진정제, 수면보조제, 불안완화제, 최면제, 알콜, 및 마약성 진통제를 포함한다. 병용 투여되는 화합물은 당업계에 알려진 방법에 따라, 개별적으로, 또는 고체, 겔 또는 액체 제형에서 고체 및/또는 액체의 혼합물로서 또는 용액으로서 조합된 조성물로 투여될 수 있다.

[0303]

일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애를 치료하는데 유용한 적어도 하나의 부가적인 화합물 및 다른 장애를 치료하기 위해 사용되나 호흡 조절 손실을 일으키는 적어도 하나의 화합물과 공동투여될 수 있다. 이러한 양태에서, 본 발명의 화합물은 병용 투여되는 호흡 조절 제제와 추가적, 보충적 또는 상승적 방식으로 작용하여, 조합되는 다른 화합물에 의해 발생하는, 정상적인 호흡 조절에 대한 기능 저하 영향을 차단하거나 그렇지 않으면 감소시킨다.

[0304]

상승적 효과는, 예를 들어 Sigmoid-Emax 방정식(Holford & Scheiner, 19981, Clin.Pharmacokinet. 6: 429-453), Loewe 가성성의 방정식(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326), 중간-효과방정식(median-effect equation) (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55), 및 이소볼로그래프(isobologram)의 이용(Tallarida & Raffa, 1996, LifeSci. 58: 23-28)과 같은 적절한 방법을 사용하여 계산할 수 있다. 상기에 언급된 각 방정식은 약물 조합 효과를 평가하는데 도움이 되는 해당그래프의 생성을 위해, 실험데이터에 적용될 수 있다. 상기에 언급된 방정식과 관련된 해당 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 이소볼로그래프

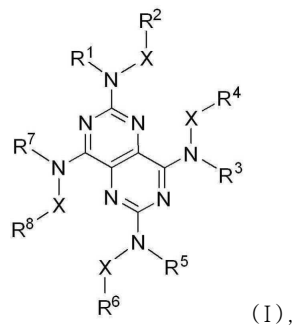
곡선 및 조합 지수 곡선이다.

[0305] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호흡 조절 장애의 치료에 유용한 적어도 하나의 추가적인 화합물과 포장될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 마취제, 진정제, 불안완화제, 최면제, 알콜, 및 마약성 진통제와 같이, 호흡 조절 변화를 일으키는 것으로 알려진 치료제와 포장될 수 있다. 공동포장은 투여 단위를 토대로 할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0306] 본 발명의 방법

[0307] 일 양태에서, 본 발명은 호흡 조절 장애 또는 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 호흡 조절 장애 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 적어도 약학적으로 허용가능한 담체 및 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학적 제형의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다:

[0308] 하기 화학식 (I)의 화합물:



[0309] 상기 화학식 (I)에서,
[0310]

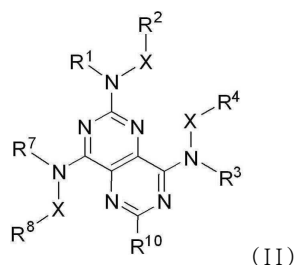
[0311] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

[0312] 또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

[0313] X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

[0314] R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬임;

[0315] 하기 화학식 (II)의 화합물:



[0316] 상기 화학식 (II)에서,
[0317]

[0318] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

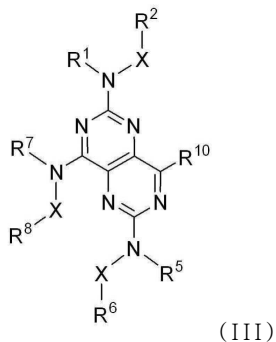
[0319] 또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

[0320] X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0321] R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0322] R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임; 및,

[0323] 하기 화학식 (III)의 화합물:



[0324] 상기 화학식 (III)에서,

[0325] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;

[0326] 또는 R^1 및 R^2 , R^3 및 R^4 , R^5 및 R^6 , 또는 R^7 및 R^8 은 독립적으로 결합하여 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-사이클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼을 형성하고;

[0327] X의 각각의 존재는 독립적으로 결합, NH, NR^9 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0328] R^9 의 각각의 존재는 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0329] R^{10} 은 H, 할로젠, CN, 아미디노, 아미도, 카르복시, 카르복사미도, 히드라지노, OH, 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 또는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시임.

[0330] 다른 양태에서, 본 발명은 호흡 리듬의 불안정화 예방 또는 호흡 리듬의 안정화를 필요로 하는 대상체에서, 호흡 리듬의 불안정화를 예방하거나 호흡 리듬을 안정화시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 적어도 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학적 제형의 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0331] 일 실시형태에서, 본 발명의 제형의 투여는 대상체의 호흡 리듬을 안정화시킨다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 제형의 투여는 대상체의 분당 환기를 증가시킨다.

[0332] 일 실시형태에서, 상기 불안정화는 호흡 조절 장애 또는 질환과 관련된다.

[0333] 일 실시형태에서, 상기 호흡 장애 또는 질환은 마약-유도성 호흡 기능 저하, 마취제-유도성 호흡 기능 저하, 진정제-유도성 호흡 기능 저하, 수면보조제-유도성 호흡 기능 저하, 불안완화제-유도성 호흡 기능 저하, 최면제-유도성 호흡 기능 저하, 알콜-유도성 호흡 기능 저하, 진통제-유도성 호흡 기능 저하, 수면성 무호흡(이에 제한되는 것은 아니나, 복합 중추성, 장애성, 해부학적인 경우를 포함), 미숙아 무호흡, 비만 호흡 저하 증후군, 1차 폐포저환기 증후군, 호흡 곤란, 고산병, 저산소증, 과탄산혈증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 유아 돌연사 증

후군(SIDS), 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌졸중, 듀켄씨근이영양증, 및 뇌 및 척수의 외상성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 호흡 기능 저하는 마취제, 진정제, 불안완화제, 최면제, 알콜 또는 진통제에 의해 발생된다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 수면 개시의 보조, 수면 유지 및/또는 각성 역치의 변동을 일으키는 것으로 알려진 하기 약물 및 약물 종류 중 하나 또는 그 이상과 병용하거나 조합하여 사용될 수 있다: 예를 들어, 졸리피뎀, 잘레플론, 에조피클론, 라멜테온, 에스타졸람, 테마제팜, 독세핀, 페노바르비탈 및 기타 바비류레이트, 디펜히드라민, 독실아민 및 관련화합물.

[0335] 일 실시형태에서, 상기 대상체는 호흡 장애 또는 질환의 예방 또는 치료에 유용한 적어도 하나의 부가적인 화합물이 추가로 투여된다. 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 부가적인 화합물은 독사프람 및 그의 에난티오머, 아세타졸라미드, 알미트린, 테오필린, 카페인, 메틸프로게스테론 및 관련 화합물, 에조피클론 및 졸리피뎀과 같은 진정제, 벤조디아제핀 수용체 작용제(예를 들어, 졸리피뎀, 잘레플론, 에스타졸람, 플루라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람), 오렉신 길항제(예를 들어, 수보렉산트), 삼환계 항우울제(예를 들어, 독세핀), 세로토닌 작용성 조절제, 아데노신 및 아데노신 수용체 및 뉴클레오사이드 전달 조절제, 칸나비노이드(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 드로나비놀), 오렉신, 멜라토닌 작용제(예를 들어, 라멜테온), 암파킨, 소듐 옥시베이트, 모다피닐, 알모다피닐로 알려진 화합물, 및 흡입 치료제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0336] 또 다른 실시형태에서, 상기 제형은 기계적인 환기 장치 또는 기도 양압 호흡 장치의 사용과 조합하여, 대상체에 투여된다. 일 실시형태에서, 상기 제형은 흡입, 국소, 경구, 비강, 구강, 직장, 흉막, 복막, 질, 근육내, 피하, 경피, 경막외, 척수관, 기관내, 귀, 안구내 또는 정맥내 경로에 의해 대상체에 투여된다. 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 이에 제한되는 것은 아니나, 마우스, 랫트, 페럿, 기니아피그, 비인간 영장류(예를 들어, 원숭이), 개, 고양이, 말, 소, 돼지 및 기타 농장 동물을 포함하는 포유동물 또는 조류이다. 일 실시형태에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0337] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0338] N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0339] N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0340] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0341] N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0342] N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0343] N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘;

[0344] *N*-(6-클로로-4,8-비스-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-*O*,*N*-디메틸-히드록실아민;

[0345] N^2, N^6 -비스-(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4, N^8 -비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 히드로클로라이드;

[0346] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

[0347] *O*,*N*-디메틸-*N*-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민;

[0348] N^4, N^8 -디메틸- N^2, N^6 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0349] N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0350] 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

[0351] N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

[0352] 2-(4,8-비스-*n*-프로필아미노-6-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올;

[0353] N^2 -(2-메톡시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;

- [0354] N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0355] N^8 -메틸- N^4, N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0356] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0357] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0358] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0359] N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0360] N^2 -(3-클로로-2-메틸-벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0361] N^2 -(3,4-디클로로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0362] N^2 -(4-플루오로벤질)- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0363] 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0364] N^2, N^2, N^4, N^8 -테트라메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0365] N^2, N^2 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0366] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올;
- [0367] N^2 -(2-이소프로폭시-에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0368] 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민;
- [0369] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올;
- [0370] N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0371] 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0372] N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0373] N^2 -6-*n*-프로필아미노- N^4, N^8 -디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0374] N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0375] N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0376] N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0377] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0378] N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0379] N^2, N^6 -디이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0380] N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0381] 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라지노)- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;

- [0382] 6-(N,N'-디메틸-히드라지노)-N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0383] N⁴,N⁸-디메틸-6-프로폭시-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0384] N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0385] 6-벤질옥시-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0386] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올;
- [0387] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
- [0388] N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0389] 6-카르바모일-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0390] 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산;
- [0391] N-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘;
- [0392] N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0393] N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0394] N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0395] 6-*n*-부틸-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0396] 6-메톡시-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0397] 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴;
- [0398] N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민
- [0399] 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민;
- [0400] N⁴,N⁸-디에틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0401] N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0402] N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0403] N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0404] 6-클로로-N²-에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0405] N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0406] N²,N⁶-디사이클로프로필-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0407] N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0408] N²,N²,N⁶,N⁶-테트라메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0409] N⁴,N⁸-디알릴-N²,N⁶-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0410] N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;

- [0411] 6-클로로- N^2, N^4, N^8 -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0412] N^2, N^4, N^8 -트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d] 피리미딘-2,4,8-트리아민;
- [0413] N^2, N^2, N^6 -트리에틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민;
- [0414] (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르;
- [0415] (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산;
- [0416] *N-n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드;
- [0417] (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르;
- [0418] 이들의 임의의 염, 및 이들의 임의의 조합.
- [0419] 약학적 조성물 및 제형
- [0420] 본 발명은 또한, 본 발명의 방법을 수행하기 위해, 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 그의 염의 약학적 조성물의 사용을 포함한다.
- [0421] 이러한 약학적 조성물은 대상체 투여에 적합한 형태로서, 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 그의 염으로 이루어질 수 있거나, 또는 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 하나 또는 그 이상의 추가 성분, 또는 이들의 부분적 조합을 포함할 수 있다. 상기 적어도 하나의 본 발명의 화합물은, 당업계에 잘 공지된 것으로서, 생리적으로 허용가능한 양이온 또는 음이온과 조합하여, 생리적으로 허용가능한 염의 형태로, 상기 약학적 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0422] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법을 수행하는데 유용한 약학적 조성물은 1 ng/kg/일 내지 100 mg/kg/일의 투여량을 전달하도록 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명을 수행하는데 유용한 약학적 조성물은 1 ng/kg/일 내지 1,000 mg/kg/일의 투여량을 전달하도록 투여될 수 있다.
- [0423] 본 발명의 약학적 조성물 내의 활성 성분, 약학적으로 허용가능한 담체, 및 기타 추가 성분의 상대량은 치료 대상체의 특성, 크기 및 상태, 및 추가로 조성물의 투여 경로에 따라 변경된다. 예를 들어, 상기 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0424] 본 발명의 방법에 유용한 약학적 조성물은 비강, 흡입, 경구, 직장, 질, 흉막, 복막, 비경구, 국소, 경피, 폐, 비강내, 구강, 눈, 경막외, 척수관, 기관내, 귀, 안구내, 정맥내 또는 이외의 투여 경로에 의해 적절히 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 조성물은 포유동물 또는 조류의 뇌, 뇌줄기 또는 중추 신경계의 임의의 다른 부분에 직접적으로 투여될 수 있다. 고려될 수 있는 기타 제형은 활성 성분을 포함하는 돌출된 나노입자, 미소구체, 리포솜 제조물, 코팅 입자, 중합체 컨쥬게이트, 방출 적혈구, 및 면역학적-기반 제형을 포함한다. 추가적으로, 본 발명의 방법에 유용한 성분 및/또는 과정은, 본 발명의 적어도 하나의 화합물 또는 그의 염의 약학적 조성물이 약학적 매트릭스에서 다른 물질들과 조합되거나 처리되어 불용성 물질이 용이하게 처리될 수 있게 하고, 본 발명의 화합물 또는 염의 생물학적 이용가능성, 조절 및/또는 유지되는 방출 생성물을 생성시키는 능력, 및 극도로 균질한 화합물을 생성시키는 능력을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 고온의 용융 압출물, 고체 용액, 고체 분산액, 크기 감소법(size reduction technologies), 분자 복합체(예를 들어, 사이클로덱스트린 외), 미세미립자, 입자 및 제형의 코팅 과정의 프로세스가 있다. 모든 성분 및/또는 과정에서 당업자가 비결정질 또는 결정질 상(phase)을 이용할 수 있음은 이해된다. 투여 경로는 당업자에게 자명할 것이며, 치료 대상 질환의 유형 및 중증도, 치료 대상 인간 환자 또는 가축의 종류 및 연령 등을 포함하는 다수의 요인에 따라 다를 것이다.
- [0425] 본 명세서에 개시되는 약학적 조성물의 제형은 약리학 및 약학 분야에서 알려지거나 추후 개발되는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 담체 또는 하나 또는 그 이상의 기타 부속 성분과 함께 활성 성분을 전달하는 단계 및 그 후, 필요하거나 바람직한 경우, 바람직한 단일 투여 또는 다중 투여 단위로 생성물을 성형하거나 또는 포장하는 단계를 포함한다.
- [0426] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "투여 단위"는 사전 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에 투여되는 활성 성분의 투여량과 동일하거나 또는 이러한 투여량의 2분의 1 또는 3분의 1과 같은 투여량의 통상적 분획과 동일하다. 투여 단위 형태는 1일 단일 투여 또

는 1일 다중(예를 들어, 1일당 약 1 내지 4회 또는 그 이상) 투여를 위한 것일 수 있다. 1일 다중 투여가 이용되는 경우, 투여량 단위 형태는 각각의 투여시 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0427]

본 명세서에서 제공되는 약학적 조성물에 대한 설명이 기본적으로 인간에의 윤리적 투여에 적합한 약학적 조성물에 관한 것이라 할지라도, 당업자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 인간 투여에 적합한 약학적 조성물을 다양한 동물에 투여하기에 적합하도록 하는 변형은 잘 이해될 것이고, 숙련된 수의과 약리학자는 단지 일반적인 임의의 실험을 이용하여 이러한 변형을 설계하고 수행할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 이에 제한되는 것은 아니나, 인간 및 다른 영장류, 예를 들어 소, 돼지, 말, 양, 고양이 및 개와 같은 상업적 관련 포유동물을 포함하는 포유동물을 포함한다.

[0428]

일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 사용하여 제형화된다. 일 실시형태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 적어도 하나의 화합물의 치료적 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 유용한 약학적으로 허용가능한 담체는 이에 제한되는 것은 아니나, 글리세롤, 물, 식염수, 에탄올, 재조합 인간 알부민(예를 들어, Recombum®), 가용화된 젤라틴(예를 들어, Gelofusine®), 및 기타 약학적으로 허용가능한 염 용액, 예를 들어 인산염 및 유기산의 염을 포함한다. 이들 및 기타 약학적으로 허용가능한 담체의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences(1991, MackPublication Co., New Jersey)에 개시되어 있다.

[0429]

상기 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 및 액체 폴리에틸렌글리콜 등), 재조합 인간 알부민, 가용화된 젤라틴, 그의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적당한 유통성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산의 경우, 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해, 미생물의 작용을 예방할 수 있다. 많은 경우, 등장성 제제, 예를 들어 당, 염화나트륨 또는 폴리알콜, 예를 들어 만니톨 및 소르비톨을 상기 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 상기 조성물에 포함시킴으로써, 주입 조성물의 지속적인 흡수를 가능하게 할 수 있다.

[0430]

제형은, 당업계에 공지된 경구, 비경구, 비강, 흡입, 정맥내, 피하, 경피 장내, 또는 임의의 다른 적절한 투여 방식에 적합한 통상의 부형제, 즉 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 담체 물질과의 혼합물로 사용될 수 있다. 약학적 조성물은 멸균될 수 있고, 바람직한 경우, 보제(auxiliary agent), 예를 들어 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압 완충 영향을 위한 염, 착색제, 향미 및/또는 향기-제공 물질 등과 혼합될 수 있다. 이것은 또한 원하는 경우, 기타 활성 제제, 예를 들어 기타 진통제, 불안완화제 또는 최면제와 조합될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "부가 성분"은, 이에 제한되는 것은 아니나, 약학적 담체로서 사용될 수 있는 하나 또는 그 이상의 성분을 포함한다.

[0431]

본 발명의 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 약 0.005% 내지 2.0%의 보존제를 포함할 수 있다. 상기 보존제는 환경 중의 오염원에 노출된 경우, 부패를 예방하기 위해 사용된다. 본 발명에 유용한 보존제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 벤질알콜, 소르브산, 파라벤, 이미드우레아 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함한다. 특히 바람직한 보존제는 약 0.5% 내지 2.0%의 벤질알콜 및 0.05% 내지 0.5%의 소르브산의 조합이다.

[0432]

상기 조성물은 바람직하게는 상기 화합물의 분해를 억제하는 항산화제 및 킬레이트제를 포함한다. 일부 화합물의 경우, 바람직한 항산화제는 상기 조성물의 총 중량에 대해 약 0.01 중량% 내지 0.3 중량%의 바람직한 범위의 BHT, BHA, 알파-토코페롤 및 아스코르브산이고, 더욱 바람직하게는 0.03 중량% 내지 0.1 중량%의 범위의 BHT이다. 바람직하게는, 상기 킬레이트제는 상기 조성물의 총 중량에 대해 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트제는 상기 조성물의 총 중량에 대해 약 0.01 중량% 내지 0.20 중량%의 중량 범위 및 더욱 바람직하게는 0.02 중량% 내지 0.10 중량%의 중량 범위의 에데테이트염(예를 들어, 디소듐 에데테이트) 및 시트르산을 포함한다. 상기 킬레이트제는 제형의 저장 수명에 손상을 줄 수 있는 조성물 내의 금속 이온을 킬레이팅하는데 유용하다. BHT 및 디소듐 에데테이트가 각각 일부 화합물에 대해 특히 바람직한 항산화제 및 킬레이트제이며, 기타 적절하고 균등한 항산화제 및 킬레이트제는 당업자에 알려진 바와 같이, 대체될 수 있다.

[0433]

액체 현탁액은, 수성 또는 오일성 비히클 내에 활성 성분의 현탁액을 수득하기 위한 통상의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 수성 비히클은, 예를 들어 물 및 등장 식염수를 포함한다. 오일성 비히클은, 예를 들어 아몬드오일, 오일 에스테르, 에틸알콜, 식물성 오일, 예를 들어 땅콩(arachis), 올리브, 참깨, 또는 코코넛 오일, 분별

화된 식물성 오일, 및 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀을 포함한다. 액체 현탁액은 이에 제한되는 것은 아니나, 현탁제, 분산 또는 습윤제, 유화제, 완화제(demulcent), 보존제, 완충제, 염, 향미제, 착색제 및 감미료를 포함하는 하나 또는 그 이상의 부가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다. 오일성 현탁액은 증점제(thickening agent)를 추가로 포함할 수 있다. 공지된 현탁제는 이에 제한되는 것은 아니나, 소르비톨 시럽, 경화 식물 지방, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 검, 아카시아 검, 및 셀룰로오스 유도체, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함한다. 공지된 분산 또는 습윤제는 이에 제한되는 것은 아니나, 레시틴과 같은 천연-발생 인지질, 지방산과, 긴사슬 지방족 알콜과, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와 산화 알킬렌의 축합 생성물(예를 들어, 각각 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 공지된 유화제는 이에 제한되는 것은 아니나, 레시틴, 아카시아 및 기타 이온 또는 비이온 계면활성제를 포함한다. 공지된 보존제는 이에 제한되는 것은 아니나, 메틸, 에틸, 또는 n-프로필 파라-히드록시벤조에이트, 아스코르브산, 및 소르브산을 포함한다.

[0434] 수성 또는 오일성 용매 내의 활성 성분의 액체 용액은 실질적으로 액체 현탁액과 동일한 방법으로 제조될 수 있고, 여기서 첫번째 차이점은 활성 성분이 용매 중에 현탁되기 보다는 용해된다는 점이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "오일성" 액체는 탄소 함유 액체 분자를 포함하고, 물보다 극성이 작은 것이다. 본 발명의 약학적 조성물의 액체 용액은 액체 현탁액에 대해 개시된 각 성분을 포함할 수 있고, 현탁제가 반드시, 용매 중의 활성 성분의 용해를 돕는 것은 아니라는 것이 이해될 것이다. 수성 용매는, 예를 들어 물 및 등장 식염수를 포함한다. 오일성 용매는, 예를 들어 아몬드 오일, 오일 에스테르, 에틸알콜, 식물성 오일, 예를 들어 땅콩, 올리브, 참깨, 또는 코코넛 오일, 분별화된 식물성 오일, 및 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀을 포함한다.

[0435] 본 발명의 약학적 조성물의 분말 및 과립 제형은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어 정제를 형성하거나, 캡슐을 충전하거나, 또는 수성 또는 오일성 비히클의 첨가에 의해 수성 또는 오일성 현탁액 또는 용액을 제조하기 위해 사용되는 것으로서, 대상체에 직접 투여될 수 있다. 이들의 각 제형은 하나 또는 그 이상의 분산 또는 습윤제, 현탁제, 이온 및 비이온 계면활성제, 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 부형제, 예를 들어, 충전제 및 감미제, 향미제 또는 착색제가 이들 제형에 또한 포함될 수 있다.

[0436] 본 발명의 약학적 조성물은 또한, 오일-중-물 에멀전 또는 물-중-오일 에멀전의 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 오일 상(phase)은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 또는 땅콩 오일, 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀, 또는 이들의 조합일 수 있다. 이러한 조성물은 하나 또는 그 이상의 유화제, 예를 들어 천연적으로 발생하는 검, 예를 들어 아카시아 검 또는 트래거캔스 검, 천연-발생 인지질, 예를 들어 대두 또는 레시틴 인지질, 지방산 및 헥시톨 무수물의 조합으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 산화 에틸렌과 이들 부분 에스테르의 축합 생성물을 추가로 포함할 수 있다. 이들 유화제는 또한, 예를 들어 감미제 또는 향미제를 포함하는 추가 성분을 함유할 수 있다.

[0437] 화학적 조성물로 물질을 함침 또는 코팅하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 추후 건조 단계를 포함하거나 또는 포함하지 않고, 화학적 조성물을 표면에 증착 또는 결합시키는 방법, 물질의 합성 과정 중에 상기 물질의 구조에 화학적 조성물을 혼입시키는 방법(즉, 예를 들어 생리적 분해 물질에 의한 방법), 및 흡착 물질에 수성 또는 오일성 용액 또는 현탁액을 흡수시키는 방법을 포함한다. 성분의 혼합 방법은 당업자에게 공지되어 있는 것으로서, 물리적 밀링(milling), 고체 및 현탁 제형에서 펠렛의 사용 및 경피 패치 중의 혼합을 포함한다.

[0438] 투여/투약

[0439] 투여 계획은 유효량의 구성에 영향을 줄 수 있다. 치료 제형은 호흡 장애 사건의 개시 이전 또는 이후에 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 간격을 둔 투여량 뿐만 아니라 수회로 나눈 투여량을 날마다 또는 순차적으로 투여할 수 있거나, 또는 연속적으로 주입투여할 수 있거나, 또는 볼러스(bolus) 주입에 의해 투여할 수 있다. 또한, 상기 치료 제형의 투여량은 치료 또는 예방 상황의 긴급 상태에서 나타나는 바와 같이, 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0440] 환자, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간에의 본 발명의 조성물의 투여는, 상기 환자의 호흡 조절 장애의 치료에 효과적인 기간 및 투여량으로 공지된 과정을 이용하여 수행될 수 있다. 치료적 효과를 달성하기 위해 필요한 상기 치료 화합물의 유효량은 요인들, 예를 들어 사용되는 특정 화합물의 활성; 투여 시간, 상기

화합물의 배출율; 치료 기간; 상기 화합물과의 조합에 사용되는 기타 약물, 화합물 또는 물질; 치료 대상 환자의 질환 또는 장애 상태, 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적 건강 상태 및 이전의 병력, 및 의학 분야에 알려진 유사한 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여량 계획은 최적의 치료 반응이 제공되도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 수회로 나눈 투여는 날마다 투여될 수 있고, 또는 치료 상황의 긴급 상태에서 나타나는 바와 같이, 비례적으로 감소될 수 있다. 본 발명의 치료 화합물의 효과적인 투여량 범위의 비제한적인 예는 약 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 체중/일이다. 당업자는 관련 요인을 연구할 수 있고, 실험을 과도하게 하지 않으면서, 상기 치료 화합물의 유효량을 결정할 수 있다.

[0441] 상기 화합물은 날마다 수회 자주 동물에 투여될 수 있거나 또는 그보다 적은 횟수, 예를 들어 1일 1회, 1주 1회, 2주 1회, 1달 1회, 또는 그보다 더 적은 횟수, 예를 들어 수 개월 1회 또는 심지어 1년 1회 또는 그 미만의 횟수로 투여될 수 있다. 1일당 투여되는 화합물의 양이, 비제한적인 예로서, 날마다, 격일로, 2일마다, 3일마다, 4일마다 또는 5일마다 투여될 수 있음은 이해된다. 예를 들어, 격일 투여의 경우, 5 mg/일의 투여를 월요일에 시작하여, 그 후의 첫번째 5 mg/일 투여를 수요일에 투여하고, 그 후의 두번째 5 mg/일 투여를 금요일에 투여하는 식으로 투여할 수 있다. 투여 빈도는 당업자에게 자명할 것이고, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 치료 대상 질환의 유형 및 중증도, 동물의 종류 및 연령 등과 같은 일정 요인에 따라 달라질 것이다.

[0442] 본 발명의 약학적 조성물의 활성 성분의 실질적인 투여량 레벨은, 환자에 유해하지 않은 것으로서, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에서 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다.

[0443] 당업계의 일반적인 기술을 가진 의학 박사, 예를 들어 의사 또는 수의사는 요구되는 약학 조성물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 요구되는 것보다 낮은 레벨로 상기 약학적 조성물에 포함된 본 발명의 화합물의 투여를 시작할 수 있으며, 이를 통해 목적하는 치료 효과를 달성할 수 있고 목적으로 하는 효과를 수득할 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0444] 특정 실시형태에서, 투여량 균일화 및 투여 용이성을 위해, 투여량 단위 형태로 상기 화합물을 제형화하는 것은 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 투여량 단위 형태는 치료 대상 환자들을 위해, 통합된 투여량으로서 물리적으로 분리된 단위; 요구되는 약학적 비히클과 관련하여, 목적으로 하는 치료효과를 발생시키도록 계산된 것으로서, 사전 결정된 양의 치료 화합물을 포함하는 각 단위를 의미한다. 본 발명의 투여량 단위 형태는 (a) 치료 화합물의 고유 특성 및 달성되는 특정 치료 효과, 및 (b) 환자의 호흡 장애 치료를 위한 이러한 치료 화합물의 조제/제형 분야에서의 고유의 제한 사유에 의해, 그리고 이에 의존적으로 직접 지시된다.

[0445] 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 1일 1회 내지 5회 또는 그 이상의 범위의 투여량으로 환자에 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 1일 1회, 2일 1회, 3일 1회 내지 1주 1회 및 2주 1회를 포함하는 투여량의 범위로 환자에 투여된다. 당업자에게, 본 발명의 다양한 조합 조성물의 투여 빈도가 이에 제한되는 것은 아니나, 연령, 치료 대상 질환 또는 장애, 성별, 전체적 건강 상태 및 기타 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 각 대상체마다 변경될 것이라는 것은 자명하다. 따라서, 본 발명은 임의의 특정 투여량 계획에 제한되는 것으로 이해되어서는 안되며, 임의의 환자에 투여되는 정확한 투여량 및 조성물은 고려되는 환자에 대한 모든 기타 요인을 참작하여, 담당 의사에 의해 결정될 것이다.

[0446] 본 발명의 화합물은 약 1 µg 내지 약 7,500 mg, 약 20 µg 내지 약 7,000 mg, 약 40 µg 내지 약 6,500 mg, 약 80 µg 내지 약 6,000 mg, 약 100 µg 내지 약 5,500 mg, 약 200 µg 내지 약 5,000 mg, 약 400 µg 내지 약 4,000 mg, 약 800 µg 내지 약 3,000 mg, 약 1 mg 내지 약 2,500 mg, 약 2 mg 내지 약 2,000 mg, 약 5 mg 내지 약 1,000 mg, 약 10 mg 내지 약 750 mg, 약 20 mg 내지 약 600 mg, 약 30 mg 내지 약 500 mg, 약 40 mg 내지 약 400 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 60 mg 내지 약 250 mg, 약 70 mg 내지 약 200 mg, 약 80 mg 내지 약 150 mg, 및 이들 사이의 임의의 모든 전체적 또는 부분적 증량의 범위 내에서 투여될 수 있다.

[0447] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 투여는 약 0.5 µg 내지 약 5,000 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 개시되는 조성물에서 사용되는 본 발명의 화합물의 투여는 약 5,000 mg 미만, 또는 약 4,000 mg 미만, 또는 약 3,000 mg 미만, 또는 약 2,000 mg 미만, 또는 약 1,000 mg 미만, 또는 약 800 mg 미만, 또는 약 600 mg 미만, 또는 약 500 mg 미만, 또는 약 200 mg 미만, 또는 약 50 mg 미만이다. 유사하게, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 제2 화합물의 투여는 약 1,000 mg 미만, 또는 약 800 mg 미만, 또는 약 600 mg 미만, 또는 약 500 mg 미만, 또는 약 400 mg 미만, 또는 약 300 mg 미만, 또는 약 200 mg 미만, 또는 약 100 mg 미만, 또는 약 50 mg 미만, 또는 약 40 mg 미만, 또는 약 30 mg 미만, 또는 약 25 mg 미만, 또는 약 20 mg 미만, 또는 약 15 mg 미만, 또는 약 10 mg 미만, 또는 약 5 mg 미만, 또는 약 2 mg 미만, 또는 약 1 mg

미만, 또는 약 0.5 mg 미만, 및 이들의 임의의 모든 전체적 또는 부분적 증량의 범위 내이다.

[0448] 일 실시형태에서, 본 발명은 단독으로 또는 제2 약학적 제제와 조합하여 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 보유하는 용기; 및 환자의 호흡 장애의 하나 또는 그 이상의 증상을 치료, 예방 또는 완화하기 위한 상기 화합물의 사용설명서를 포함하는 포장된 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0449] 용어 "용기"는 상기 약학적 조성물의 보유하거나 또는 안정성 및/또는 수분 흡수 관리를 위한 보호제를 첨가한 임의의 용기를 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 상기 용기는 이중 챔버에 존재하는 상기 약학적 조성물, 예를 들어 액체(용액 및 현탁액), 반고체, 동결 건조 고체, 용액 및 분말 또는 동결 건조 제형을 포함하는 포장이다. 다른 실시형태에서, 상기 용기는 약학적 조성물을 포함하는 포장인 아니며, 즉, 상기 용기는 포장된 약학적 조성물 또는 포장되지 않은 약학적 조성물 및 상기 약학적 조성물의 사용 설명서를 포함하는 용기, 예를 들어 상자 또는 유리병(vial)이다. 또한, 포장 기술은 당업계에 잘 공지되어 있다. 상기 약학적 조성물의 사용 설명서는 상기 약학적 조성물을 포함하는 포장에 포함될 수 있으며, 이로써, 설명서가 포장물의 기능적 관계를 증진시킨다는 것이 이해되어야 한다. 그러나, 상기 설명서가, 환자의 호흡 장애의 치료, 예방 또는 완화와 같은 의도된 기능을 수행하는 상기 화합물의 효능에 관련된 정보를 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0450] 투여 경로

[0451] 본 발명의 임의의 조성물의 투여 경로는 흡입, 경구, 비강, 직장, 비경구, 설하, 경피, 경점막(예를 들어, 설하, 혀, (경, trans)구강, (경)요도, 질(예를 들어, 경- 및 질 주위), (내, intra)비강, 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수관, 경막외, 흉막내, 복강내, 기관내, 귀, 안구내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입, 및 국소 투여를 포함한다.

[0452] 적절한 조성물 및 투여량 형태는, 예를 들어 정제, 캡슐, 당의정, 알약, 연질 캡슐, 트로키(troche), 에멀전, 분산액, 현탁액, 용액, 주입용 살균 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 젤, 분말, 펠렛, 마그마(magma), 캔디(lozenge), 크림, 페이스트, 플라스터(plaster), 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸화 제형, 방광내 투여용 조성물 및 제형 등을 포함한다. 본 발명에 유용한 제형 및 조성물이 본 명세서에 개시된 특정 제형 및 조성물로 제한되지 않는다는 것은 이해되어야 한다.

[0453] 경구투여

[0454] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 경구 투여를 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해 제형화될 수 있다. 추가적인 실시형태로서, 경구 투여용 조성물은 섭취가 조절된 경우, 약물의 개선된 방출, 예를 들어 화합물의 노출 위치, 노출량 및 노출 비율을 촉진시키도록 설계될 수 있다. 약물의 노출 타겟 위치에 영향을 주는 요인은 약물의 pH 또는 효소 안정성, 기타 약물(예를 들어, 특정 항생 물질)과의 반응성, 염 또는 유리 염기로서의 용해성, 이온화 거동, 및 특정 환경에서의 약역학적 및 약동학적 거동일 수 있다. 일부 약물은 십이지장 또는 다른 장내의 위치에서 용이하게 흡수된다.

[0455] 지연 방출은 십이지장 또는 다른 장내의 위치로 가장 농축된 형태로 약물을 전달하는 개선된 방출의 특히 유용한 방식이다. 바람직한 실시형태로서, 본 발명의 화합물은 십이지장 및 임의적으로 다른 장내의 위치로의 전달 증진을 위해 제형화된다. 지연 방출은 장용성 코팅(enteric coating)을 포함하는 조성물을 이용하여 성취할 수 있다. 위 내의 pH에서 이온화되지 않고 그대로 유지되는 다중산 코팅(polyacidic coating)을 이용한 장용성 코팅은 산도가 높은 환경에서 불용성이다. 그러나, 십이지장 또는 다른 장내 영역의 약한 산성(> pH 5.5), 중성 또는 약한 염기(pH 6.5-7.6) 조건 하에서, 코팅물이 환경에 노출되는 경우, 코팅은 이온화되고 팽창되어 파괴된다. 코팅 선택은 특정 pH 및 그 부근에서 이온화되도록 한다(예를 들어, Eudragit L-110, 이온화 임계값 pH 6.0; Eudragit S-100, 이온화 임계값 pH 7.0).

[0456] 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 코팅 이전에 가소제를 중합체에 첨가하여 변형된 장용성 코팅으로 제형화될 수 있다. 상기 가소제는 코팅이 벗겨지거나 또는 금이 가는 현상에 대해 내성이 있도록 하고, 또한, 적용 기간 동안, 코팅의 유연성 및 심지어 확산성을 가능하게 하는 것으로서, 코팅의 유리 전이 온도를 저하시키기 위해 첨가될 수 있다. 적절한 가소제는 중합체 장용성 코팅 제제로 혼입될 수 있는 폴리에틸렌 글리콜 8000(PEG 8000), 트리에틸 시트레이트(TEC), 및 트리아세틴을 포함한다.

[0457] 본 발명의 화합물은 (이에 제한되는 것은 아니나), 활성 약물 자체의 캡슐, 비드 및 정제를 포함하는 다양한 투여 형태로 장용성으로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 약물을 십이지장 또는 다른 장내의 환경에 방출하는 것으로서, 장용성 코팅된 캡슐 내에 캡슐화된 약물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 약학적으로 허용가능한 캡슐은 식물 유래 다당류, 전분, 및 셀룰로오스, 또는 젤라틴으로 구성될 수 있는 경질

캡슐을 포함한다. 다른 실시형태에서, 약학적으로 허용가능한 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 상기 젤라틴 캡슐은 동물-유래 콜라겐 또는 셀룰로오스의 변형된 형태인 하이프로멜로스, 및 젤라틴, 물, 및 소르비톨 또는 글리세롤과 같은 가스체의 선택적 혼합물로 구성될 수 있다.

[0458]

일 실시형태에서, 본 발명의 분자는 담체, 부형제 또는 기타 약학적으로 허용가능한 첨가제가 포함되지 않은 순수 과립 또는 분말 형태로 캡슐화될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 향산화제(예를 들어, 소듐 메타바이설파이트, 부티레이티드 히드록시 톨루엔[BHT]), 항진균제(예를 들어, 벤조산 및 아스코르브산 및 이들의 염, 및 페놀성 화합물, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 p-히드록시벤조에이트(파라벤)), 항균 보존제(예를 들어, 소듐 벤조에이트, 소르브산), 착색제, 및 향미제와 함께 캡슐화될 수 있다. 상기 부형제는 캡슐-충전 거동, 안정성, 및 신체 내에서의 캡슐 봉해시의 약물의 분산을 보조할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 과립 및/또는 분말은 캡슐 내에 위치하기 전에 장용성 코팅될 수 있다. 상기 캡슐 내에 위치한 장용성 코팅된 과립 및/또는 분말은 장 내의 상이한 영역에 약물을 전달시키는 하나 또는 다수 유형의 장용성 코팅을 특징으로 할 수 있다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 또는 캡슐 내의 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용된 코팅과 동일하거나 전혀 상이한 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0459]

추가적인 실시형태에서, 본 발명의 분자는 물 또는 다양한 약학적으로 허용가능한 오일 또는 기타 분산 매질(예를 들어, 미네랄 오일, 참기름, 홍화유, 코코넛 오일)의 형태로 액체 내에 캡슐화될 수 있으며, 상기 분자는 선택적으로 조용매(cosolvent)와 같은 부형제(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리세롤), 용해도 개선제(예를 들어, 소르비톨, 텍스트로즈), 습윤제(예를 들어, 폴리소르베이트[Tweens], 소르비탄 에스테르[Span], 소수성 콜로이드[셀룰로오스 유도체], 증점제(예를 들어, 메틸셀룰로오스, 미정질의 셀룰로오스), 완충제(예를 들어, 인산수소이나트륨), 향산화제(예를 들어, 부티레이티드 히드록시 톨루엔[BHT], 시트르산, 포타슘 소르베이트), 항진균제(예를 들어, 벤조산 및 아스코르브산 및 이들의 염, 및 페놀성 화합물, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 p-히드록시벤조에이트(파라벤)), 항균 보존제(예를 들어, 소듐 벤조에이트, 소르브산), 착색제 및 향미제와 함께 캡슐화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 액체 내의 과립 및/또는 분말로서 순수 약물의 형태로서 액체 충전 캡슐로 제형화될 수 있다. 관련된 실시형태에서, 상기 액체 중에 약물을 포함하는 캡슐은 장용성 코팅될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 과립 및/또는 분말은 액체 내에 위치되기 전 및 캡슐 내에 위치한 조합물 내에 배치되기 전에 장용성 코팅될 수 있다. 상기 장용성 코팅된 과립 및/또는 분말은 장내의 상이한 영역으로 약물을 전달할 수 있는 하나 또는 다수 유형의 장용성 코팅을 특징으로 할 수 있다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 캡슐 내의 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용되는 코팅과 동일하거나 전혀 상이한 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0460]

다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 별도의 장용성 코팅을 적용할 필요가 없이, 위를 통과한 후의 약물 전달을 가능하게 하는 물질(예를 들어, Entericare 장용성 소프트겔)이 포함된 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 분자는 상기 기재한 바와 같은 용액 또는 현탁액으로서, 부형제의 존재 또는 부재 하에 과립 또는 분말로서 이러한 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다.

[0461]

일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 고체 입자는 다양한 입자 크기 및 입자 크기 분포로서, 미정질 셀룰로오스 또는 락토오스와 같은 부형제와 혼합될 수 있고, 장용성 코팅된 약물-포함 코어를 포함하는 비드로 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 분자는 임의적으로 완충제(예를 들어, 트리스 히드록시메틸 아미노메탄[TRIS] 함유 1N 염산 수용액), 및 결합제(예를 들어, Opadry Clear Coat Powder)를 포함한 현탁액 또는 용액으로 형성될 수 있으며, 비드를 형성하기 위해, 기본 입자, 예를 들어, 당 비드(예를 들어, Sugar Spheres, NF 입자)에 코팅될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 비드는 장용성 코팅될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 상기 개시된 바와 같이, 장용성 코팅된 비드로 제형화될 수 있고, 상기 비드는 캡슐화를 통해 추가로 제형화될 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 상이한 유형으로 장용성 코팅된 비드의 조합물은 캡슐화될 수 있고, 이로써 상기 캡슐로부터 방출시, 본 발명의 화합물은 십이지장으로부터 장내의 다른 부분에 걸친 상이한 영역에서 조절된 방식으로 적용가능하게 된다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 또는 캡슐 내의 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용된 코팅과 동일하거나 전혀 상이한 장용성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0462]

추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 제형 성분과 조합하여, 십이지장 또는 기타 장내 영역에 약물을 전달하는 정제 또는 당의정으로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 장용성 코팅되고 투여되는 투여 형태를 구성하는 정제 또는 당의정으로 제형화될 수 있다. 다른 실시형태에서, 적절한 크기 및 형태의 정제 또는 당의정은 캡슐 내에 위치될 수 있다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 캡슐은 장용성 코팅될 수 있고, 십이지장 또는 기타 장내 영역에서 캡슐로부터 방출되는, 장용성 코팅되지 않은 정제 또

는 당의정을 함유할 수 있다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 상기 캡슐은 위 내에서 분해되고, 십이지장 또는 기타 장내 영역으로 순차적으로 전달되어 장용성 코팅된 정제 또는 당의정이 방출되도록 설계될 수 있다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 상기 캡슐 및 캡슐 내에 함유된 정제 또는 당의정은 둘 모두 장용성 코팅될 수 있으며, 이로써 캡슐로부터의 정제 또는 당의정의 방출, 및 정제 또는 당의정으로부터의 약물의 순차적인 방출 과정 동안 추가적인 조절을 제공한다. 추가적인 관련된 실시형태에서, 다양한 장용성 코팅을 특징으로 하는 정제 또는 당의정은 조합될 수 있고, 또한 그 자체가 임의적으로 장용성 코팅될 수 있는 캡슐 내에 위치될 수 있다. 정제 및 당의정용 장용성 코팅에 유용한 물질은, 이에 제한되는 것은 아니나, 캡슐에 적용하기 위한 것으로서 상기에 개시된 것들을 포함한다.

[0463]

장용성 코팅은 산성 매질에서 약물의 조기 방출을 가능하게 할 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 장용성 코팅을 적용하기 전에 서브코팅(subcoating)이 적용되는 방식으로 제형화될 수 있다. 상기 서브코팅은, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 4500, 8000, 메틸셀룰로오스, 슈도(pseudo) 에틸셀룰로오스 및 아밀로펙틴과 같은 용해성 서브코팅 제제의 장내 기질에의 적용 단계를 포함할 수 있다. 장내 기질 상의 서브코팅 박층은 약물의 조기 방출을 방지하는 것으로서, 활성 성분이 위치한 코어로 또는 캡슐 외피 상의 장용성 코팅을 통해 물이 침투되는 것을 차단한다. 상기 서브코팅은 또한, 상기 코어 및 장용성 코팅 사이의 계면에서 산성 미세환경을 완화함으로써, 염기성 환경에서 약물의 방출을 촉진할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 염기성 매질에서 약물의 신속한 방출을 촉진하는 것으로서, pH 5-6의 환경에서 코팅이 분해됨에 따라, 캡슐의 더욱 신속한 중합체 용해가 촉진되도록 하는 유기산을 함유하는 서브코팅에 의해 제형화된다.

[0464]

경구 적용에서, 정제, 당과(dragee), 액체, 드롭, 캡슐, 당의정 및 연질 캡슐이 특히 적합하다. 경구 투여용으로 적합한 기타 제형은, 이에 제한되는 것은 아니나, 분말 또는 과립 제형, 수성 또는 오일성 현탁액, 수성 또는 오일성 용액, 페이스트, 겔, 치약, 구강 세척액, 코팅, 경구 세정액 또는 에멀전을 포함한다. 경구용 조성물은 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 정제 제조용으로 적합한 것으로서, 불활성이고 무독성이며 일반적으로 안전한 것으로 인식되는(generally recognized as safe (GRAS)) 약학적 부형제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 제제를 포함할 수 있다. 이러한 부형제는, 예를 들어 락토오스와 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분과 같은 과립화제 및 봉해제; 전분과 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함한다.

[0465]

정제는 코팅되지 않을 수 있거나 또는 대상체의 위장관에서 분해를 지연시키는 공지된 방법을 사용하여 코팅함으로써 활성 성분의 방출 및 흡수를 유지할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질이 정제 코팅에 사용될 수 있다. 추가의 예로서, 정제는 미국 특허 제 4,256,108호; 제 4,160,452호; 및 제 4,265,874호에 개시된 방법을 이용하여 코팅하여, 삼투적으로 조절된 방출 정제를 생성시킬 수 있다. 정제는 약학적으로 세련된 기호성 제조물의 제공을 위해, 감미료, 향미료, 착색제, 보존제, 또는 이들 일부의 조합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0466]

활성 성분을 포함하는 경질 캡슐은 젤라틴과 같은 생리학적 분해성 조성물을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 경질 캡슐은 활성 성분을 포함하고, 또한, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 같은 불활성 고체 희석제를 포함하는 부가적인 성분을 포함할 수 있다.

[0467]

활성 성분을 포함하는 연질 젤라틴 캡슐은 생리학적 분해성 조성물, 예를 들어 동물-유래 콜라겐 또는 셀룰로오스의 변형된 형태인 하이프로멜로스로부터의 젤라틴을 사용하여 제조할 수 있고, 젤라틴, 물 및 소르비톨 또는 글리세롤과 같은 가소제의 선택적 혼합물을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 연질 캡슐은 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합될 수 있는 활성 성분을 포함한다.

[0468]

경구 투여에서, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 결합제; 충전제; 윤활제; 봉해제; 또는 습윤제를 이용한 통상적 방법에 의해 제조되는 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 바람직한 경우, 상기 정제는 적절한 방법 및 코팅 물질, 예를 들어 Colorcon, West Point, Pa.에서 구할 수 있는 OPADRYTM 필름 코팅 시스템(예를 들어, OPADRYTM OY 유형, OYC 유형, 유기 Enteric OY-P 유형, 수성 Enteric OY-A 유형, OY-PM 유형 및 OPADRYTM 백색, 32K18400)을 사용하여 코팅될 수 있다. 유사한 유형의 다른 회사의 필름 코팅 또는 중합체 생성물이 사용될 수 있다는 것은 이해될 것이다.

[0469]

활성 성분을 포함하는 정제는, 예를 들어 임의로 하나 또는 그 이상의 부가성분과 함께, 활성 성분을 압축 또는 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 적절한 장치에서, 임의로 하나 또는 그 이상의 결합제, 윤활제,

부형제, 표면 활성제 및 분산제와 혼합되는 분말 또는 과립 제조물과 같은 자유 유동 형태 중에 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 적절한 장치에서, 활성 성분, 약학적으로 허용가능한 담체 및 혼합물을 습윤시키기에 적어도 충분한 액체의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 정제의 제조에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 불활성 회석제, 과립화 및 봉해제, 결합제 및 윤활제를 포함한다. 공지된 분산제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 감자 전분 및 소듐 전분 글리콜레이트를 포함한다. 공지된 표면-활성제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 소듐 라우릴 설페이트를 포함한다. 공지된 회석제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 인산 칼슘, 인수 수소 칼슘 및 인산 나트륨을 포함한다. 공지된 과립화 및 봉해제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 옥수수 전분 및 알긴산을 포함한다. 공지된 결합제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 젤라틴, 아카시아, 호화 옥수수 전분(pre-gelatinized maize starch), 폴리비닐피롤리돈 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다. 공지된 윤활제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카 및 활석을 포함한다.

[0470] 과립화 기술은 활성 성분의 출발 분말 또는 다른 특정 물질을 변형시키는 것으로 약학 분야에 잘 공지되어 있다. 상기 분말은 일반적으로, "과립화"로서 언급되는 과립 또는 거대 영구 자유-유동 덩어리(larger permanent free-flowing agglomerate)로 결합 물질과 혼합된다. 예를 들어, 용매-사용 "습윤" 과립화 과정은 일반적으로, 분말이 결합 물질과 결합되고, 추후 용매는 증발시켜야 하는 습윤 과립 덩어리를 생성시킬 수 있는 조건 하에서 물 또는 유기 용매로 습윤되는 것을 특징으로 한다.

[0471] 일반적으로, 용융 과립화는 필수적으로 첨가된 물 또는 다른 액체 용매의 부재하에서 분말 또는 다른 물질의 과립화를 촉진시키기 위해, 상온에서 고체 또는 반고체인 물질(즉, 비교적 낮은 연화 또는 용융점 범위를 갖음)을 사용하여 이루어진다. 용융점 범위의 온도로 가열된 경우, 저 용융 고체는 액화되어, 결합 또는 과립화 매질로서 작용한다. 상기 액화된 고체는 그 자체로 접촉된 분말 물질의 표면에 확산되고, 냉각시, 초기 물질이 함께 결합되어 있는 고체 과립화 덩어리를 형성한다. 이어서, 생성된 용융 과립화물은 경구 투여 형태의 제조를 위해, 정제 압축기에 제공되거나 또는 캡슐화될 수 있다. 용융 과립화는 고체 분산체 또는 고체 용액을 생성시킴으로써, 활성물(즉, 약물)의 분해율 및 생체이용가능성을 향상시킨다.

[0472] 미국 특허 제 5,169,645호는 유동성이 향상된 압축성 밀랍-함유 과립에 대해 직접적으로 개시하고 있다. 상기 과립은, 밀랍을 특정 유동성 향상 첨가제가 포함된 용융물 내에 혼합시키고, 상기 혼합물을 냉각시키고, 과립화 시킴으로써 수득된다. 특정 실시형태에서, 밀랍 자체만이 밀랍(들) 및 첨가제(들)의 용융 조합물 내에 용융되고, 다른 경우에는, 밀랍(들) 및 첨가제(들) 모두 용융될 것이다.

[0473] 본 발명은 또한, 본 발명의 방법에 유용한 하나 또는 그 이상의 화합물의 지연된 방출을 제공하는 층, 및 본 발명의 방법에 유용한 하나 또는 그 이상의 화합물의 즉시 방출을 제공하는 추가의 층을 포함하는 다층 정제를 포함한다. 밀랍/pH-민감성 중합체 혼합물을 사용하여, 활성 성분이 포획되어 지연 방출을 보장하는 것으로서, 위 내에서 불용성인 조성물이 수득될 수 있다.

[0474] 비경구 투여

[0475] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 약학적 조성물의 "비경구 투여"는 대상체의 조직의 물리적 브리칭(breaching)을 특징으로 하는 임의의 투여 경로 및 조직 내의 브리칭을 통한 약학적 조성물의 임의의 투여 경로를 포함한다. 따라서, 비경구 투여는, 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 조성물의 주입, 수술적 절개를 통한 상기 조성물의 적용, 조직-투과 비수술적 상처를 통한 상기 조성물의 적용 등에 의한 약학적 조성물의 투여를 포함한다. 특히, 비경구 투여는, 이에 제한되는 것은 아니나, 피하, 정맥내, 복강내, 근육내, 흉골내 주입 및 신장 투석 주입 기술이 포함되는 것으로 여겨진다.

[0476] 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물의 제형은 멸균수 또는 멸균 등장 식염수와 같은 약학적으로 허용가능한 담체와 결합된 활성 성분을 포함한다. 이러한 제형은 볼러스(bolus) 투여 또는 연속 투여에 적합한 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 주입가능한 제형은 단위 투여량 형태, 예를 들어 보존제를 함유하는 앰플 또는 다중-투여 용기로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 주입가능한 제형은 또한, 환자-조절 무통증(PCA) 장치와 같은 장치로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 비경구 투여용 제형은, 이에 제한되는 것은 아니나, 현탁액, 용액, 오일성 또는 수성 비히클 내의 에멀전, 페이스트 및 이식형 서방출 또는 생분해성 제형을 포함한다. 이러한 제형은 이에 제한되는 것은 아니나, 현탁제, 안정화제 또는 분산제를 포함하는 하나 또는 그 이상의 부가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다. 비경구 투여용 제형의 일 실시형태에서, 상기 활성 성분은 재구성 조성물의 비경구 투여 전에 적절한 비히클(예를 들어, 발열원-무함유 멸균수)로 재구성되기 위해 건조(즉, 분말 또는 과립) 형태로 제공된다.

- [0477] 약학적 조성물은 멸균 주입가능한 수성 또는 오일성 현탁액 또는 용액의 형태로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이러한 현탁액 또는 용액은 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있고, 활성 성분 이외에, 본 명세서에 개시된 부가적인 성분, 예를 들어 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 주입가능한 멸균 제형은 비경구적으로 허용가능한 무독성 회석제 또는 용매, 예를 들어 물 또는 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있다. 기타 허용가능한 회석제 및 용매는, 이에 제한되는 것은 아니나, 링거액, 등장성 염화 나트륨 용액 및 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 기타 유용한 비경구-투여용 제형은, 생분해성 중합체 시스템의 성분으로서, 또는 리포솜 제조물 내, 제조함 인간 알부민, 유체 젤라틴 내에 미결정형으로 활성 성분을 포함하는 것들을 포함한다. 서방출 또는 이식용 조성물은 약학적으로 허용가능한 중합체 또는 소수성 물질, 예를 들어 에멀전, 이온 교환 수지, 소량 용해성 중합체 또는 소량 용해성 염을 포함할 수 있다.
- [0478] 국소 투여
- [0479] 의약의 국소 투여의 장애물은 표피의 각질층이다. 상기 각질층은 단백질, 콜레스테롤, 스펅고지질, 유리 지방산 및 기타 다양한 지질로 이루어진 저항성이 높은 층으로, 각화 세포 및 살아있는 세포를 포함한다. 각질층을 통한 화합물의 투과율(flux)의 제한 인자 중의 하나는 피부 표면에 부하되거나 또는 적용될 수 있는 활성 물질의 양이다. 피부의 단위 면적 당 적용되는 활성 성분의 양이 많을수록, 피부 표면과 피부 속층 사이의 농도 구배가 더욱 커지고, 이로써, 피부를 통한 활성 물질의 확산력이 증가한다. 따라서, 고농도의 활성 물질을 함유하는 제형은, 기타 모든 조건이 동일한 저농도의 제형의 경우보다, 더욱 일정한 비율로 피부를 통해 다량의 활성 물질을 더욱 용이하게 투과시킬 수 있다.
- [0480] 국소 투여에 적합한 제형은, 이에 제한되는 것은 아니나, 액체 또는 반-액체 제조물, 예를 들어 도포제, 로션, 오일-중-물 또는 물-중-오일 에멀전, 예를 들어 크림, 연고 또는 페이스트 및 용액 또는 현탁액을 포함한다. 활성 성분의 농도가 용매 중의 상기 활성 성분의 용해도 한계만큼 높을 수 있다고 하더라도, 국소 투여용 제형은, 예를 들어 약 1% 내지 약 10% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다. 국소 투여용 제형은 본 명세서에 개시된 하나 또는 그 이상의 부가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0481] 투과 증진제가 사용될 수 있다. 이들 물질은 피부를 통한 약물의 투과율을 증가시킨다. 당업계에서 일반적인 증진제는 에탄올, 글리세롤 모노라우레이트, PGML(폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트), 디메틸설폭사이드 등을 포함한다. 기타 증진제는 올레산, 올레일 알콜, 에톡시디글리콜, 라우로카프람, 알칸카르복실산, 디메틸설폭사이드, 극성 지질 또는 N-메틸-2-피롤리돈을 포함한다.
- [0482] 본 발명의 조성물 일부의 국소 전달을 위한 하나의 허용가능한 비히클은 리포솜을 포함할 수 있다. 상기 리포솜 조성물 및 그의 용도는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Constanza, 미국 특허 제 6,323,219호 참조).
- [0483] 대안적인 실시형태에서, 국소 활성 약학적 조성물은 기타 성분, 예를 들어 아췌반트, 항산화제, 킬레이트화제, 계면활성제, 발포제, 습윤제, 유화제, 증점제, 완충제, 보존제 등과 임의로 결합될 수 있다. 다른 실시형태에서, 침투 또는 투과 증진제가 상기 조성물에 포함되고, 침투 증진제가 결합된 조성물과 비교하여, 각질층을 통해 그 내부로의 활성 성분의 경피 투과를 증진시키는데 효과적이다. 올레산, 올레일 알콜, 에톡시디글리콜, 라우로카프람, 알칸카르복실산, 디메틸설폭사이드, 극성 지질 또는 N-메틸-2-피롤리돈을 포함하는 다양한 투과 증진제가 당업자에게 공지되어 있다. 다른 양태에서, 상기 조성물은 각질층의 구조의 교란을 증가시키는 기능을 하고, 이에 따라 각질층을 통한 운반을 증가시키는 가용화제를 추가로 포함할 수 있다. 다양한 가용화제, 예를 들어 이소프로필 알콜, 프로필렌 글리콜 또는 소듐 크실렌 설포네이트가 당업자에게 공지되어 있다.
- [0484] 국소 활성 약학적 조성물은 목적으로 하는 변화를 일으키는데 효과적인 양으로 적용되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "유효량"은 변화가 요구되는 피부 표면의 부위를 도포하기에 충분한 양을 의미한다. 활성 화합물은 상기 조성물 용적에 대해 약 0.0001 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하여야 한다. 더욱 바람직하게는, 상기 조성물의 약 0.0005% 내지 약 5%의 양으로 존재하여야 하고; 가장 바람직하게는, 상기 조성물의 약 0.001% 내지 약 1%의 양으로 존재하여야 한다. 이러한 화합물은 합성 또는 천연 유래의 것일 수 있다.
- [0485] 구강 투여
- [0486] 본 발명의 약학적 조성물은 구강 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어 통상의 방법을 사용하여 제조된 정제 또는 캔디(lozenge)의 형태일 수 있고, 예를 들어, 0.1 내지 20%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있으며, 상기 밸런스는 용해성 또는 분해성 경구 조성물, 및 임의적으로 본

명세서에서 개시된 하나 또는 그 이상의 부가적인 성분을 포함한다. 대안적으로, 구강 투여에 적합한 제형은 활성 성분을 포함하는 분말 또는 에어로졸화되거나 또는 원자화된 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 분산되는 경우, 이러한 분말화 또는 에어로졸화된 제형은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 200 나노미터 범위의 평균 입자 또는 액적 크기를 가지고, 본 명세서에서 개시된 하나 또는 그 이상의 부가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에서 개시된 제형의 예는 총 망라된 것은 아니며, 본 발명이 본 명세서에 개시되지 않았으나, 당업자에게 공지된 이들의 추가의 변형물 및 기타 제형을 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

[0487] 직장 투여

[0488] 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여에 적합한 제형으로 제조, 포장 또는 판매될 수 있다. 이러한 조성물은, 예를 들어 좌약, 정제 관장 제조물 및 직장 또는 결장 세척용 용액의 형태일 수 있다.

[0489] 좌약 제형은 통상의 상온 (즉, 약 20°C)에서 고체이고, 대상체의 직장 온도 (즉, 건강한 인간에서 약 37°C)에서 액체인 약학적으로 허용가능한 비자극성의 부형제와 활성 성분을 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 적절한 부형제는, 이에 제한되는 것은 아니나, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 및 다양한 글리세라이드를 포함한다. 좌약 제형은 이에 제한되는 것은 아니나, 항산화제 및 보존제를 포함하는 다양한 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0490] 직장 또는 결장 세척용 정제 관장 제조물 또는 용액은 약학적으로 허용가능한 액체 담체와 활성 성분을 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 관장 제조물은 대상체의 직장 구조에 적합한 전달 장치를 사용하여 투여될 수 있고, 상기 전달 장치 내에 포장될 수 있다. 관장 제조물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 항산화제 및 보존제를 포함하는 다양한 부가적인 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0491] 부가적인 투여 형태

[0492] 본 발명의 부가적인 투여 형태는 미국 특허 제 6,340,475호, 제 6,488,962호, 제 6,451,808호, 제 5,972,389호, 제 5,582,837호 및 제5,007,790호에 개시된 바와 같은 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 부가적인 투여 형태는 또한, 미국 특허 출원 제 20030147952호, 제 20030104062호, 제 20030104053호, 제 20030044466호, 제 20030039688호 및 제 20020051820호에 개시된 바와 같은 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 부가적인 투여 형태는 또한, PCT 출원 WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 및 WO 90/11757에 개시된 바와 같은 투여 형태를 포함한다.

[0493] 조절 방출 제형 및 약물 전달 시스템

[0494] 추가 실시형태에서, 상기 조성물은, 투여시, 상기 화합물의 노출 위치, 노출 정도 및 노출 속도와 같은 약물의 조절 방출을 촉진시키도록 설계될 수 있다. 경구 투여 약물의 노출 타겟 영역에 영향을 주는 요인은 약물의 pH, 효소 안정성, 기타 약물(예를 들어, 특정 항생제)과의 반응성, 염 또는 유리 염기로서의 용해도, 이온화 거동 및 특정 환경에서의 약역학적 및 약동학적 거동일 수 있다.

[0495] 본 발명의 약학적 조성물의 조절-방출 또는 서방출 제형은 통상의 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 경우, 사용되는 투여 형태는, 예를 들어, 히드로프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜 또는 미소구체 또는 이들의 조합을 사용하여 하나 또는 그 이상의 활성 성분의 서방출 또는 조절-방출로 제공되어, 다양한 비율로 원하는 방출 특성을 제공할 수 있다. 본 명세서에 개시된 것을 포함하여, 당업자에 공지된 적절한 조절-방출 제형은 본 발명의 약학적 조성물의 사용을 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서 조절-방출에 적용되는 경구 투여에 적합한 단일 투여 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 연질 캡슐 및 당의정이 본 발명에 포함된다.

[0496] 대부분의 조절-방출 약학적 생성물은 비조절 대응물에 의해 성취되는 약물 치료를 증진시키고자 하는 공통의 목표를 갖는다. 이론적으로, 의학 치료에서 최적 설계된 조절-방출 제조물의 사용은 최소량의 약물 물질에 의해, 최소 시간 내에 상태가 치유 또는 조절되는 것을 특징으로 한다. 조절-방출 제형의 이점은 경구 투여시의 위장관 내의 전달의 표적화, 약물의 활성 연장, 투여 빈도의 감소 및 환자 순응도의 증가를 포함한다. 또한, 조절 방출 제형은 작용 개시 시점 또는 약물의 혈중 수준과 같은 기타 특성에 영향을 나타냄으로써, 부작용 발생에 영향을 주기 위해 사용될 수 있다.

[0497] 대부분의 조절-방출 제형은 신속하게 목적 치료 효과를 발생시키는 양의 약물을 초기에 방출하고, 연장된 기간 동안 이러한 수준의 치료 효과를 유지시키는 다른 양의 약물을 점진적이고 연속적으로 방출하도록 설계된다. 신

체 내에서 이러한 일정한 수준의 약물을 유지시키기 위해, 상기 약물은 신체로부터 대사 및 분비되는 양의 약물을 대체하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다.

[0498] 활성 성분의 조절-방출은 다양한 유도인자, 예를 들어 pH, 온도, 효소, 박테리아 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다. 본 발명의 문맥상 용어 "조절-방출 성분"은, 이에 제한되는 것은 아니나, 활성 성분의 조절-방출을 용이하게 하는 중합체, 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 리포솜 또는 미소구체 또는 이들의 조합을 포함하는 화합물 또는 화합물들로서 본 명세서에서 정의된다.

[0499] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형은, 이에 제한되는 것은 아니나, 조절된, 예를 들어 서방출(sustained release), 지연 방출(delayed release) 및 박동성 방출(pulsatile release) 제형뿐만 아니라, 단기간, 빠른 종료(rapid-offset) 제형일 수 있다. 활성 약물 성분은 또한, 원격 활성화 시스템을 이용하여 용리 또는 방출되는 이식형 의료 장치에 코팅될 수 있다.

[0500] 용어 서방출은, 연장된 기간 동안 약물의 점진적 방출을 제공하고, 반드시 그렇지는 않더라도, 실질적으로 연장된 기간 동안 일정한 약물의 혈중 수준을 유지시킬 수 있는 약물 제형을 일컫는 통상적인 의미로 사용된다. 상기 시간의 기간은 한 달 또는 그 이상일 수 있고, 볼러스 형태로 투여된 동량의 제제 보다 장기간 방출되어야 한다.

[0501] 서방출의 경우, 상기 화합물은 상기 화합물에 서방출 특성을 제공하는 적절한 중합체 또는 소수성 물질로 제형화될 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 방법을 사용하기 위한 화합물은, 예를 들어 주입에 의한 미립자 형태 또는 이식에 의한 웨이퍼(wafer) 또는 디스크 형태(중합체 매트릭스 내에 내포된 약물)로 투여될 수 있다.

[0502] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 서방출 제형을 사용하여 기타 약학적 제제와 조합하여 또는 단독으로 환자에 투여된다.

[0503] 용어 지연 방출은 본 명세서에서, 약물 투여 후 일정기간의 지연 후에 약물의 초기 방출을 제공하고, 반드시 그렇지는 않더라도, 약 10 분 내지 약 24 시간 동안의 지연을 포함할 수 있는 약물 제형을 일컫는 통상적 의미로 사용된다.

[0504] 용어 박동성 방출은 본 명세서에서, 약물 투여 후 약물의 주기적인 혈장 특성을 생성시키는 방식으로 약물의 방출을 제공하는 약물 제형을 일컫는 통상적 의미로 사용된다.

[0505] 용어 즉시 방출은 약물 투여 후, 즉시 약물의 방출을 제공하는 약물 제형을 일컫는 통상적 의미로 사용된다.

[0506] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단기간은 약물 투여 후 약 24 시간, 약 12시간, 약 8 시간, 약 7 시간, 약 6 시간, 약 5 시간, 약 4 시간, 약 3 시간, 약 2 시간, 약 1 시간, 약 40 분, 약 20 분, 또는 약 10 분 및 임의의 모든 전체 또는 부분적 시간의 증가를 포함하는 임의의 최장 기간을 의미한다.

[0507] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 빠른-종료(rapid-offset)는 약물 투여 후 약 24 시간, 약 12 시간, 약 8 시간, 약 7 시간, 약 6 시간, 약 5 시간, 약 4 시간, 약 3 시간, 약 2 시간, 약 1 시간, 약 40 분, 약 20 분, 또는 약 10 분 및 임의의 모든 전체 또는 부분적 시간의 증가를 포함하는 임의의 최장 기간을 의미한다.

[0508] 일부 약물은 십이지장 또는 기타 장내 위치에서 더욱 잘 흡수될 수 있다. 특히 유용한 조절 방출 방식은, 위에서의 약물의 방출은 최소화하면서, 가장 농축된 형태로 약물을 십이지장 또는 기타 장내 위치에 전달하는 것이다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 십이지장 및 임의적으로 기타 장내 위치로의 전달을 촉진하도록 제형화된다. 약물을 십이지장 또는 기타 장내 영역에 전달하는 조절 방출은 장용성 코팅을 포함하는 조성물을 사용하여 달성할 수 있다. 장용성 코팅은 산도가 높은 환경에서 불용성이고, 종종 위 내의 pH에서 이온화되지 않고, 그대로 유지되는 다중산(polyacidic) 코팅을 포함한다. 그러나, 십이지장 또는 기타 장내 영역의 약한 산성(> pH 5.5), 중성 또는 약한 염기(pH 6.5-7.6) 조건 하에서, 코팅물이 상기 환경에 노출되는 경우, 코팅은 이온화되고 팽창되어 파괴된다. 코팅 선택은 특정 pH 또는 그 부근에서 이온화되도록 한다(예를 들어, Eudragit L-110, 이온화 임계값 pH 6.0; Eudragit S-100, 이온화 임계값 pH 7.0). 유사한 유형 또는 유사한 등급의 다른 회사의 필름 코팅 또는 중합체 생성물이 사용될 수 있음은 이해된다.

[0509] 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 코팅 전에 중합체에 가소제를 첨가함으로써 개질된 장용성 코팅을 사용하여 제형화될 수 있다. 상기 가소제는 코팅이 벗겨지거나 또는 금이 가는 현상에 대해 내성이 있도록 하고, 또한, 적용 기간 동안, 코팅의 유연성 및 심지어 확산성을 가능하게 하는 것으로서, 코팅의 유리 전이 온도가 저하되도록 하기 위해 첨가될 수 있다. 적절한 가소제는 중합체 장용성 코팅 제제로 혼입될 수 있는 폴리

에틸렌 글리콜 8000(PEG 8000), 트리에틸 시트레이트(TEC), 및 트리아세틴을 포함한다.

[0510] 본 발명의 화합물은 (이에 제한되는 것은 아니나), 활성 약물 자체의 캡슐, 과립, 비드, 미소구체 및 정제를 포함하는 다양한 투여 형태로 장용성으로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 십이지장 또는 기타 장내 환경에서 약물을 방출하도록 장용성 코팅된 캡슐 내에 캡슐화된 약물을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 양태에서, 약학적으로 허용가능한 캡슐은 경질 캡슐을 포함한다. 다른 실시형태에서, 약학적으로 허용가능한 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 다른 양태에서, 약학적으로 허용가능한 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다.

[0511] 일 실시형태에서, 본 발명의 분자는 담체, 부형제 또는 기타 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하지 않는 것으로서, 순수 과립 또는 분말 형태로 캡슐화될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 항산화제, 항진균제(예를 들어, 벤조산 및 아스코르브산 및 그의 염, 및 페놀성 화합물, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 p-히드록시벤조에이트(파라벤)), 항균 보존제, 착색제, 및 향미제와 함께 캡슐화될 수 있다. 상기 부형제는 신체 내에서 캡슐 봉해시의 약물의 분산 및 상기 캡슐-충전 거동, 안정성을 보조할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 과립 및/또는 분말은 캡슐 내에 포함되기 전에, 장용성 코팅될 수 있다. 장용성 코팅된 캡슐 내의 과립 및/또는 분말은 장내의 상이한 영역에 약물을 전달시키는 하나 또는 다수 유형의 장용성 코팅을 특징으로 할 수 있다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 또는 캡슐 내부에 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용된 코팅과 동일하거나 전혀 상이한 장용성 코팅에 의해 코팅될 수 있다.

[0512] 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 분자는 임의적으로 부형제, 예를 들어 공용매(예를 들어, PEG 300, PEG 400, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, tween 80, 에탄올), 용해도 증진제(예를 들어, 소르비톨, 텍스트로오스), 습윤제, 증점제, 완충제(예를 들어, 인산수소이나트륨), 항산화제, 항진균제, 보존제, 착색제 및 향미제와 함께, 물 또는 다양한 약학적으로 허용가능한 오일 또는 기타 분산 매질에 용액 또는 현탁액의 형태로 액체로서 캡슐화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 액체 내의 과립 및/또는 분말로서 순수 약물의 형태로 액체 충전 캡슐로 제형화될 수 있다. 관련된 실시형태에서, 액체 중에 약물을 포함하는 캡슐은 장용성 코팅될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 과립 및/또는 분말은 액체 내에 위치되기 전 및 캡슐 내에 위치한 조합물 내에 위치되기 전에 장용성 코팅될 수 있다. 상기 장용성 코팅된 과립 및/또는 분말은 장내의 상이한 영역으로 약물을 전달시키는 하나 또는 다수 유형의 장용성 코팅을 특징으로 할 수 있다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 또는 캡슐 내의 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용되는 코팅과 동일하거나 또는 전혀 상이한 장용성 코팅에 의해 코팅될 수 있다.

[0513] 다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 별도의 장용성 코팅을 적용할 필요가 없이, 위를 통과한 후의 약물 전달을 가능하게 하는 물질(예를 들어, Entericare 장용성 소프트겔)이 포함된 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 분자는 상기 개시된 바와 같은 용액 또는 현탁액으로서, 부형제의 존재 또는 부재 하에 과립 또는 분말로서 이러한 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다.

[0514] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 고체 입자는 다양한 입자 크기 및 입자 크기 분포로서, 미정질 셀룰로오스 또는 락토오스와 같은 부형제와 혼합되고, 장용성 코팅이 적용된 약물-함유 코어를 포함하는 비드로서 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 분자는 임의적으로, 완충제(예를 들어, 트리스히드록시메틸아미노메탄[TRIS] 함유 1N 염산 수용액), 및 결합제(예를 들어, Opadry Clear Coat Powder)를 포함하는 현탁액 또는 용액으로 형성될 수 있으며, 비드를 생성하기 위해, 기본 입자, 예를 들어 당 비드(예를 들어, Sugar Spheres, NF 입자)에 코팅될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 비드는 장용성 코팅될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 분자는 상기 개시된 바와 같이, 장용성 코팅된 비드로서 제형화될 수 있고, 상기 비드는 캡슐화에 의해 추가로 제형화될 수 있다. 추가적인 실시형태에서, 상이한 유형의 장용성 코팅된 비드의 조합물은 캡슐화될 수 있고, 이로써 상기 캡슐로부터 방출시, 본 발명의 화합물이 십이지장에서부터 장내의 다른 부분에 걸친 상이한 영역에서 조절된 방식으로 적용가능하게 된다. 상기 캡슐은 장용성 코팅이 결핍되거나 또는 캡슐 내의 장용성 코팅된 임의의 물질에 적용된 코팅과 동일하거나 또는 전혀 상이한 장용성 코팅에 의해 코팅될 수 있다.

[0515] 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 기타 제형 성분과 조합하여, 십이지장 또는 기타 장내 영역에 약물을 전달하는 정제 또는 당의정으로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 장용성 코팅되고, 투여되는 투여 형태를 구성하는 정제 또는 당의정으로 제형화될 수 있다. 다른 실시형태에서, 적절한 크기 및 형태의 정제 또는 당의정은 캡슐 내에 위치될 수 있다. 이러한 일 실시형태에서, 상기 캡슐은 장용성 코팅될 수 있고, 십이지장 또는 기타 장내 영역에서 캡슐로부터 방출되는, 장용성 코팅되지 않은 정제 또는 당의정을 포함할 수 있다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 상기 캡슐은 위 내에서 봉해되고, 십이지장 또는

기타 장내 영역으로 순차적으로 전달되어 장용성 코팅된 정제 또는 당의정을 방출하도록 설계될 수 있다. 또 다른 이러한 실시형태에서, 캡슐 및 그 내부에 포함된 정제 또는 당의정은 모두 장용성 코팅될 수 있으며, 이로써 캡슐로부터의 정제 또는 당의정의 방출, 및 정제 또는 당의정으로부터의 약물의 순차적인 방출 과정 동안 추가적인 조절을 제공한다. 추가적인 관련된 실시형태에서, 다양한 장용성 코팅을 특징으로 하는 정제 또는 당의정은 조합될 수 있고, 그 자체가 임의적으로 장용성 코팅될 수 있는 캡슐 내에 위치할 수 있다. 정제 및 당의정용 장용성 코팅에 유용한 물질은 이에 제한되는 것은 아니나, 캡슐에 적용하기 위한 것으로서 상기에 개시된 것들을 포함한다.

[0516]

장용성 코팅은 산성 매질에서 약물의 조기 방출을 가능하게 한다. 추가적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 장용성 코팅이 적용되기 전에, 서브코팅(subcoating)이 적용되는 방식으로 제형화될 수 있다. 상기 서브코팅은, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 4500, 8000, 메틸 셀룰로오스, 슈도(pseudo) 에틸셀룰로오스 및 아밀로펙틴과 같은 용해성 서브코팅 제제의 장내 기질에의 적용 단계를 포함할 수 있다. 다른 회사의 유사한 유형의 합성 및 반합성 중합체 생성물이 사용될 수 있다는 것은 이해된다. 장내 기질 상의 서브코팅 박층은, 약물의 조기 방출을 방지하는 것으로서, 활성 성분이 위치한 코어로 또는 캡슐 외피 상의 장용성 코팅을 통해 물이 침투되는 것을 차단한다. 상기 서브코팅은 또한, 장용성 코팅과 코어 사이의 계면에서 산성 미세환경을 완화함으로써, 염기성 환경에서 약물의 방출을 촉진할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은, 염기성 매질에서 약물의 신속한 방출을 촉진하는 것으로서, pH 5-6의 환경에서 코팅이 분해됨에 따라, 캡슐의 더욱 신속한 중합체 용해가 촉진되도록 하는 유기산을 포함하는 서브코팅에 의해 제형화된다.

[0517]

기계 장치

[0518]

본 발명의 일 양태에서, 정상적인 환기 및 정상적인 호흡 조절이 불가능한 환자의 치료 방법은, 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 발명에 유용한 조성물을 투여하는 단계 및 호흡 보조 장치를 이용하여 상기 환자를 추가로 치료하는 단계를 포함한다. 이러한 장치는, 이에 제한되는 것은 아니나, 환기 장치, CPAP 및 BiPAP 장치를 포함한다.

[0519]

기계적인 환기는 자발적 호흡을 기계적으로 보조하거나 또는 대체하는 방법이다. 기계적인 환기는 일반적으로, 기관 내 또는 기관절개 튜브가 기도에 삽입되는 과정인 외과적 기관 삽관 후에 사용된다. 이것은 일반적으로, 중증의 병증 과정 동안 단기간을 위한, ICU와 같은 급성 세팅의 경우에 사용된다. 이것은 또한, 환자가 장기간의 환기 보조를 필요로 하는 만성 병증을 가진 경우, 가정에서, 또는 요양 또는 재활 시설에서 사용될 수 있다. 기계적인 환기의 주요 형태는 환자의 기도 내에 압력을 증가시켜서, 폐로 공기를 유입시키는 양압 환기이다. 현재 덜 통상적인 것으로는, 환자의 흉부 주위에 음압 환경을 조성하여, 이에 따라 폐로 공기를 흡입시키는 음압 환기(예를 들어, "철제 호흡 보조 장치 (iron lung)")가 있다. 기계적인 환기는 종종 구명 중재법(life-saving intervention)이나, 기흉, 기도 손상, 폐포 손상 및 인공 호흡기-관련 폐렴을 포함하는 다수의 잠재적인 합병증을 수반한다. 이러한 이유로, 사용되는 기체의 압력 및 용적은 엄격히 조절되며, 가능한 경우 중단된다. 기계적인 환기의 유형은, 통상의 양압 환기, 고 진동수 환기, 비침습적 환기(비침습적 양압 환기 또는 NIPPV), 비례적 보조 환기(PAV), 적응성 서보 환기(ASV) 및 신경계 조절 환기 보조(NAVA)이다.

[0520]

비침습적 환기는 기관 삽관 튜브를 사용하지 않고, 환기를 보조하는 모든 방식을 의미한다. 비침습적 환기는 환자의 불편 및 침습적 환기와 관련된 합병증을 최소화하는데 일차적 목표를 두고 있으며, 심장 질환, 만성 폐 질환의 악화, 수면 무호흡증 및 신경근육 질환에서 자주 사용된다. 비침습적 환기는 단지 환자의 인터페이스(interface)를 의미하고, 사용되는 환기 방식은 제외되며; 방식은 자발적 또는 조절 방식을 포함할 수 있고, 압력 또는 부피 순환 방식 중 하나일 수 있다. 일부 통상적으로 사용되는 NIPPV 방식은 하기의 것을 포함한다:

[0521]

(a) 지속적 기도 양압(CPAP): 이 종류의 장치는 주로 가정에서 수면 무호흡증의 치료를 위해 환자에 의해 사용되어 왔으나, 최근에는 환기 지원 형태로서, 집중 치료 단위에서 광범위하게 사용되고 있다. CPAP 장치는 호스를 통해, 비강 베개, 코 마스크 또는 안면 마스크로 압축 공기의 흐름을 전달하고, 기관 개방을 고정(공기 압력 하에 개방 유지)하여, 방해받지 않는 호흡을 가능하게 하고, 무호흡 및 호흡 저하를 감소 및/또는 예방함으로써, 상기도 폐색(upper airway obstruction)을 중단시킨다. 머리에 마스크를 착용하기 전에, 상기 장치를 켜면, 공기의 흐름이 마스크를 통해 유입된다. 마스크를 머리에 착용한 후, 안면에 밀착되고 공기의 흐름이 중단된다. 이 시점에서, 바람직한 결과를 달성시키는 것은 공기 압력뿐이다. 이것은 간혹 수면 무호흡을 수반하는 극도로 큰 소리의 코골이를 감소시키거나 제거하는 부가적인 이점을 갖는다.

[0522]

(b) 기도 이중 양압(BIPAP): 흡기성 기도 양압(IPAP)과 낮은 호기성 기도 양압(EPAP) 사이의 압력 변화는 환자

의 노력에 의해 개시된다. 다수의 이러한 장치에서, 환자가 호흡 개시에 실패한 경우에도, IPAP 압력을 전달하는 예비율(backup rate)이 세팅될 수 있다.

[0523] (c) 마우스피스 또는 마스크를 통한 간헐적 양압 환기(IPPV).

[0524] 당업자는 통상의 실험만을 사용하여, 본 명세서에 개시된 구체적 과정, 실시형태, 특허청구범위 및 실시예에 대한 다양한 균등물을 인지 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내의 것으로 고려되며, 본 명세서에 첨부된 특허청구범위에 포함된다. 예를 들어, 당업계에 인지되어 있는 대체물 및 통상의 실험만을 사용하여, 이에 제한되는 것은 아니나, 반응 시간, 반응 크기/용적 및 실험 시약, 예를 들어 용매, 촉매, 압력, 대기 조건, 예를 들어 질소 대기 및 환원/산화제를 포함한 반응 조건의 변형이 본 출원의 범위 내에 존재한다는 것이 이해되어야 한다.

[0525] 본 명세서에서 수치 및 범위가 제공되는 경우에도, 범위 구성에 대한 기술은 단지 편의 및 간소화를 위한 것으로서, 본 발명의 범위의 불변의 제한으로 고려되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 이들 수치 및 범위에 포함되는 모든 수치 및 범위는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 또한, 수치 범위의 상한 또는 하한 뿐만 아니라, 이들 범위 내의 모든 수치가 또한 본 출원에서 고려된다.

[0526] 범위에 대한 설명은, 범위 내의 개별적인 절대값 뿐만 아니라 모든 가능한 하위 범위 및 적절한 경우, 범위 내의 절대값의 부분적 정수를 구체적으로 개시하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6의 범위에 대한 기재는, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6과 같은 범위 내의 개별 수치 뿐만 아니라, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위를 구체적으로 개시하는 것으로 고려되어야 한다. 이것은 범위의 폭과 관계없이 적용된다.

[0527] 하기 실시예는 본 발명의 양태를 추가로 개시한다. 그러나, 이들은 본 명세서에서 개시되는 본 발명의 방법 또는 설명을 제한하는 것은 아니다.

[0528] 실시예

[0529] 본 발명은 지금부터 하기 실시예를 참조로 기술된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되는 것으로서, 본 발명은 이들 실시예로 제한되지 않으며, 오히려, 본 명세서에서 제공되는 방법의 결과로서 분명한 모든 변형을 포함한다.

[0530] 재료

[0531] 달리 명시되지 않는 한, 나머지 모든 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 취득하였으며, 정제 과정 없이 사용하였다. 최종 생성물은 일반적으로, 달리 명시되지 않는 한, 산 부가염으로서 단리하였다.

[0532] **실시예 1: N^2, N^6 -디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (3) 및 그의 염산염 (4a)**(반응식 7)

[0533] 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2):

[0534] THF(55 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(2.20 g, 8.15 mmol) 용액에 THF(15 mL) 중의 *n*-프로필아민(2.68 mL, 32.60 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(50 mL)을 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하였으며, 물(30 mL)로 세척하고 P_2O_5 로 건조하여 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2) (2.49 g, 97%)를 취득하였다.

[0535] 400 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 6.92–6.85 (2H, m), 3.56 (4H, td, $J=7.3, 6.2$ Hz), 1.73 (4H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 1.02 (6H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 315, 317, 319 [$M+H$] $^+$.

[0536] 2,6-디메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (3):

[0537] 1,4-디옥산(3 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2)(316 mg, 1.00 mmol) 및 메틸아민(40% 수용액)(2.00 mL, 718 mg, 23.15 mmole)의 혼합물을 100°C에서 65시간 동안 가열하였다. 그 후, 휘발성 물질은 증발시켜 제거하였으며, 잔류물은 CH_2Cl_2 (40 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물은 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수

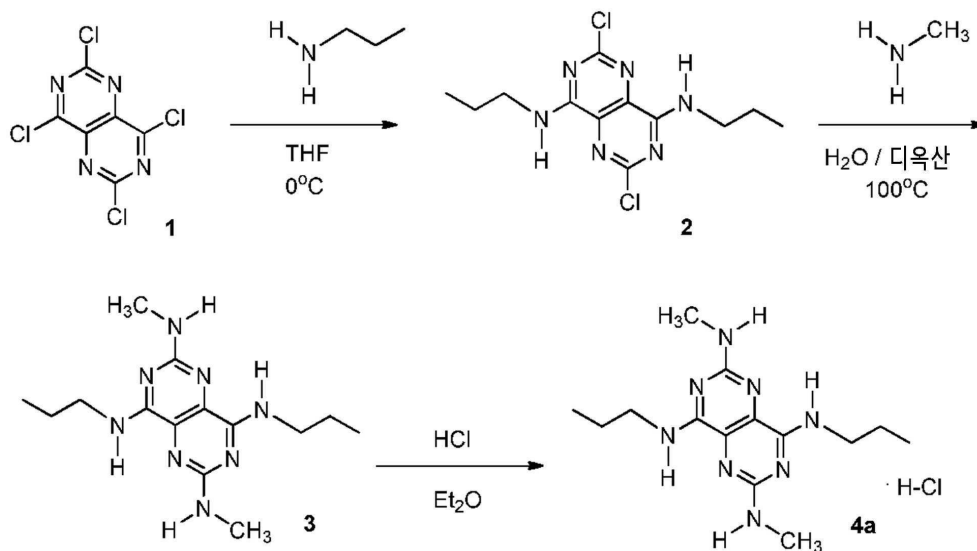
Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매는 제거하였으며, 잔류물은 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2,6-디메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (3)(220 mg, 72%y)을 수득하였다.

[0538] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.53 (2H, br s), 4.60 (2H, br s), 3.46 (4H, q, J=6.7 Hz), 2.97 (6H, d, J=4.5 Hz), 1.69 (4H, 육중선, J=7.5 Hz), 1.00 (6H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺.

[0539] 2,6-디메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민염산염 (4a):

[0540] 2M HCl/디에틸 에테르 용액(0.35 mL, 0.70 mmol)을 메탄올(15 mL) 중의 2,6-디메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민(3)(212 mg, 0.70 mmol) 현탁액에 첨가하였다. 혼합물은 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였으며, 생성 침전물을 여과하고 메탄올(3 mL)로 세척하여 2,6-디메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (4a)(230 mg, 96%y)을 수득하였다.

[0541] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 9.70-9.41 (1H, m), 7.86-7.37 (1H, m), 6.63 (1.3H, br s), 4.97-4.68 (0.7H, m), 3.77-3.38 (4H, m), 3.15-2.86 (6H, m), 1.93-1.68 (4H, m), 1.04 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺; 녹는점: 229-232℃.



[0542]

[0543] 반응식 7.

[0544] 실시예 2: N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (5) 및 그의 염산염 (6a) (반응식 8)

[0545] N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (5):

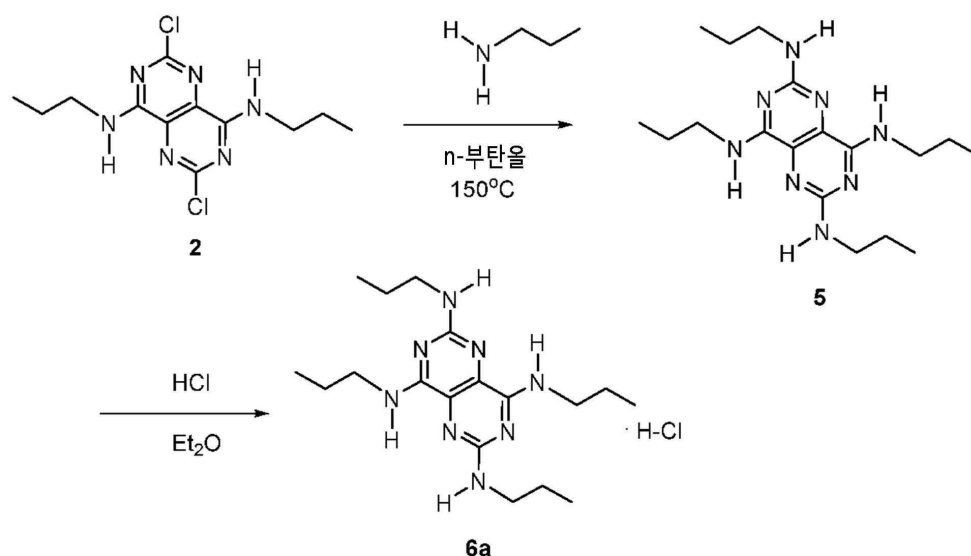
[0546] *n*-부탄올(4 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2)(338 mg, 1.07 mmol), K₂CO₃ (296 mg, 2.14 mmol) 및 *n*-프로필아민(2.20 mL)의 혼합물을 150℃에서 45시간 동안 가열하였다. 그 후, 휘발성 물질은 증발시켜 제거하였으며, 잔류물은 EtOAc(50 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 화합한 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후, 식염수 용액(50 mL)으로 세척하였으며, 최종적으로 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (5)(235 mg, 61%y)을 수득하였다.

[0547] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.47 (2H, br s), 4.61(2H, br s), 3.53-3.40, (4H, m), 3.40-3.26 (4H, m), 1.76-1.54 (8H, m), 1.00 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.99 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0548] $\text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^6, \text{N}^8$ -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**6a**):

[0549] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15/1) 중의 $\text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^6, \text{N}^8$ -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**5**) 및 2M 염산/디에틸 에테르를, 화합물 (**4a**)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, $\text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^6, \text{N}^8$ -테트라-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**6a**)을 정량적인 수율로 수득하였다.

[0550] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 9.55 (0.7H, br s), 7.75-7.36 (1.3H, m), 6.71 (1.3H, s), 4.85 (0.7H, br s), 3.72-3.21 (8H, m), 1.90-1.52 (8H, m), 1.03 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (6H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 208-211°C.



[0551]

[0552] 반응식 8.

[0553] 실시예 3: N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**7**) 및 그의 염산염 (**8a**)

[0554] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**7**):

[0555] 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (**2**) 및 *n*-부틸아민을, 화합물 (**3**)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**7**)을 85% 수율로 수득하였다.

[0556] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.46 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 3.51-3.42 (4H, m), 3.42-3.32 (4H, m), 1.69 (4H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.63-1.54 (4H, m), 1.48-1.37 (4H, m), 1.00 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.96 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0557] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**8a**):

[0558] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15/1) 중의 N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**7**) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (**4a**)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**8a**)을 정량적인 수율로 수득하였다.

[0559] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 13.95 (0.5H, s), 9.54 (0.5H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 6.69 (1.2H, s), 4.82 (0.8H, br s), 3.69-3.29 (8H, m), 1.85-1.67 (4H, m), 1.65-1.52 (4H, m), 1.41 (4H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 1.02 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.95 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 205-208°C.

[0560] 실시예 4: N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (9) 및 그의 염산염 (10a)

[0561] N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (9):

[0562] 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (2) 및 *i*-프로필아민을, 화합물 (3)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (9)를 85% 수율로 수득하였다.

[0563] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.45 (2H, br s), 4.44 (2H, br s), 4.20-4.05 (2H, m), 3.50-3.37 (4H, m), 1.68 (4H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.23 (12H, d, $J=6.5$ Hz), 1.00 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0564] N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (10a):

[0565] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(15/1)$ 중의 N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (9) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N^2, N^6 -디-*i*-프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (10a)을 81% 수율로 수득하였다.

[0566] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 13.90 (0.6H, s), 9.58 (0.4H, s), 7.71 (1H, s), 7.48-7.40 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.29-4.02 (2H, m), 3.64-3.42 (4H, m), 1.80-1.68 (4H, m), 1.28 (7.2H, d, $J=6.6$ Hz), 1.23 (4.8H, d, $J=6.6$ Hz), 1.04-0.97 (6H, m). ESI-MS (m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 158-161°C.

[0567] 실시예 5: N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (12) 및 그의 염산염 (13a) (반응식 9)

[0568] 2,6-디클로로- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (11):

[0569] THF (20 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (1) (930 mg, 3.45 mmol) 및 K_2CO_3 (477 mg, 3.45 mmol)의 혼합물에 THF (15 mL) 중의 *n*-프로필아민(283 μL , 3.45 mmol)을 -78°C에서 30분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 온도를 올린 후 프로파길아민(442 μL , 6.90 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(50 mL)을 첨가하였으며, 생성된 현탁액을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합한 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하고 식염수 용액(50 mL)로 세척하였으며, 최종적으로 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매는 제거하였으며, 잔류물은 PE/EtOAc (99:1)로부터 PE/EtOAc (9:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2,6-디클로로- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (11)(740 mg, 70%)을 수득하였다.

[0570] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.01-6.95 (1H, m), 6.95-6.87 (1H, m), 4.39 (2H, dd, $J=5.5, 2.6$ Hz), 3.56 (2H, td, $J=7.3, 6.1$ Hz), 2.33 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 1.73 (2H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 311, 313, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0571] N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (12):

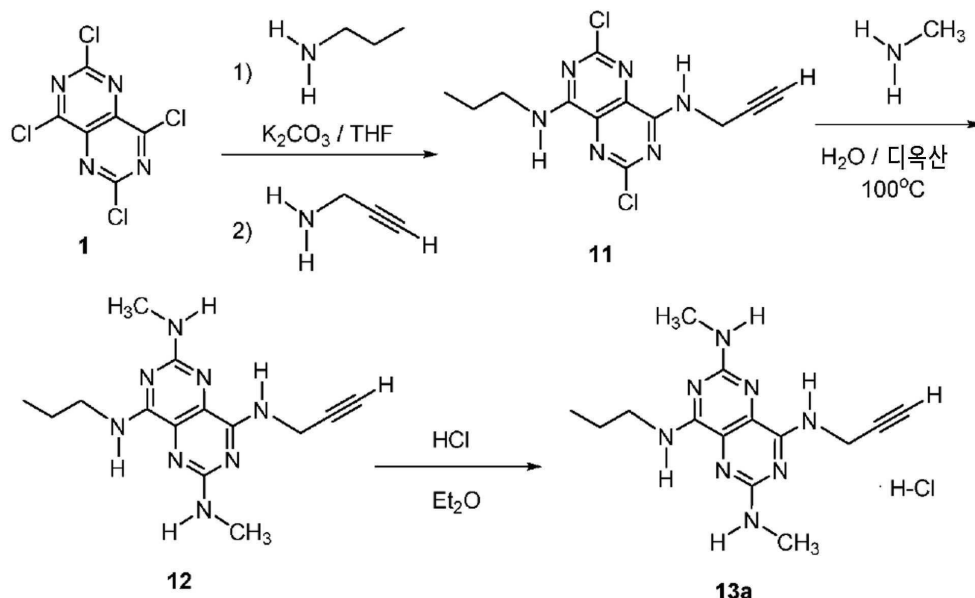
[0572] 1,4-디옥산(3 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (**11**)(312 mg, 1.00 mmol) 및 메틸아민(40% 수용액)(2.00 mL)을 100℃에서 30시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 (40 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분배하였다. 분배 후, 물 상(phase)을 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합한 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하고, 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 진공하에서 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민(**12**)(150 mg, 50%)을 수득하였다.

[0573] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.68-6.44 (2H, m), 4.65 (2H, br s), 4.32 (2H, dd, $J=5.7, 2.6$ Hz), 3.50-3.42 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.24 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 1.69 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0574] N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**13a**):

[0575] $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15/1) 중의 N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**12**) 및 2M HCl/디에틸에테르를, 화합물 (**4a**)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N^2, N^6 -디메틸- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**13a**)을 정량적인 수율로 수득하였다.

[0576] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 10.2-9.4 (1H, m), 8.3-7.4 (1H, m), 6.92-6.45 (1.6H, m), 5.18-74.73 (0.4H, m), 4.48-4.25 (2H, m), 3.70-3.50 (2H, m), 3.19-2.92 (6H, m), 2.36-2.20 (1H, m), 1.90-1.72 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점 : 210-212℃.



[0577]

[0578] 반응식 9.

[0579] 실시예 6: N^2, N^6 -비스(*N*-메톡시(*N*-메틸)아미노)- N^4 -*n*-프로필아미노- N^8 -프로프-2-이닐-아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (**14**) 및 그의 염산염 (**15a**)

[0580] N^2, N^6 -비스(메톡시(메틸)아미노)- N^4 -*n*-프로필아미노- N^8 -프로프-2-이닐아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘(**14**):

[0581] 1,4-디옥산(15 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4 -*n*-프로필- N^8 -프로프-2-이닐-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민

(11)(350 mg, 1.12 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드(3.28 g, 33.60 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(5.85 mL, 33.60 mmol)의 혼합물을 90℃에서 60시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉각하였으며, 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 첨가하였다. 생성 침전물을 여과하고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 상기 용액을 물(2 x 20mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (95:5)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁶-비스(메톡시(메틸)아미노)-N⁴-*n*-프로필아미노-N⁸-프로프-2-이닐아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 (14)(156 mg, 39% y)을 수득하였다.

[0582] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.84 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.80 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.52 (2H, dd, J=5.6, 2.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.04(3H, s), 3.71-3.64 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.48 (3H, s), 2.40 (1H, t, J=2.5 Hz), 1.87 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺.

[0583] N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴-*n*-프로필아미노-N⁸-프로프-2-이닐아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 염산염 (15a):

[0584] MeOH 중의 N²,N⁶-비스(메톡시(메틸)아미노)-N⁴-*n*-프로필아미노-N⁸-프로프-2-이닐아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 (14) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴-*n*-프로필아미노-N⁸-프로프-2-이닐아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘 염산염 (15a)을 90% 수율로 수득하였다.

[0585] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 9.63 (1H, br s), 9.29 (1H, br s), 4.31 (2H, dd, J=5.2, 2.3 Hz), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.53-3.47 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.23 (1H, t, J=2.3 Hz), 1.66 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; 녹는점: 176-177℃.

[0586] 실시예 7: N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 (16) 및 그의 염산염 (17a) (반응식 10)

[0587] N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 (16):

[0588] 1,4-디옥산(10 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2)(316 mg, 1.00 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드(975 mg, 10.00 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.74 mL, 10.00 mmol)의 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 첨가하였다. 생성 현탁액을 CH₂Cl₂(3 x 20mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 (16)(237 mg, 70%y)을 수득하였다.

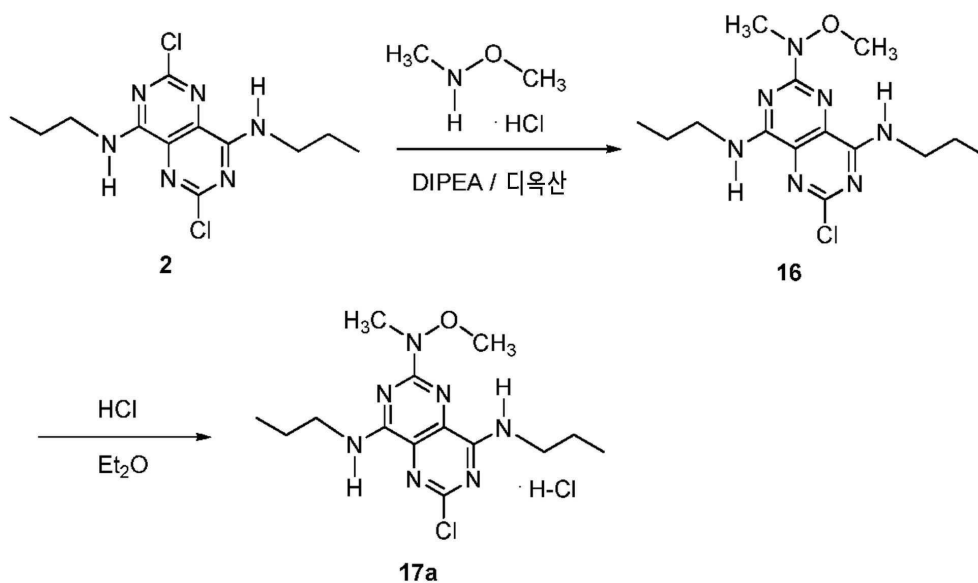
[0589] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.87-6.77(1H, m), 6.68-6.64 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.58-3.47 (4H, m), 3.36 (3H, s), 1.77-1.65 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 340, 342 [M+H]⁺.

[0590] N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 염산염 (17a):

[0591] 디에틸 에테르 중의 N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 (16) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N-(6-클로로-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-O,N-디메틸-히드록실아민 염산염 (17a)을 90% 수율로 수득하였다.

[0592] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 9.27-8.15 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.49-3.32 (7H, m), 1.70-1.54 (4H,

m), 0.95-0.84 (6H, m). ESI-MS (m/z): 340, 342 [M+H]⁺; 녹는점: 142-145°C.



[0593]

[0594]

반응식 10.

[0595]

실시예 8: N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (18) 및 그 염산염 (19a) (반응식 11)

[0596]

N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (18):

[0597]

2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (2) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 화합물 (14)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (18)을 94% 수율로 수득하였다.

[0598]

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.62 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.88 (6H, s), 3.55-3.48 (4H, m), 3.32 (6H, s), 1.71 (4H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.00 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 365 [M+H]⁺.

[0599]

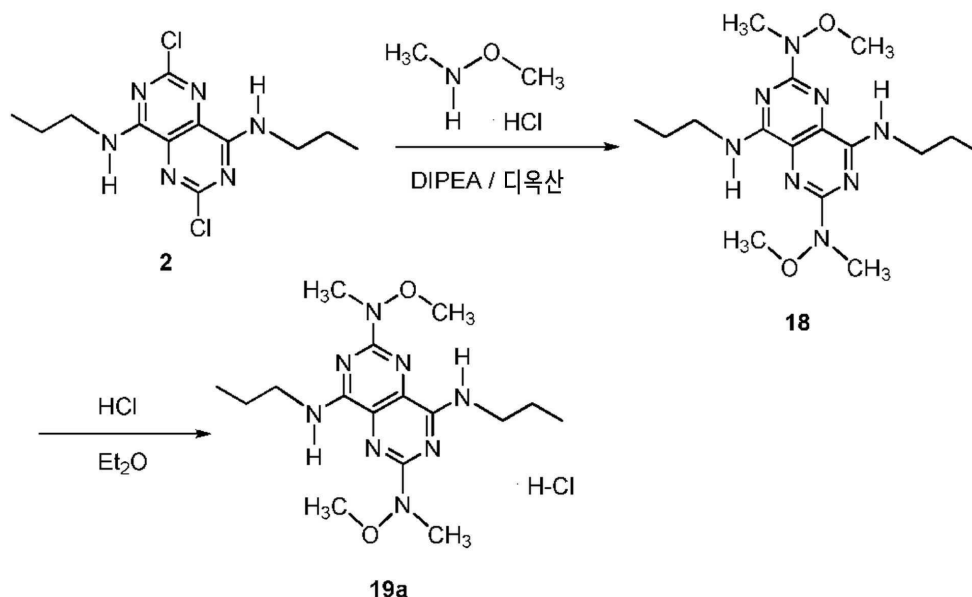
N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 염산염 (19a):

[0600]

MeOH 중의 N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 (18) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²,N⁶-비스(N-메톡시(N-메틸)아미노)-N⁴,N⁸-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘 염산염 (19a)을 94% 수율로 수득하였다.

[0601]

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 12.79 (1H, br s), 11.7-8.3 (2H, m), 3.94 (6H, s), 3.61-3.50 (4H, m), 3.42 (6H, s), 1.84-1.71 (4H, m), 1.04-0.94 (6H, m). ESI-MS (m/z): 365 [M+H]⁺.



반응식 11.

실시예 9: N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (21) 및 그의 염산염 (22a)(반응식 12)

6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20):

2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민(2)(1.00 g, 3.17 mmol) 및 2M 메틸아민/THF (8 mL)의 혼합물을 60°C에서 21시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc (30 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후 식염수 용액(50 mL)으로 세척하였으며, 최종적으로 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하여 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20) (975 mg, 99%)을 수득하였다.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.80-6.71 (1H, m), 6.52 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 4.93-4.85 (1H, m), 3.54 (2H, td, $J=7.3, 6.1$ Hz), 3.49-3.42 (2H, m), 3.00 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 1.77-1.63 (4H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 310, 312 [$M+H$] $^+$.

N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (21):

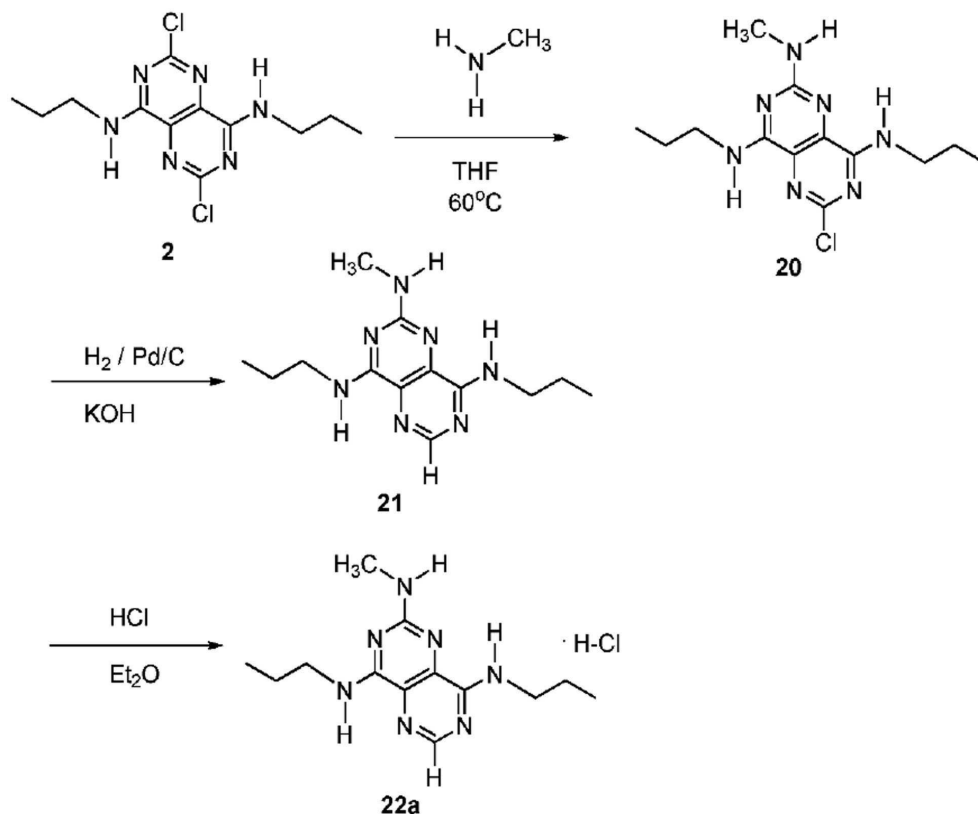
THF(20 mL) 중의 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(440 mg, 1.42 mmol), KOH (319 mg, 5.68 mmol) 및 10% Pd/C (310 mg)의 혼합물을 30 psi에서 72시간 동안 가수분해하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(80 mL)에 용해시키고 물(3 x 30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며, 최종적으로 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 진공 하에서 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (21) (360 mg, 92%)을 수득하였다.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.25 (1H, s), 6.74-6.56 (2H, m), 4.92 (1H, br s), 3.56-3.48 (4H, m), 3.00 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 1.78-1.63 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 276 [$M+H$] $^+$.

[0611] N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (22a):

[0612] 디에틸 에테르 중의 N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (21) 및 2M HCl/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (22a)를 91% 수율로 수득하였다.

[0613] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 13.8-13.0 (1H, br s), 9.78-8.83 (1H, m), 8.56 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.33 (1H, br s), 3.55-3.35 (4H, m, 물과 중첩됨), 2.99 (3H, s), 1.71-1.60 (4H, m), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 276 [M+H]⁺; 녹는점: 139-142°C.



[0614]

[0615] 반응식 12.

[0616] 실시예 10: O,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 (23) 및 그의 염산염 (24a)

[0617] O,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 (23):

[0618] 1,4-디옥산(10 mL) 중의 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(300 mg, 0.97 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드(426 mg, 4.37 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (722 μL, 4.37 mmol)의 혼합물을 90°C에서 60시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL)를 첨가하였다. 생성 현탁액을 EtOAc(3 x 20mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(20 mL)으로 세척하였으며 최종적으로 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (95:5)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, O,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 (23)(175 mg, 54%)을 수득하였다.

[0619] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.57 (2H, br s), 4.67 (1H, br s), 3.88 (3H, s), 3.54-3.43 (4H, m), 3.30

(3H, s), 2.98 (3H, d, J=5.1 Hz), 1.76-1.64 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz).
ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺.

[0620] 0,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 염산염 (24a):

[0621] 디에틸 에테르 중의 0,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 (23) 및 2M 염산/디에틸 에테르를, 화합물 (3a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, 0,N-디메틸-N-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-히드록실아민 염산염 (24a)을 90% 수율로 수득하였다.

[0622] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 13.24 (0.2H, br s), 8.26 (1.8H, br s), 6.71-6.63 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.66-3.60 (2H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.06 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.85-1.74 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺; 녹는점: 182-185°C.

[0623] **실시예 11: N⁴,N⁸-디메틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (26) 및 그의 염산염 (27a) (반응식 13)**

[0624] 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25):

[0625] THF(5 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(250 mg, 0.93 mmol) 용액에 2M 메틸아민/THF (2.10 mL, 4.2 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(10 mL)를 첨가하고 침전물을 여과하였으며 물(10 mL)로 세척한 후 P₂O₅로 건조하여, 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(230 mg, 95%)을 수득하였다.

[0626] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.90 (2H, br s), 3.16 (6H, d, J=5.0 Hz). ESI-MS (m/z): 259, 261, 263 [M+H]⁺.

[0627] N⁴,N⁸-디메틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (26):

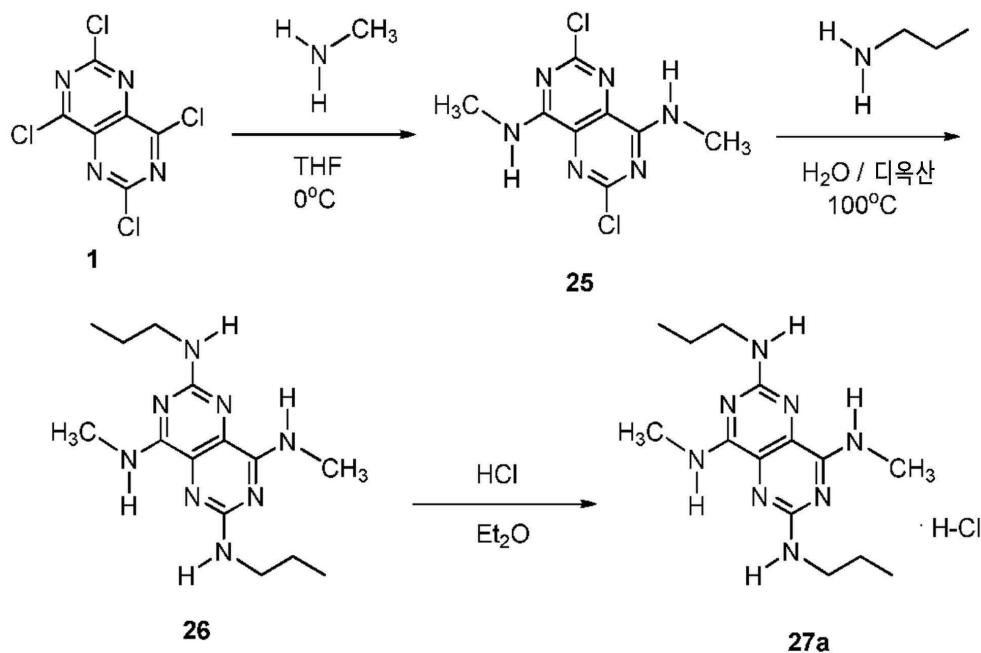
[0628] 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25) 및 *n*-프로필아민을, 화합물 3의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²,N⁶-디-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (26)을 90% 수율로 수득하였다.

[0629] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.49-6.38 (2H, m), 4.64 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.38-3.33 (4H, m), 3.06 (6H, d, J=5.2 Hz), 1.63 (4H, 육중선, J=7.3 Hz), 0.99 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺.

[0630] N⁴,N⁸-디메틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염(27a):

[0631] 디에틸 에테르/1,4-디옥산 (5/1) 중의 N²,N⁶-디-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (26) 및 2M 염산/디에틸 에테르를, 화합물 (4a)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N⁴,N⁸-디메틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (27a)을 88% 수율로 수득하였다.

[0632] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.00 (0.3H, s), 9.65 (0.7H, s), 7.70 (1H, s), 7.44 (1H, s), 6.65 (1.3H, s), 4.89 (0.7H, s), 3.50-3.43 (3H, m), 3.39-3.30 (1H, m), 3.21-3.20 (4H, m), 3.08-3.03 (2H, m), 1.71-1.59 (4H, m), 0.99 (6H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺; 녹는점: 237-240°C.



반응식 13.

실시예 12: N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (28) 및 그의 염산염 (29a) (반응식 14)

6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (20a):

디에틸 에테르(10 mL) 중의 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(160 mg, 0.52 mmol) 용액에 2M HCl / 디에틸에테르(260 μ L, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였으며 생성 침전물을 여과하고 디에틸 에테르(3 mL)로 세척한 후 건조하여, 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (20a)(160 mg, 89%)을 수득하였다.

400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): δ 9.44 (1H, br s) 8.96 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 3.78-3.12 (4H, m, 물과 중첩됨), 2.97 (3H, s), 1.71-1.56 (4H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 310, 312 [$M+H$] $^+$; 녹는점: 209-212°C.

N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (28):

1,4-디옥산(2.5 mL) 중의 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(310 mg, 1.00 mmol) 및 디메틸아민(40% 수용액, 2.25 mL)의 혼합물을 105°C에서 16시간 동안 밀폐된 바이알(vial) 내에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (35 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 CH_2Cl_2 (2 x 35 mL)로 추출하였으며, 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척한 후 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (95:5)로부터 PE/EtOAc (85:15)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (28)(280 mg, 88%)을 수득하였다.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.61-6.40 (2H, m), 4.57 (1H, br s), 3.54-3.43 (4H, m), 3.15 (6H, s), 2.97 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 1.76-1.65 (4H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 319 [$M+H$] $^+$.

- [0642] N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (29a):
- [0643] 메탄올(20 mL) 중의 N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (28)(264 mg, 0.83 mmol) 용액에 2M HCl/디에틸에테르 용액(0.41 mL, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 감압하에서 휘발성 물질을 제거하여, N^2, N^2, N^6 -트리메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (29a)(292 mg, ~100%)을 수득하였다.
- [0644] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 14.08 (1H, br s), 12.41 (0.3H, s), 8.4-7.2 (1.7H, br s), 6.59 (1H, s), 3.65-3.59 (2H, m), 3.56-3.48 (2H, m), 3.22 (6H, s), 3.04 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 1.84-1.73 (4H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 241-243℃.
- [0645] **실시예 13: N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (30) 및 그의 염산염 (31a) (반응식 14)**
- [0646] N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (30):
- [0647] 1,4-디옥산(2.5 mL) 중의 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(300 mg, 0.97 mmol) 및 디에틸아민(500 μL)의 혼합물을 120℃에서 48시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 부가적인 분할의 디에틸아민(500 μL)을 첨가하고 120℃에서 연속하여 48시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (35 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였으며, 화합된 유기 추출물은 물(40 mL)로 세척한 후 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (95:5)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (30)(130 mg, 39%)을 수득하였다.
- [0648] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.52 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 4.53 (1H, br s), 3.67-3.57 (4H, m), 3.52-3.42 (4H, m), 2.97 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 1.75-1.63 (4H, m), 1.19 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0649] N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (31a):
- [0650] 화합물 20a의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (30)(110 mg, 0.32 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하여, N^2, N^2 -디에틸- N^6 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (31a)(110 mg, 89%)을 수득하였다.
- [0651] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 13.91 (1H, s), 7.56 (1H, br s), 7.51-7.43 (1H, m), 6.62-6.50 (1H, m), 3.65-3.54 (6H, m), 3.53-3.45 (2H, m), 3.04 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 1.83-1.68 (4H, m), 1.18 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.1$ Hz). ESI-MS (m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 202-204℃.
- [0652] **실시예 14: 2-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올 (32) 및 그의 염산염 (33a) (반응식 14)**
- [0653] 화합물 40의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여 6-클로로- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(257 mg, 0.83 mmol) 및 2-아미노에탄올을 반응시켜, 2-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올 (32)(200 mg, 72%)을 수득하였다.
- [0654] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.64 (1H, br s), 6.28 (1H, br s), 5.08 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 4.86-4.37 (2H, m), 3.85-3.80 (2H, m), 3.60-3.53 (2H, m), 3.49-3.41 (4H, m), 2.96 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 1.75-1.62

(4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺.

[0655] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중의 2-(6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일-아미노)-에탄올 (32)(190 mg, 0.57 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(210 mg, ~100%y).

[0656] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 15.1-13.7 (1H, m), 8.00-7.31 (1.5H, m), 6.95 (0.5H, br s), 6.64 (1H, br s), 5.5-4.7 (1H, m), 3.86-3.81 (2H, m), 3.70-3.45 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.0-2.5 (1H, br s), 1.83-1.71 (4H, m), 1.03 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺; 녹는점: 194-196°C.

[0657] 실시예 15: N²-(2-메톡시에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (34) 및 그의 염산염 (35a) (반응식 14)

[0658] N²-(2-메톡시-에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (34)은, 화합물 (9)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, *n*-부탄올 중의 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민(20)(300 mg, 0.97 mmol) 및 2-메톡시-에틸아민으로부터 제조하였다(215 mg, 64%y).

[0659] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.61-6.40 (2H, m), 4.93 (1H, s), 4.59 (1H, br s), 3.63-3.53 (4H, m), 3.50-3.41 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.97 (3H, d, J=5.2 Hz), 1.74-1.63 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺.

[0660] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중의 N²-(2-메톡시-에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (34)(200 mg, 0.57 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(178 mg, 81%y).

[0661] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 9.3-8.0 (1H, m), 6.94 (2H, br s), 6.2-4.5 (2H, br s), 3.60-3.54 (2H, m), 3.51-3.41 (6H, m), 3.27 (3H, s), 2.92 (3H, s), 1.70-1.59 (4H, m), 0.93 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺; 녹는점: 214-216°C.

[0662] 실시예 16: N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (36) 및 그의 염산염 (37a) (반응식 14)

[0663] N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (36)은, 화합물 (40)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(249 mg, 0.80 mmol) 및 2-이소프로필-에틸아민으로부터 제조하였다(165 mg 55%y).

[0664] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.55-6.42 (2H, m), 4.97-4.89 (1H, m), 4.60 (1H, br s), 3.66-3.54 (5H, m), 3.50-3.40 (4H, m), 2.96 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.74-1.63 (4H, m), 1.18 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 377 [M+H]⁺.

[0665] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중의 N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (36)(140 mg, 0.37 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(152 mg, ~100%y).

[0666] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 15.4-13.8 (1H, m), 10.1-9.2 (0.5H, m), 8.11-7.35 (1.5H, m), 7.01-6.56 (1H, m), 5.37-4.65 (1H, m), 3.70-3.42 (9H, m), 3.03 (3H, s), 1.85-1.70 (4H, m), 1.18 (6H, d, J=6.2 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 377 [M+H]⁺; 녹는점: 154-156°C.

[0667] 실시예 17: N⁸-메틸-N⁴,N⁶-디-*n*-프로필-N²-(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라

아민 (38) 및 그의 염산염 (39a) (반응식 14)

- [0668] N^8 -메틸- N^4,N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (38):
- [0669] *n*-부탄올(1.5 mL) 중의 6-클로로- N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(300 mg, 0.97 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로필아민 히드로클로라이드(435 mg, 2.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(503 μ L, 2.91 mmol)을 140℃에서 24시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(5 mL)을 첨가하고, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척한 후 식염수 용액(10 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (5:1)로부터 PE/EtOAc (3:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^8 -메틸- N^4,N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (38)(300 mg, 80%y)을 수득하였다.
- [0670] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.58 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 4.79 (1H, s), 4.63 (1H, br s), 3.66 (2H, dt, J=7.4, 6.4 Hz), 3.49-3.43 (4H, m), 2.98 (3H, d, J=5.2 Hz), 2.55-2.43 (2H, m), 1.70 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.69 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.01 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 387 [M+H]⁺.
- [0671] N^8 -메틸- N^4,N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (39a):
- [0672] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸에테르/에탄올(15/1) 중에서 N^8 -메틸- N^4,N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (38)(290 mg, 0.75 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하여, N^8 -메틸- N^4,N^6 -디-*n*-프로필- N^2 -(3,3,3-트리플루오로프로필)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (39a)(293 mg, 92%y)을 수득하였다.
- [0673] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 9.75 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 6.87 (1H, br s), 6.62 (1H, s), 3.79 (2H, dt, J=7.4, 6.7 Hz), 3.68-3.59 (4H, m), 3.08 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.54-2.41 (2H, m), 1.89-1.78 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 387 [M+H]⁺; 녹는점: 259-260℃.
- [0674] **실시예 18: N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (40) 및 그의 염산염 (41a) (반응식 14)**
- [0675] N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (40):
- [0676] 6-클로로- N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(250 mg, 0.81 mmol) 및 모르폴린(2.0 mL)의 혼합물을 105℃에서 16시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(15 mL)을 첨가하고, 생성 현탁액을 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(2 x 15 mL)로 세척한 후 식염수 용액(20 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (40)(265 mg, 91%y)을 수득하였다.
- [0677] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.65-6.37 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 3.83-3.67 (8H, m), 3.54-3.40 (4H, m), 2.97 (3H, s), 1.76-1.63 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺.
- [0678] N^2 -메틸- N^4,N^8 -디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (41a):

- [0679] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(모르폴린-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (40)(250 mg, 0.69 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(226 mg, 82%).
- [0680] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.07 (1H, br s), 7.72 (1H, s), 7.48-7.39 (1H, m), 6.66-6.54 (1H, m), 3.82-3.71 (8H, m), 3.61 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.53-3.45 (2H, m), 3.05 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.82-1.70 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; 녹는점: 240-242°C.
- [0681] **실시예 19: N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (42) 및 그의 염산염 (43a)** (반응식 14)
- [0682] N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민은 화합물 (40)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(250 mg, 0.81 mmol) 및 피페리딘으로부터 제조하였다(240 mg, 83%).
- [0683] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.49 (2H, br s), 4.59 (1H, br s), 3.83-3.65 (4H, m), 3.59-3.38 (4H, m), 2.96 (3H, s), 1.75-1.64 (4H, m), 1.64-1.54 (6H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 359 [M+H]⁺.
- [0684] 메탄올 중에서 N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (42)(220 mg, 0.61 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하고 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여 반응시켰다(242 mg, ~100%).
- [0685] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.8-13.8 (1.2H, m), 12.51 (0.8H, br s), 6.65-6.54 (1H, m), 4.06-3.72 (4H, m), 3.66-3.58 (2H, m), 3.57-3.48 (2H, m), 3.05 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.80 (4H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.73-1.62 (6H, m), 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 359 [M+H]⁺; 녹는점: 220-222°C.
- [0686] **실시예 20: N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (44) 및 그의 이염산염 (45a)** (반응식 14)
- [0687] 화합물 (40)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민(20)(160 mg, 0.52 mmol)과 피롤리딘을 반응시켰다(135 mg, 76%).
- [0688] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.76-6.32 (2H, m), 4.58 (1H, br s), 3.74- 3.34 (8H, m), 2.97 (3H, s), 1.98-1.90 (4H, m), 1.76-1.64 (4H, m), 1.00 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 345 [M+H]⁺.
- [0689] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-피롤리딘-1-일-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (44)(125 mg, 0.36 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(76 mg, 50%).
- [0690] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.66 (1H, s), 12.34 (1H, s), 11.72 (1H, br s), 9.39 (1H, br s), 6.69-6.58 (1H, m), 4.26-3.95 (2H, m), 3.83-3.51 (6H, m), 3.06 (3H, d, J=4.7 Hz), 2.21-1.92 (4H, m), 1.91-1.75 (4H, m), 1.07-0.99 (6H, m). ESI-MS (m/z): 345 [M+H]⁺; 녹는점: 243-245°C.
- [0691] **실시예 21: N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (46) 및 그의 염산염 (47a)** (반응식 14)
- [0692] 화합물 (40)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미

단-2,4,8-트리아민 (20)(260 mg, 0.84 mmol)과 4-메톡시피페리딘을 반응시켜, N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (46)(270 mg, 83%)을 수득하였다.

[0693] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.49 (2H, s), 4.62 (1H, br s), 4.42-4.30 (2H, m), 3.54-3.35 (5H, m), 3.39 (3H, s), 3.29-3.17 (2H, m), 2.98 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.01-1.91 (2H, m), 1.76-1.63 (4H, m), 1.62-1.50 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 389 [M+H]⁺.

[0694] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (46)(240 mg, 0.62 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(262 mg, ~100%).

[0695] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.99 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 6.63-6.56 (1H, m), 4.28-4.16 (2H, m), 3.64-3.57 (2H, m), 3.53-3.32 (5H, m), 3.39 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.98-1.89 (2H, m), 1.82-1.70 (4H, m), 1.64-1.52 (2H, m), 1.05-0.98 (6H, m). ESI-MS (m/z): 389 [M+H]⁺; 녹는점: 221-223°C.

[0696] 실시예 22: N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (48) 및 그의 염산염 (49a) (반응식 14)

[0697] N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (48):

[0698] *n*-부탄올(2.0 mL) 중의 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민(20)(250 mg, 0.81 mmol) 및 3-클로로-2-메틸-벤질아민(315 mg, 2.02 mmol)의 혼합물을 145°C에서 23시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 CH₂Cl₂(3 x 15mL)로 추출하였다. 상기 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (48)(200 mg, 58%)을 수득하였다.

[0699] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 7.33-7.24 (2H, m), 7.07 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 6.60-6.48 (1H, m), 6.47-6.34 (1H, m), 4.87-4.74 (1H, m), 4.65-4.54 (1H, m), 4.59 (2H, d, J=5.7 Hz), 3.49-3.39 (4H, m), 2.97 (3H, d, J=5.1 Hz), 2.43 (3H, s), 1.67 (2H, 육중선, J=7.3 Hz), 1.66 (2H, 육중선, J=7.3 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 429, 431 [M+H]⁺.

[0700] N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (49a):

[0701] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (30)(140 mg, 0.33 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하여, N²-(3-클로로-2-메틸-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (49a)(140 mg, 91%)을 수득하였다.

[0702] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 15.5-14.8 (0.4H, m), 14.39-13.95 (0.6H, m), 9.8-9.4 (0.4H, m), 7.86-7.36 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.23-7.17 (1H, m), 7.2-7.0 (0.6H, m), 7.09 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 6.72-6.49 (1H, m), 5.16-4.79 (1H, m), 4.77-4.47 (2H, m), 3.70-3.37 (4H, m), 3.13-2.89 (3H, m), 2.42 (3H, s), 1.89-1.61 (4H, m), 1.08-0.94 (6H, m). ESI-MS (m/z): 429, 431 [M+H]⁺; 녹는점: 193-196°C.

[0703] 실시예 23: N²-(3,4-디클로로벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민

(50) 및 그의 염산염 (51a) (반응식 14)

[0704] DMSO 중에서 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(250 mg, 0.81 mmol)과 3,4-디클로로벤질아민을, 화합물 (48)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²-(3,4-디클로로-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (50)(260 mg, 71%)을 수득하였다.

[0705] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.38 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.67 (1H, s), 4.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.46-3.40 (4H, m), 2.96 (3H, d, J=5.1 Hz), 1.71-1.61 (4H, m), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 449, 451, 453 [M+H]⁺.

[0706] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N²-(3,4-디클로로벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (50)(240 mg, 0.53 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다. 생성물을 에탄올로 결정화하여 N²-(3,4-디클로로-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (51a)(200 mg, 78%)을 수득하였다.

[0707] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 13.5-12.3 (1H, m), 8.87 (1H, br s), 8.5-7.9 (1H, br s), 7.9-6.6 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.57 (2H, s), 3.62-3.36 (4H, m, 물과 중첩됨), 2.96 (3H, s), 1.75-1.41 (4H, m), 1.00-0.75 (6H, m). ESI-MS (m/z): 449, 451, 453 [M+H]⁺; 녹는점: 176-179°C.

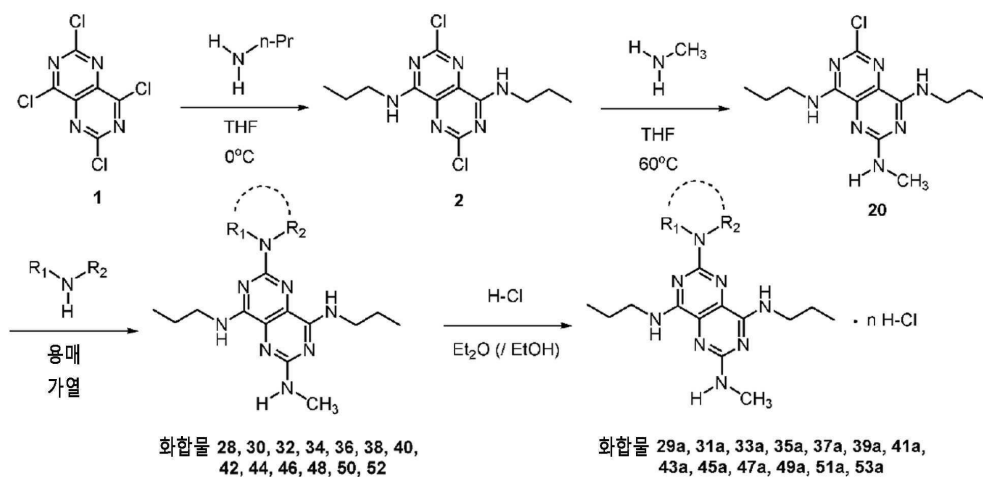
[0708] 실시예 24: N²-(4-플루오로벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (52) 및 그의 염산염 (53a) (반응식 14)

[0709] *n*-부탄올 중에서 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민(20)(360 mg, 1.16 mmol) 및 4-플루오로벤질아민을, 화합물 (48)의 제조를 위해 기술한 과정으로 반응시켜, N²-(4-플루오로-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (52)(169 mg, 37%)을 수득하였다.

[0710] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.39-7.30 (2H, m), 7.06-6.93 (2H, m), 6.56 (1H, br s), 6.43 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 4.72-4.48 (3H, m), 3.50-3.37 (4H, m), 2.97 (3H, d, J=5.2 Hz), 1.67 (4H, 육중선, J=7.5 Hz), 0.98 (6H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 399 [M+H]⁺.

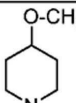
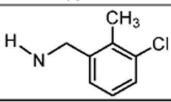
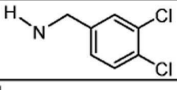
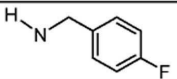
[0711] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 N²-(4-플루오로-벤질)-N⁶-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (52)(160 mg, 0.40 mmol)과 2M HCl/디에틸에테르를 반응시켰다(145 mg, 83%).

[0712] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 15.32-14.86 (1.5H, m), 9.79-9.43 (1.5H, m), 7.35-7.21 (2H, m), 7.13 (1H, br s), 7.07-6.98 (2H, m), 6.61 (1H, s), 4.62 (2H, s), 3.69-3.49 (4H, m), 3.07 (3H, s), 1.89-1.69 (4H, m), 1.09-0.96 (6H, m). ESI-MS (m/z): 399 [M+H]⁺; 녹는점: 187-189°C.



반응식 14.

[표 1] 2-치환된 N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-N⁶-메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 및 상응하는 염산염.

화합물 #	R ₁ -N-R ₂ / H-Cl
28 / 29a	CH ₃ -N-CH ₃
30 / 31a	CH ₃ -CH ₂ -N-CH ₂ -CH ₃
32 / 33a	H-N-CH ₂ -CH ₃ -OH
34 / 35a	H-N-CH ₂ -CH ₃ -O-CH ₃
36 / 37a	H-N-CH ₂ -CH ₃ -O-CH(CH ₃) ₂
38 / 39a	H-N-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃
40 / 41a	
42 / 43 a	
44 / 45a	
46 / 47a	
48 / 49a	
50 / 51a	
52 / 53a	

실시예 25: N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (55) 및 그의 염산염 (56a) (반응식 15)

2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25):

THF(5 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(250 mg, 0.93 mmol) 용액에 2M 메틸아민

/THF(2.10 mL, 4.2 mmol) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(10 mL)를 첨가하고 생성 침전물을 여과하였으며 물(10 mL)로 세척한 후 최종적으로 P₂O₅로 건조하여, 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민(25)(230 mg, 95%)을 수득하였다.

[0720] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.90 (2H, br s), 3.16 (6H, d, J=5.0 Hz). ESI-MS (m/z): 259, 261, 263 [M+H]⁺.

[0721] 6-클로로-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54):

[0722] *n*-부탄올(5 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민(25)(325 mg, 3.17 mmol) 및 *n*-프로필아민(206 μL, 2.5 mmol)의 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc(20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리한 후 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 최종적으로 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (5:1)을 용출액으로 사용하여 실리카겔 패드를 통과시켜 여과하여, 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(320 mg, 91%)을 수득하였다.

[0723] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.72 (1H, br s), 6.49 (1H, br s), 4.97 (1H, t, J=5.4 Hz), 3.42-3.35 (2H, m), 3.14 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.04 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.69-1.59 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 282, 284 [M+H]⁺.

[0724] N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (55):

[0725] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(300 mg, 1.06 mmol) 및 디메틸아민(40% 수용액, 5.0 mL)의 혼합물을 135℃에서 36시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂(35 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리한 후 CH₂Cl₂ (2 x 35 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물은 물(40 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (99:1)로부터 PE/EtOAc (1:99)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (55)(245 mg, 80%)을 수득하였다.

[0726] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.48 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.64 (1H, s), 3.39-3.32 (2H, m), 3.16 (6H, s), 3.08 (3H, d, J=5.3 Hz), 3.06 (3H, d, J=5.3 Hz), 1.63 (2H, sextet, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 291 [M+H]⁺.

[0727] N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (56a):

[0728] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/에탄올(1/2) 중에서 N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (55)(240 mg, 0.83 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(216 mg, 80%).

[0729] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.87 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.46 (1H, s), 6.64 (1H, s), 3.49-3.42 (2H, m), 3.20 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.15 (6H, s), 3.08 (3H, d, J=4.6 Hz), 1.66 (2H, sextet, J=7.2 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.2 Hz). ESI-MS (m/z): 291 [M+H]⁺; 녹는점: 285℃(dec.).

[0730] 실시예 26: N²,N²-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (57) 및 염산염 (58a) (반응식 15)

- [0731] 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(225 mg, 0.80 mmol) 및 디알릴아민(2.0 mL)의 혼합물을 120℃에서 144시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(15 mL)을 첨가하고, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(2 x 15 mL)로 세척한 후 식염수 용액(20 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (10:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²,N²-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (57)(170 mg, 62%)을 수득하였다.
- [0732] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.50-6.30 (2H, m), 5.90 (2H, ddt, J=17.2, 10.2, 5.8 Hz), 5.16 (2H, ddt, J=17.2, 1.6, 1.6 Hz), 5.11 (2H, ddt, J=10.2, 1.6, 1.6 Hz), 4.62 (1H, br s), 4.26-4.22 (4H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.07 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.06 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.68-1.57 (2H, m) 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 343 [M+H]⁺.
- [0733] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N²,N²-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (57)(150 mg 0.44 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다 (130 mg, 78%).
- [0734] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.91 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.65 (1H, t, J=5.3 Hz), 5.92-5.78 (2H, m), 5.18-5.14 (2H, m), 5.14-5.11 (2H, m), 4.20 (4H, d, J=5.6 Hz), 3.47 (2H, q, J=6.7 Hz), 3.19 (3H, d, J=5.3 Hz), 3.07 (3H, d, J=4.6 Hz), 1.71-1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 343 [M+H]⁺; 녹는점: 199-201℃.
- [0735] 실시예 27: 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올 (59) 및 그의 염산염 (60a) (반응식 15)
- [0736] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(300 mg, 1.06 mmol) 및 (2-히드록시에틸)-메틸아민(510 μL, 6.36 mmol)의 혼합물을 115℃에서 48시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 15mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척한 후 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (5:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올 (59)(300 mg, 88%)를 수득하였다.
- [0737] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.52 (1H, br s), 6.30 (1H, br s), 5.15-4.82 (1H, br s), 4.66 (1H, s), 3.95-3.84 (2H, m), 3.81-3.70 (2H, m), 3.44-3.30 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.08 (6H, s), 1.69-1.57 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺.
- [0738] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에탄올 (59)(300 mg, 0.94 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(270 mg, 81%).
- [0739] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.83 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.44 (1H, s), 6.72-6.60 (1H, m), 3.92-3.85 (2H, m), 3.84-3.77 (2H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.26 (1H, s), 3.22-3.17 (6H, m), 3.06 (3H, d, J=4.7 Hz), 1.71-1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺; 녹는점: 246-248℃.
- [0740] 실시예 28: N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (61) 및 그의 염산염 (62a) (반응식 15)
- [0741] 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(300 mg, 1.06 mmol)과 2-이

소프로폭시-에틸아민을, 화합물 (59)의 제조를 위해 기술한 과정에 따라 144시간 동안 가열하여, N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (61)(210 mg, 57%)을 수득하였다.

[0742] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.43 (2H, br s), 5.01-4.91 (1H, m), 4.64 (1H, s), 3.67-3.54 (5H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.07 (3H, d, J=4.5 Hz), 3.05 (3H, d, J=4.5 Hz), 1.68-1.58 (2H, m), 1.18 (6H, d, J=6.1 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺.

[0743] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N²-(2-이소프로폭시-에틸)-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (61)(190 mg, 0.55 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(190 mg, 89%).

[0744] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.5-7.2 (2H, m), 7.0-6.3 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 3.61-3.56 (4H, m), 3.62 (1H, septet, J=6.1 Hz), 3.50-3.37 (2H, m), 3.25-3.04 (6H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.19 (6H, d, J=6.1 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺; 녹는점: 150-152°C.

[0745] 실시예 29: 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민 (63) 및 그의 염산염 (64a) (반응식 15)

[0746] 화합물 (60)의 제조를 위해 기술한 과정에 따라, 6-클로로-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(300 mg, 1.06 mmol)을 N,N,N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민과 78시간 동안 가열하여 반응시켜, 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민 (63)(310 mg, 84%)을 수득하였다.

[0747] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.60 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, s), 3.82-3.76 (2H, m), 3.39-3.32 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.07 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.06 (3H, d, J=5.0 Hz), 2.56-2.54 (2H, m), 2.34 (6H, s), 1.68-1.58 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 348 [M+H]⁺.

[0748] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/에탄올(1/1) 중에서 2-[N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸]아미노-N⁴,N⁸-디메틸-N⁶-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,6,8-트리아민 (63)(292 mg, 0.84mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(322 mg, ~100%).

[0749] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.3-7.6 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 5.75 (1H, s), 4.06-3.97 (2H, m), 3.45-3.38 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.14 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.07 (3H, d, J=4.9 Hz), 2.95-2.86 (2H, m), 2.60 (6H, s), 1.69-1.59 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 348 [M+H]⁺.

[0750] 실시예 30: 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 (65) 및 그의 염산염 (66a) (반응식 15)

[0751] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 (65):

[0752] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(275 mg, 0.98 mmol) 및 2-(2-히드록시에틸아미노)-에탄올(385 μL, 3.88 mmol)의 혼합물을 135°C에서 100시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂(35 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액 (30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하였으며 CH₂Cl₂(2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척하고 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (99:1)로부터 PE/EtOAc (1:99)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 (65)(217 mg,

63%)을 수득하였다.

[0753] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.71-6.64 (1H, m), 6.12-6.06 (1H, m), 5.03- 4.86 (2H, m), 4.75-4.66 (1H, m), 3.92-3.87 (4H, m), 3.82-3.76 (4H, m), 3.38-3.31 (2H, m), 3.07 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.05 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 1.62 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0754] 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 염산염 (66a):

[0755] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/에탄올(1/1) 중에서 2-[(4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 (65)(206 mg, 0.59 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(215 mg, 95%).

[0756] 400 MHz ^1H NMR (D_2O , ppm): δ 3.85-3.79 (4H, m), 3.76-3.71 (4H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 3.08 (3H, s), 2.99 (3H, s), 1.65 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 220-222°C.

[0757] **실시예 31: N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (67) 및 그의 염산염 (68a) (반응식 15)**

[0758] 화합물 (60)의 제조를 위해 기술한 과정에 따라, 6-클로로- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(275 mg, 0.97 mmol)을 비스-(2-메톡시에틸)-아민과 78시간 동안 가열하여 반응시켜, N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (67) (220 mg, 60%)을 수득하였다.

[0759] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.46-6.31 (2H, m), 4.69-4.57(1H, m), 3.86-3.80 (4H, m), 3.62 (4H, t, $J=6.3$ Hz), 3.39-3.32 (2H, m), 3.38 (6H, s), 3.09-3.03 (6H, m), 1.63 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0760] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N^2, N^2 -비스-(2-메톡시에틸)- N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (67)(205 mg, 0.65 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(210 mg, 94%).

[0761] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.66-6.60 (1H, m), 3.91-3.82 (4H, m), 3.59 (4H, t, $J=6.0$ Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.35 (6H, s), 3.19 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=4.7$ Hz), 1.66 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J=7.4$). ESI-MS (m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 196-198°C.

[0762] **실시예 32: 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (70) 및 그의 염산염 (71a) (반응식 15)**

[0763] 6-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데스-8-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (69):

[0764] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(230 mg, 0.82 mmol) 및 4-피페리돈 에틸렌 케탈(314 μL , 2.45 mmol)의 혼합물을 120°C에서 24시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 포화 NaHCO_3 용액(20 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (3:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데스-8-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (69)(309 mg, 97%)을 수득하였다.

[0765] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.50-6.35 (2H, m), 4.66 (1H, br s), 4.00 (4H, s), 3.93-3.89 (4H, m), 3.36 (2H, td, $J=7.2$, 6.1 Hz), 3.07 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.06 (3H, d, $J=5.3$ Hz), 1.77-1.72 (4H, m), 1.67-1.57 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0766] 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (70):

[0767] THF (5 mL) 중의 6-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데스-8-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (69) (300 mg, 0.77 mmol) 및 4N HCl (6 mL)의 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO_3 용액을 첨가하여 상기 용액의 pH를 9로 조정하였다. 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CHCl_3 로부터 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (9:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (70) (213 mg, 80%)을 수득하였다.

[0768] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.49 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.15-4.08 (4H, m), 3.41-3.33 (2H, m), 3.10 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.08 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 2.49 (4H, t, $J=6.1$ Hz), 1.64 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0769] 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (71a):

[0770] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 6-(4-옥소-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (70) (213 mg, 0.62 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(210 mg, 89%).

[0771] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 14.08 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.75-6.62 (1H, m), 4.15-4.07 (4H, m), 3.53-3.42 (2H, m), 3.22 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.09 (3H, d, $J=4.5$ Hz), 2.51 (4H, t, $J=6.1$ Hz), 1.67 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 267°C (dec.).

[0772] 실시예 33: N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (72) 및 그의 염산염 (73a) (반응식 15)

[0773] 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54) (221 mg, 0.78 mmol)을, 화합물 (69)의 제조를 위해 기술한 과정에 따라 3-트리플루오로메틸-피페리딘(311 μL , 2.34 mmol)로 처리하여, N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (72) (285 mg, 91%)을 수득하였다.

[0774] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.52-6.32 (2H, m), 5.02-4.94 (1H, m), 4.82-4.74 (1H, m), 4.67 (1H, br s), 3.41-3.31 (2H, m), 3.08 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.84-2.71 (2H, m), 2.39-2.24 (1H, m), 2.13-2.01 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m), 1.70-1.47 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0775] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N^2 -(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)- N^4, N^8 -디메틸-6-*n*-프로필아미노-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (72) (283 mg, 0.71 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(215 mg, 70%).

[0776] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 14.21 (1H, s), 13.2-12.6 (0.5H, br s), 8.6-8.0 (1.5H, br s), 6.73-6.55

(1H, m), 4.91-4.83 (1H, m), 4.83-4.71 (1H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.20 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.11 (3H, d, J=4.6 Hz), 3.08-2.92 (2H, m), 2.38-2.22 (1H, m), 2.15-2.04 (1H, m), 1.94-1.83 (1H, m), 1.73-1.47 (4H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 399 [M+H]⁺; 녹는점: 270°C (dec.).

[0777] 실시예 34: N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (74) 및 그의 염산염 (75a) (반응식 15)

[0778] N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (74):

[0779] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(282 mg, 1.00 mmol) 및 티오모르폴린 1,1-디옥사이드(406 mg, 3.00 mmol)의 혼합물을 130°C에서 48시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CHCl₃를 용출액으로 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (74)(378 mg, 99%)을 수득하였다.

[0780] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.55 (1H, s), 6.31 (1H, s), 4.80-4.67 (1H, m), 4.43-4.24 (4H, m), 3.41-3.32 (2H, m), 3.07 (6H, d, J=5.1 Hz), 3.10-3.02 (4H, m), 1.69-1.55 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 381 [M+H]⁺.

[0781] N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (75a):

[0782] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N²-6-*n*-프로필아미노-N⁴,N⁸-디메틸-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-피리미도-[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민(375 mg, 0.97 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(198 mg, 48%y).

[0783] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃/TFA, ppm): δ 9.79 (1H, s), 9.30-8.90 (1H, m), 7.65-7.14 (1H, m), 4.57-4.43 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=7.4Hz), 3.39-3.29 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.21 (3H, d, J=4.5 Hz), 1.68 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 381 [M+H]⁺; 녹는점>300°C.

[0784] 실시예 35: N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (76) 및 그의 염산염 (77a) (반응식 15)

[0785] N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (76):

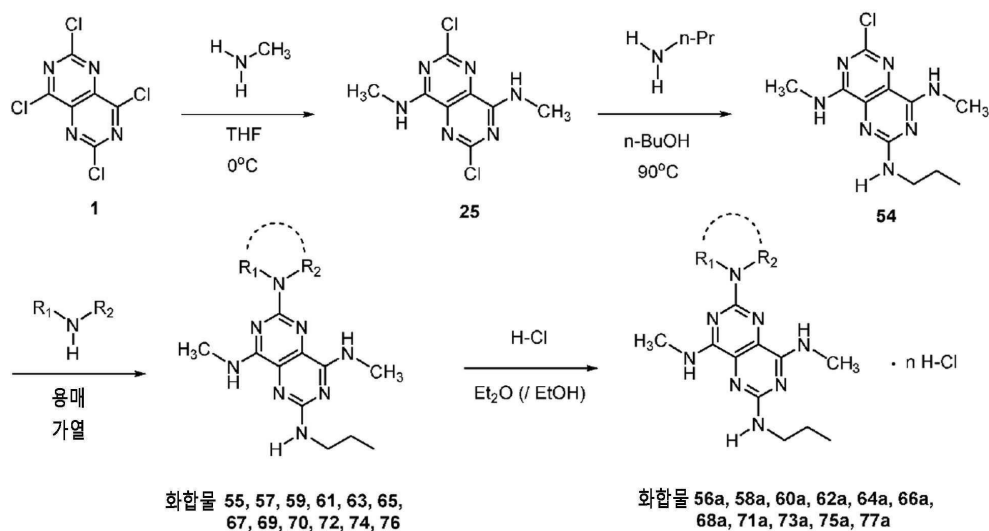
[0786] 1,4-디옥산(4 mL) 중의 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(282 mg, 1.00 mmol), 4,4-디플루오로-피페리딘 히드로클로라이드(158 mg, 2.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(345 μL, 2.00 mmol)의 혼합물을 120°C에서 48시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 부가적인 분할의 4,4-디플루오로-피페리딘 히드로클로라이드(158 mg, 2.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(345 μL, 2.00 mmol)을 첨가하고 연속하여 18시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO₃ 용액(5 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척한 후 식염수 용액(10 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (7:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (76)(303 mg, 83%y)을 수득하였다.

[0787] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.52-6.34 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 3.96-3.91 (4H, m), 3.39-3.33 (2H, m), 3.08 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.04-1.94 (4H, m), 1.63 (2H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0788] N^2 -*n*-프로필- N^4 , N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 염산염 (77):

[0789] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N^2 -*n*-프로필- N^4 , N^8 -디메틸-6-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (76)(303 mg, 0.83 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(319 mg, 96%).

[0790] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.20-7.40 (3H, m), 6.82-6.57 (1H, m), 3.97-3.90 (4H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 3.19 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.06 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.05-1.93 (4H, m), 1.65 (2H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 290°C(dec.).

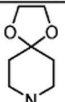
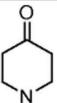
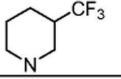


[0791]

[0792] 반응식 15.

[0793]

[표 2] 2-치환된 N^4, N^8 -디메틸- N^6 -*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 및 상응하는 염산염.

화합물 #	μ -N-R ₂ / H-Cl
55 / 56a	CH ₃ -N-CH ₃
57 / 58a	CH ₂ =CH-CH ₂ -N-CH ₂ -CH=CH ₂
59 / 60a	CH ₃ -N-CH ₂ -CH ₂ -OH
61 / 62a	H-N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH(CH ₃) ₂
63 / 64a	CH ₃ -N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
65 / 66a	H-N-(CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂
67 / 68a	H-N-(CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃) ₂
69	
70 / 71a	
72 / 73a	
74 / 75a	
1. 76 / 77a	2. 

[0794]

[0795]

실시예 36: N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (78) 및 그의 염산염 (79a) (반응식 16)

[0796]

N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (78):

[0797]

n-부탄올(1.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (25)(310 mg, 1.35 mmol) 및 메틸아민(40% 수용액, 1.0 mL)의 혼합물을 125℃에서 20시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 물(10 mL)을 첨가하였다. 생성 침전물을 여과하고 물(10 mL)로 세척한 후 건조하였다. 상기 생성물을 CH_2Cl_2 로부터 CH_2Cl_2 /MeOH (97:3)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (78)(230 mg, 69%)을 수득하였다.

[0798]

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.48 (2H, br s), 4.62 (2H, br s), 3.07 (6H, d, J=5.1 Hz), 2.97 (6H, d, J=5.1 Hz). ESI-MS (m/z): 249 [M+H]⁺.

[0799]

N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (79a):

[0800]

화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N^2, N^4, N^6, N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (78)(220 mg, 0.89 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(200 mg, 80%).

[0801]

400 MHz ¹H NMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.2-7.9 (3H, m), 7.5-6.3 (2H, br s), 2.99 (6H, s), 2.92 (6H, s). ESI-MS (m/z): 249 [M+H]⁺; 녹는점> 300℃.

[0802]

실시예 37: N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (80) 및 그의 염산염 (81a)

(반응식 16)

[0803] N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (80):

[0804] *n*-부탄올(1.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25) 및 에틸아민(70% 수용액, 1.0 mL)의 혼합물을 140℃에서 24시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척한 후 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/MeOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (80)(130 mg, 41%y)을 수득하였다.

[0805] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.45 (2H, br s), 4.59 (2H, br s), 3.48-3.36 (4H, m), 3.06 (6H, d, J=5.0 Hz), 1.23 (6H, t, J=7.2). ESI-MS (m/z): 277 [M+H]⁺.

[0806] N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (81a):

[0807] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N^2, N^6 -디에틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (80)(120 mg, 0.43 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(90 mg, 67%y).

[0808] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 9.2-8.2 (3H, m), 7.6-6.5 (2H, m), 3.49-3.37 (4H, m), 3.06-2.90 (6H, m), 1.14 (6H, t, J=7.2 Hz). ESI-MS (m/z): 277 [M+H]⁺; 녹는점: 256-258℃.

[0809] **실시예 38:** N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (82) 및 그의 염산염 (83a) (반응식 16)

[0810] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (82):

[0811] *n*-부탄올 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(250 mg, 0.96 mmol) 및 *n*-부틸아민(6 eq.)을, 화합물 (80)의 제조를 위해 기술한 과정에 따라 반응시켰다. EtOAc/석유 에테르로 재결정화 하여 N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (82)(110 mg, 34%y)을 수득하였다.

[0812] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.43 (2H, br s), 4.61 (2H, br s), 3.43-3.53 (4H, m), 3.06 (6H, d, J=5.0 Hz), 1.64-1.54 (4H, m), 1.49-1.37 (4H, m), 0.96 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺.

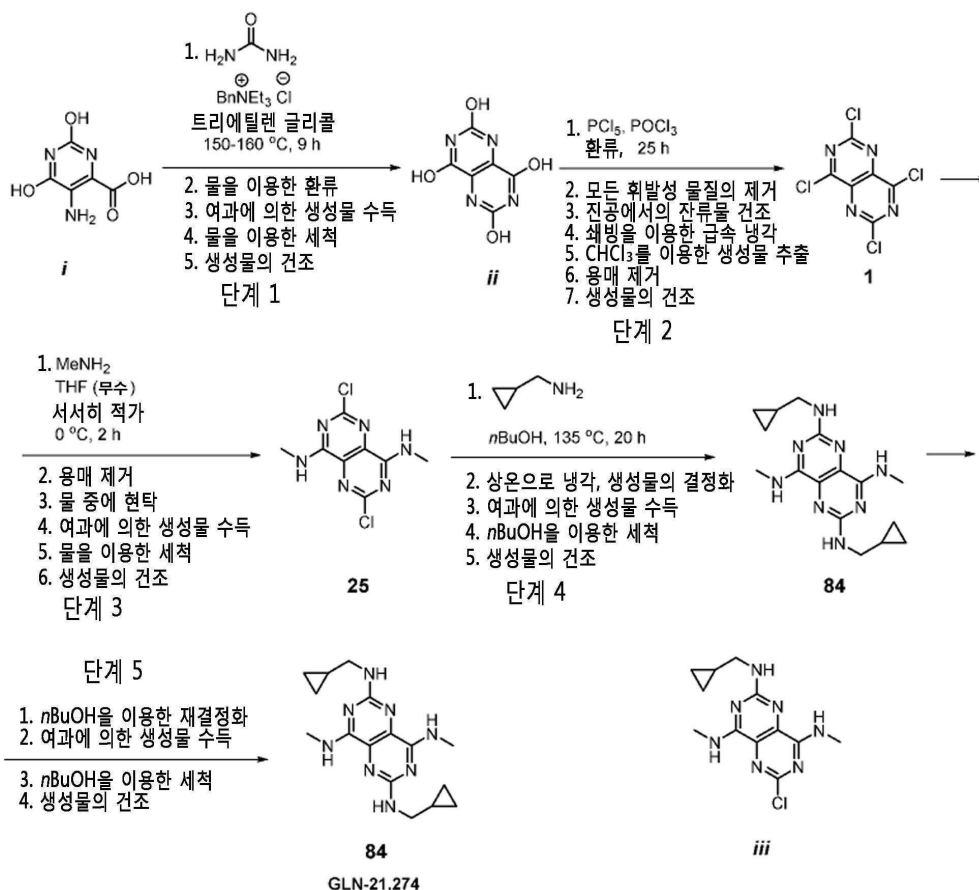
[0813] N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (83a):

[0814] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N^2, N^6 -디-*n*-부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (82)(100 mg, 0.30 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(110 mg, ~100%y).

[0815] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 9.2-7.8 (3H, m), 7.4-6.5 (2H, m), 3.48-3.32 (4H, m), 2.99 (6H, s), 1.59-1.46 (4H, m), 1.42-1.27 (4H, m), 0.90 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; 녹는점: 199-201℃.

[0816] **실시예 39:** N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84) 및 그의 염산염 (85a) (반응식 16)

- [0817] N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**84**):
- [0818] *n*-부탄올(15.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (**25**)(2.0 g, 7.72 mmol) 및 사이클로프로필메틸아민(4.0 mL, 46.31 mmol)의 혼합물을 130℃에서 34시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO₃ 용액(100 mL) 및 물(100 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 200 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(150 mL)로 세척하고 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/MeOH (96:4)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**84**)(1.35 g, 53%)를 수득하였다.
- [0819] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.43 (2H, br s), 4.78 (2H, br s), 3.25 (4H, dd, J=6.8, 5.6 Hz), 3.07 (6H, d, J=5.2 Hz), 1.15-1.04 (2H, m), 0.54-0.49 (4H, m), 0.27-0.22 (4H, m). ESI-MS (m/z): 329 [M+H]⁺.
- [0820] N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**85a**):
- [0821] CH₂Cl₂/EtOH (100 mL/100 mL) 중의 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**84**)(2.63 g, 8.01 mmol) 현탁액에 2.5 M HCl/EtOH 용액(3.2 mL, 8.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 0.5시간 동안 교반시킨 후, 휘발성 물질은 감압하에서 제거하였다. 상기 잔류물에 디에틸 에테르(30 mL)를 처리하였다. 생성 침전물을 여과하고 디에틸 에테르(15 mL)로 세척한 후, 석유 에테르(15 mL)로 세척하고 건조하여, N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (**85a**)(2.75 g, 94%)를 수득하였다.
- [0822] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.1-12.7 (1H, br s), 8.85 (1H, s), 8.04 (1H, br s), 7.42-6.62 (2H, m), 3.30-3.18 (4H, m), 3.07-2.88 (6H, m), 1.15-1.03 (2H, m), 0.50-0.37 (4H, m), 0.33-0.17 (4H, m). ESI-MS (m/z): 329 [M+H]⁺; 녹는점: 264-265℃.



반응식 16.

실시예 39A: $\text{N}^2\text{-N}^6\text{-비스사이클로프로필메틸-N}^4, \text{N}^8\text{-디메틸-피리미도}[5,4\text{-d}]\text{피리미딘-2,4,6,8-테트라아민}$ (84)의 제조 (반응식 16)

단계 1. 피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라올(ii)

자성 교반 바, 온도 탐침기 및 에어 콘덴서가 구비된 250 mL의 3-구 둥근 바닥 플라스크에 5-아미노오로트산 (i)(15 g, 87.6 mmol, 1 당량), 우레아(42 g, 701 mmol, 8 당량), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.3 g, 1.3 mmol, 0.015 equiv.) 및 트리에틸렌 글리콜(13 mL)을 충전하였다. 상기 현탁액을 교반하면서 가열하였으며, 150-160 °C(반응 혼합물 온도)로 9시간 동안 유지하였다. 초기의 점성이 있는 불균일한 혼합물은 10분 동안 가열한 후, 점차 균일해지고 교반이 용이해졌다. 3-4시간 가열 후, 반응 혼합물은 단단하고 덩어리지는 페이스트를 형성하였으며, 가열 기간의 마지막으로 갈수록 교반이 불가능하였다. 가열 기간 동안 우레아는 승화(sublimation)되었다. 반응 과정은 습윤된 pH-지시 종이를 이용하여 방출되는 NH_3 가스를 검출하여 모니터링하였다.

반응 종료(추가 NH_3 방출이 없음) 후, 혼합물을 90 °C로 냉각하고 물(120 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안, 초기의 페이스트 덩어리가 묽은 현탁액으로 변화되는 시간 동안 환류하면서 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 냉각하고, 여과하였으며, 갈색의 고체 생성물을 물(3 x 50 mL)로 세척하였다. 상기 생성물을 60 °C의 공기 중에서 16시간 동안 건조하여, 피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라올 (ii)(16.8 g, 98%)을 갈색 분말로 수득하였다. 상기 생성물을 다음 단계에 이용하였다.

단계 2. 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)

자성 교반 바, 환류 콘덴서 및 CaCl_2 건조 튜브가 구비된 1 L의 둥근 바닥 플라스크에 피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라올 (ii)(23.9 g, 122 mmol, 1 당량), PCl_5 (152 g, 732 mmol, 6 당량) 및 POCl_3 (387.3 mL, 4150 mmol, 34 당량)을 충전하였다. 생성 현탁액을 145 °C에서 25시간 동안 환류하였다. 환류가 종료되는 시점에

상기 반응 혼합물은 완전히 균일화되었다. 상온으로 냉각되면서 고체 침전물이 생성되었다. 상기 환류 콘덴서를 증류 스틸 헤드(distillation still head)로 교체하였으며, 모든 휘발성 물질을 대기압, 145℃에서 증발시켰다. 증류 종료 후, 증류 플라스크를 상온으로 냉각하고, 습기 진공 흡입기(water aspirator vacuum)를 부분적으로 건조된 생성물에 적용하였다. 증류 플라스크에 남아있는 점성의 생성물을 145℃의 진공하에서 30분간 추가로 건조하였다. 증류 플라스크 내의 생성물을 상온으로 냉각하고, 채빙(350 mL)을 도입하였으며, 이로 인해 생성되는 열에 의해 얼음이 끓어 물로 변환되었다. 생성된 슬러리를 상온으로 냉각하고, 400 mL의 클로로포름을 혼합하였으며, 유상의 혼합물을 유리 프리트(glass frit)를 통해 여과하였다. 상기 여과물은 맑은 하부 유기층, 유상의 중간층 및 수상의 상층을 포함한다. 상기 유기층을 분리하여 확보해두고, 다른 두 층을 화합시키고 4개의 부가적인 200 mL 분할의 클로로포름으로 추출하였다. 최종 추출 후, 유상의 중간층을 수상의 상층으로부터 분리하였다. 상기 유상의 층에 200 mL의 클로로포름 및 셀라이트를 혼합하고 상온에서 10분간 교반하여, 에틸렌을 현탁액으로 변환시키고 여과를 통해 제거하고 클로로포름으로 세척하였다. 화합된 유기 추출물을 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였으며 진공하에서 증발시켜 건조시켰다. 고체 생성물을 상온의 진공 데시케이터에서 16시간 동안 건조하여, 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘(1) (12.2 g, 37%y)을 황색 분말로 수득하였다. mp: 254-256℃. 생성물의 품질은 CHN 원소 분석을 통해 검증할 수 있다.

[표 3] (1)의 대표적인 원소 분석.

	C	H	N
계산치:	26.70	0.00	20.76
시험치1	26.67	0.06	20.85
시험치2	26.63	0.01	20.78

단계 3. 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)

자성 교반 바, 온도 탐침기 및 실린지 펌프가 구비된 0.5 L의 둥근 바닥 플라스크에 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘(1)(11.8 g, 43.9 mmol, 1 당량) 및 무수 테트라히드로퓨란(128 mL)을 충전하였다. 생성 현탁액을 아이스 베스에서 냉각시킨 후, 테트라히드로퓨란 중의 2M MeNH_2 용액(98.6 mL, 197 mmol, 4.5 당량)을 실린지 펌프를 이용하여 50 mL/h로 적가하였다. 첨가 종료 후, 반응 혼합물을 상온으로 온도를 올리고 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS 분석은 완전히 전환되었음을 나타내었다. 테트라히드로퓨란을 진공하에서 제거하였으며 오렌지색의 반고체 잔류물을 물(50 mL)에 현탁시키고 초음파 베스에서 30분간 초음파 처리하였다. 상기 생성물을 여과하여 수거하였으며, 물로 세척하고 60℃의 공기 중에서 건조하여, 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(10.9 g, 96%y)을 오렌지색 분말로 수득하였다; mp: 257-258℃.

단계 4. N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)

자성 교반 바를 구비한 에이스(Ace) 유리 압력 튜브에 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(10.9 g, 42.1 mmol, 1 당량), 사이클로프로필메틸아민(18 g, 21.6 mL, 252 mmol, 6 당량) 및 $n\text{BuOH}$ (65 mL)을 충전하였다. 상기 튜브를 테플론 플러그로 밀폐하고 135℃에서 20시간 동안 가열하였다. 가열 기간이 종료되는 시점에 생성물이 침전되기 시작하였다. 상기 혼합물을 상온으로 냉각하고 2시간 동안 교반하여, 고체 생성물을 추가로 생성시켰다. 모액(mother liquor) 중의 고체 생성물을 약수저로 조작하여 추가적인 고체 생성물을 생성시켰다. 혼합물을 상온에서 2시간 동안 추가로 방치시킨 후, 여과하여 고체를 수득하고, $n\text{BuOH}$ (3 x 30 mL) 및 묽은 석유 에테르(2 x 50 mL)로 세척하였으며 상온에서 2시간 동안 필터 상에서 건조하여, 7.0 g의 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)을 황색 결정 고체로 수득하였다.

모액 및 세척액의 혼합물을 증발시켜 건조하였다; 생성된 반고체 잔류물을 디에틸 에테르(80 mL)에 현탁시켰으며 상기 혼합물을 1시간 동안 초음파처리하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여과액을 증발 건조시켜 단계 4의 중간체인 모노-클로로 유도체 *iii*으로 주로 이루어진 적색 오일을 얻었다. 단계 4의 조건하에서 미정제 *iii*을 3 몰 당량의 사이클로프로필메틸아민으로 처리하여, N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)을 추가로 수득할 수 있다.

단계 5. N^2, N^6 -비스사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)의 재결

정화

[0839]

단계 4에서 수득한 N^2-N^6 -비스사이클로프로필메틸- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)(7.0 g)을 환류 상태에서 *n*-BuOH (200 mL)에 용해시키고, 상기 용액을 뜨거운 상태에서 소결 유리 필터를 통해 여과하여 불용성 입자를 제거하였다. 상기 필터를 *n*-BuOH (3 x 20 mL)로 세척하고 화합한 여과액을 대기압 하에서 증류하여 최종 부피 110 mL로 농축하였다. 상기 용액을 냉각하고 상온을 유지하면서 16시간 동안 교반하였다. 상기 생성물을 여과하여 수득하고, *n*BuOH (3 x 15 mL) 및 묽은 석유 에테르(3 x 40 mL)로 세척하였으며 상온에서 2시간 동안 필터 상에서 건조하여, N^2-N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)(6.45 g, 47%y)을 수득하였다. mp: 264-268°C. 도 13의 주요 XRPD 시그널을 표 5에 나타내었다.

[0840]

[표 4] (84)의 원소 분석.

	C	H	N
계산치 :	58.52	7.37	34.12
시험치 1	58.65	7.36	33.98
시험치 2	58.68	7.42	33.97

[0841]

[0842]

[표 5] *n*-부탄올로부터 결정화된 (84)에 대한 주요 XRPD 시그널.

Pos. [°2Th.]	d-스페이싱 [Å]	상대적인 세기 (Rel. Int.) [%]
8.1179	10.88256	24.14
9.5941	9.21115	100.00
12.6010	7.01914	67.39
15.0171	5.89481	7.68
16.3278	5.42445	1.84
17.3962	5.09364	2.86
18.9758	4.67302	10.75
20.6773	4.29217	4.83
21.7166	4.08905	12.39
22.2793	3.98703	50.27
23.9773	3.70839	4.78
25.2409	3.52554	4.60
26.7012	3.33594	5.35

[0843]

[0844]

염 선택 과정(Salt Screen Procedure)

[0845]

유리 염기 N^2-N^6 -비스-사이클로프로필메틸 N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (84)(900 mg) 및 1 몰 당량의 염 전구체를 30 mL의 1:1 (vol/vol) 클로로포름/아세트니트릴 또는 클로로포름/에탄올에 용해시켰다. 상기 혼합물을 필요한 경우, 맑은 용액으로 제조하기 위해 50°C로 가열한 후 상기 용액을 진공하에서 건조시켜 농축하였다. 생성된 고체 잔류물을 있는 그대로 사용하였으며, 이는 1:1 화학량론적인 염인 것으로 추정되었다.

[0846]

스크루 캡이 구비된 3 mL의 바이알에 50 mg의 상기 고체 염 및 1 mL의 용매를 상온에서 충전하였다. 상기 혼합물을, 필요한 경우, 맑은 부분과 용해된 또는 불완전하게 용해된 결정성 물질을 포함하는 혼합물이 생성된 몇몇 실시예에서, 맑은 용액을 수득하기 위해 가열하였다. 상기 가열된 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. 상온에서 결정화가 발생하지 않거나 불완전하게 발생하는 경우(소량의 가시적인 결정), 상기 혼합물을 추가적으로 약 0-5°C로 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수득하였으며, 45°C의 진공하에서 건조시켜, 녹는점 및 원소 분석으로 특성화하였다. 평가된 용매는 아세트니트릴, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 물, 헵탄, 메틸-*tert*-부틸 에테르, 사이클로헥산, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로판올, *n*-부탄올, 2-부탄올, 이소아밀 알콜, 및 테트라히드로퓨란을 포함한다. 평가된 염 전구체는 염산,

황산, 인산, 벤젠설폰산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 사카린, 말론산, L-아스파르트산, L-글루타민산, 말레산, L(+)-타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 말산, 글리콜산, 만델산, 벤조산, 숙신산, 아세트산, 락트산, 글리세로 인산, D-글루쿠론산, 및 D-글루콘산을 포함한다. 다양한 염 전구체 및 용매를 이용하여 분리된 염의 결과를 표 6A-6H에 제공한다.

[0847]

[표 6A] 염화수소염 (85a)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 분리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점(°C)
에탄올	I	S	대략 0-5 °C	1 : 1.11	계산치 C, 52.10, H, 6.86, N, 30.38 시험치 C, 52.17, H, 6.98, N, 30.20 C, 52.04, H, 6.88, N, 30.18	253-255
n-프로판올	I	S	대략 0-5 °C	1 : 1.15	계산치 C, 51.89, H, 6.84, N, 30.26 시험치 C, 52.12, H, 6.85, N, 29.89 C, 52.13, H, 6.91, N, 30.01	251-253
n-부탄올	I	S	대략 0-5 °C	1 : 1.15	계산치 C, 51.89, H, 6.84, N, 30.26 시험치 C, 52.00, H, 6.90, N, 30.08 C, 52.01, H, 6.93, N, 29.99	252-254

[0848]

[0849]

[표 6B] 황산염 (85b)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 분리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점(°C)
메탄올	I	S	대략 0-5 °C	1 : 1	계산치 C, 45.06, H, 6.14, N, 26.27 시험치 C, 45.09, H, 6.39, N, 26.55 C, 45.14, H, 6.29, N, 26.54	228-230
에탄올	I	PS	상온	1 : 1.04	계산치 C, 44.73, H, 6.18, N, 25.76 7.66 시험치 C, 44.29, H, 6.07, N, 26.00, C, 44.38, H, 6.23, N, 26.06	226-228

I=불용성, S=가용성, PS= 부분적인 가용성

[0850]

[0851]

[표 6C] 벤젠설포산염 (85c)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 단리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
메틸이소부틸 케톤	I	S	대략 0-5°C	1 : 1	계산치 C, 54.30, H, 6.21, N, 23.03, S, 6.59 시험치 C, 54.31, H, 6.22, N, 23.20, S, 6.53 C, 54.36, H, 6.24, N, 23.20, S, 6.57	149-150
에틸 아세테이트	I	S	대략 0-5°C	1 : 1	계산치 C, 54.30, H, 6.21, N, 23.03, S, 6.59 시험치 C, 54.07, H, 6.20, N, 23.07, S, 6.48 C, 54.21, H, 6.36, N, 23.14, S, 6.44	148-150
이소프로필 아세테이트	I	S	대략 0-5°C	1 : 1	계산치 C, 54.30, H, 6.21, N, 23.03, S, 6.59 시험치 C, 54.22, H, 6.20, N, 23.05, S, 6.43 C, 54.28, H, 6.34, N, 23.09, S, 6.53	146-148
톨루엔	I	S	대략 0-5°C	1 : 1	계산치 C, 54.30, H, 6.21, N, 23.03, S, 6.59 시험치 C, 54.23, H, 6.32, N, 22.85, S, 6.18 C, 54.29, H, 6.20, N, 22.88, S, 6.23	147-149

[0852]

[0853]

[표 6D] 톨루엔설포산염 (85d)

용매	용해도, 상온	용해도 환류	최종 단리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
이소프로필 아세테이트	I	S	대략 0-5°C	1 : 1.13	계산치 C, 54.91, H, 6.37, N, 21.43, S, 6.93 시험치 C, 54.86, H, 6.40, N, 21.27, S, 6.65 C, 54.79, H, 6.39, N, 21.23, S, 6.68	142-144

[0854]

[0855]

[표 6E] 말론산염 (85e)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 단리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
메탄올	I	PS	상온	1 : 1.06	계산치 C, 52.51, H, 6.49, N, 25.54 시험치 C, 52.47, H, 6.43, N, 25.56 C, 52.61, H, 6.39, N, 25.54	246-248
테트라 하이드로퓨란	I	PS	상온	1 : 1.3	계산치 C, 51.55, H, 6.35, N, 24.17 시험치 C, 51.93, H, 6.49, N, 23.89 C, 52.20, H, 6.55, N, 24.03	247-249

[0856]

[0857]

[표 6F] 주석산 수소염 (85f)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 단리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
메탄올	I	PS	상온	1 : 0.79	계산치 C, 51.48, H, 6.48, N, 25.07 시험치 C, 51.24, H, 6.45, N, 25.28 C, 51.17, H, 6.45, N, 25.25	226-228
n-프로판올	I	PS	상온	1 : 0.83	계산치 C, 51.23, H, 6.45, N, 24.74 시험치 C, 51.25, H, 6.55, N, 24.66 C, 51.25, H, 6.56, N, 24.70	226-228
n-부탄올	I	PS	상온	1 : 0.83	계산치 C, 51.23, H, 6.45, N, 24.74 시험치 C, 51.50, H, 6.62, N, 24.37 C, 51.71, H, 6.67, N, 24.48	224-228

[0858]

[0859]

[표 6G] 말레산염 (85g)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 단리 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
메탄올	I	S	상온	1 : 1	계산치 C, 54.04, H, 6.35, N, 25.21 시험치 C, 53.68, H, 6.30, N, 25.09 C, 53.95, H, 6.30, N, 25.24	175-177
n-프로판올	I	S	상온	1 : 1	계산치 C, 54.04, H, 6.35, N, 25.21 시험치 C, 53.94, H, 6.36, N, 25.05 C, 53.89, H, 6.31, N, 25.02	174-176
n-부탄올	I	S	상온	1 : 1	계산치 C, 54.04, H, 6.35, N, 25.21 시험치 C, 53.77, H, 6.31, N, 24.94 C, 54.01, H, 6.31, N, 25.07	174-176
테트라 하이드로퓨란	I	S	상온	1 : 1	계산치 C, 54.04, H, 6.35, N, 25.21 시험치 C, 54.10, H, 6.32, N, 25.20 C, 54.08, H, 6.33, N, 25.25	194-196

[0860]

[0861] [표 6H] 메탄설폰산염 (85h)

용매	용해도, 상온	용해도, 환류	최종 단위 온도	염기/산 물비	원소 분석	녹는점 (°C)
에틸 아세테이트	I	S	상온	1 : 1.1	계산치 C, 47.31, H, 6.59, N, 25.81 시험치 C, 47.16, H, 6.81, N, 25.41 C, 47.44, H, 6.81, N, 25.62	143-145

[0862]

[0863] 실시예 40: N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (86) 및 그의 염산염 (87a) (반응식 17)

[0864] N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (86):

[0865] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(350 mg, 1.35 mmol) 및 이소부틸아민(805 μ L, 8.10 mmol)의 혼합물을 120°C에서 20시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 부가적인 분할의 이소부틸아민(805 μ L, 8.10 mmol)을 첨가하고 68시간 동안 연속적으로 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO_3 용액(30 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(75 mL)로 세척한 후 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (86)(180 mg, 40%)을 수득하였다.

[0866] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.00-6.90 (2H, m), 6.03 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.16-3.09 (4H, m), 2.91 (6H, d, $J=4.8$ Hz), 1.91-1.76 (2H, m), 0.89 (12H, d, $J=6.7$ Hz). ESI-MS (m/z): 333 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0867] N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (87a):

[0868] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/ EtOH (1/1) 중에서 N^2, N^6 -다이소부틸- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (86)(170 mg, 0.51 mmol)을 2M HCl /디에틸에테르로 처리하였다(170 mg, 90%).

[0869] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 14.96 (0.3H, s), 14.00 (1H, s), 9.60 (0.3H, s), 7.66 (0.7H, s), 7.41 (0.7H, s), 6.75 (1H, s), 4.93 (1H, s), 3.40-3.28 (2H, m), 3.28-3.13 (6H, m), 3.13-2.99 (2H, m), 2.00-1.81 (2H, m), 0.98 (12H, d, $J=6.7$ Hz). ESI-MS (m/z): 333 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 녹는점: 208-210°C.

[0870] 실시예 41: N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (88) 및 그의 염산염 (89a) (반응식 17)

[0871] N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (88):

[0872] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(350 mg, 1.35 mmol) 및 알릴아민(293 μ L, 8.10 mmol)의 혼합물을 120°C에서 144시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO_3 용액(30 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CHCl_3 로부터 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (4:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -디알릴- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (88)(151 mg, 37%)을 수득하였다.

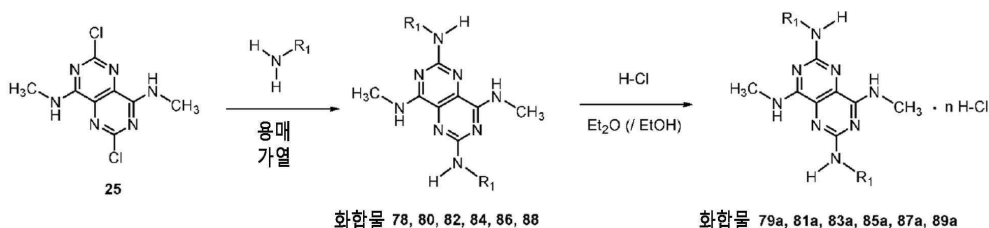
[0873] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.50-6.38 (2H, m), 6.00 (2H, ddt, $J=17.1, 10.2, 5.7$ Hz), 5.25 (2H, ddt,

J=17.1, 1.6, 1.6 Hz), 5.11 (2H, ddt, J=10.2, 1.6, 1.6 Hz), 4.71 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.05 (4H, ddt, J=5.7, 5.7, 1.6 Hz), 3.06 (6H, d, J=5.2 Hz). ESI-MS (m/z): 301 [M+H]⁺.

[0874] N²,N⁶-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (89a):

[0875] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N²,N⁶-디알릴-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (88)(147 mg, 0.49 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(140 mg, 85%y).

[0876] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 15.10 (1H, br s), 14.31-14.03 (0.4H, m), 9.90-9.60 (1H, m), 8.05-7.31 (1H, m), 6.73 (1.6H, s), 6.06-5.88 (2H, m), 5.36-5.12 (4H, m), 4.25-3.95 (4H, m), 3.32-2.95 (6H, m). ESI-MS (m/z): 301 [M+H]⁺; 녹는점: 212-214°C.



[0877]

[0878] 반응식 17.

[0879] 실시예 42: 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라진)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (90), 및 2,6-비스-(N,N'-디메틸-히드라진)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (91) (반응식 18)

[0880] 1,4-디옥산(15.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (25)(600 mg, 2.32 mmol), N,N'-디메틸-히드라진 디히드로클로라이드(926 mg, 6.96 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.6 mL, 15.08 mmol)의 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 가열하였다. 추가적으로 N,N'-디메틸-히드라진 디히드로클로라이드(309 mg, 2.32 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.87 mL, 5.03 mmol)을 첨가하고 연속적으로 24시간 동안 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL)을 첨가하고, 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(75 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/MeOH (97:3)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라진)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (90)(310 mg, 47%y) 및 2,6-비스-(N,N'-디메틸-히드라진)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (91)(160 mg, 23%y)을 수득하였다.

[0881] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.50-6.35 (2H, m), 5.35 (2H, s), 3.29 (6H, s), 3.11 (6H, d, J=5.0 Hz), 2.65 (6H, s). ESI-MS (m/z): 307 [M+H]⁺; 녹는점: 219-221°C.

[0882] 화합물 (90): 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.67 (1H, s), 6.65 (1H, s), 5.36 (1H, s), 3.32 (3H, s), 3.16 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.08 (3H, d, J=5.0 Hz), 2.66 (3H, s). ESI-MS (m/z): 283, 285 [M+H]⁺.

[0883] 실시예 43: 6-(N,N'-디메틸-히드라진)-N²,N²,N⁴,N⁸-테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (92) 및 그의 염산염 (93a) (반응식 18)

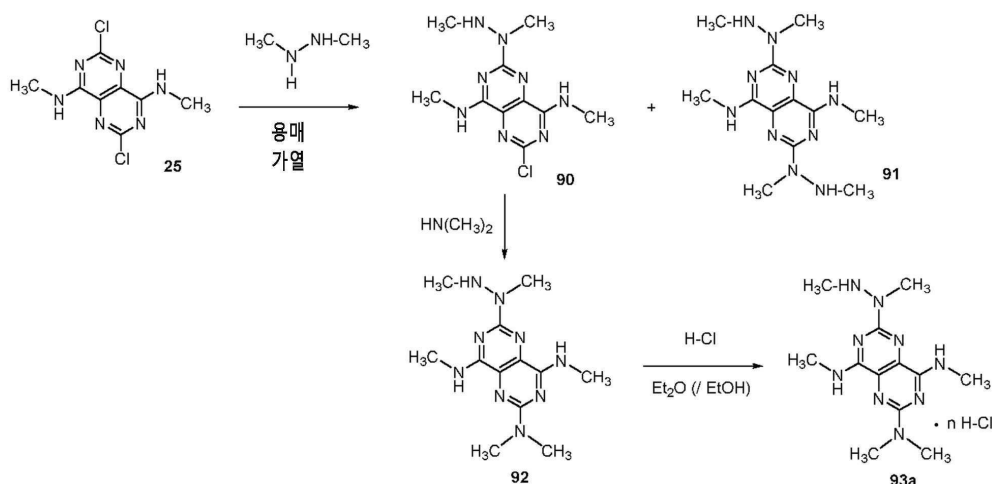
[0884] 1,4-디옥산(5.0 mL) 중의 2-클로로-6-(N,N'-디메틸-히드라진)-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (90)(260 mg, 0.92 mmol) 및 2M 디메틸아민/THF(4.6 mL, 9.20 mmol)의 혼합물을 135°C에서 20시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 및 CH₂Cl₂ (20 mL)

사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-(N,N' -디메틸-히드라지노)- N^2,N^4,N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**92**)(180 mg, 67%)을 수득하였다.

[0885] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.50 (1H, s), 6.34 (1H, s), 5.38 (1H, br s), 3.28 (3H, s), 3.17 (6H, s), 3.11 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.10 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 2.65 (3H, s). ESI-MS (m/z): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0886] 화합물 (**20a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 6-(N,N' -디메틸-히드라지노)- N^2,N^4,N^8 -테트라메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**92**)(170 mg, 0.58 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(155 mg, 81%).

[0887] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 11.0-8.0 (2H, br s), 9.08 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.29 (6H, s), 3.11 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 3.05 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.86 (3H, s). ESI-MS (m/z): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 273-275°C.



[0888]

[0889] 반응식 18.

[0890] 실시예 44: N^4,N^8 -디메틸-6-프로폭시- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**94**) 및 그의 염산염 (**95a**) (반응식 19)

[0891] NaH (미네랄 오일 중의 60% 현탁액)(188 mg, 4.72 mmol)을 0°C에서 프로판올(10 mL)에 조금씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 10분간 교반한 후, 6-클로로- N^2 -*n*-프로필- N^4,N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**54**) (250 mg, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (30 mL) 및 포화 NH_4Cl 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (1:1)을 용출액으로 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^4,N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로폭시-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**94**)(227 mg, 84%)을 수득하였다.

[0892] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.64-6.57 (1H, m), 6.47-6.39 (1H, m), 4.82-4.75 (1H, m), 4.26 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.40-3.34 (2H, m), 3.13 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 1.84 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.63 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0893] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로폭시-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (94)(227 mg, 0.74 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(241 mg, 95%y).

[0894] 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.15-8.09 (1H, m), 7.77-7.47 (1H, m), 6.80-6.72 (1H, m), 4.29 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.53-3.46 (2H, m), 3.21 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.15 (3H, d, J=4.7 Hz), 1.84 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.68 (2H, sextet, J=7.4 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 306 [M+H]⁺; 녹는점: 203-205°C.

[0895] **실시예 45:** N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (96) 및 그의 염산염 (97a) (반응식 19)

[0896] 프로판티올(89 μ L, 0.98 mmol)을 DMF(4 mL)에 용해시키고, THF 중의 NaHMS(1.0 M, 1.06 mL, 1.06 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 15분간 교반 후 생성된 맑은 용액을 DMF (6 mL) 중의 6-클로로- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(250 mg, 0.89 mmol) 용액에 첨가하였다. 3시간 동안 상온에서 연속적으로 교반한 후, 60°C에서 16시간 동안 가열하였다. 가열 후, 물(30 mL)을 첨가하고, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (1:1)을 용출액으로 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (96)(263 mg, 92%y)을 수득하였다.

[0897] 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.55-6.47 (2H, m), 4.89-4.81 (1H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 3.15-3.10 (5H, m), 3.07 (3H, d, J=5.2 Hz), 1.78 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.63 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 322 [M+H]⁺.

[0898] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-프로필설파닐-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (96)(250 mg, 0.78 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(262 mg, 94%y).

[0899] 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.09-8.02 (1H, m), 7.65-7.56 (1H, m), 6.87-6.81 (1H, m), 3.53-3.45 (2H, m), 3.21 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.14 (3H, d, J=4.6 Hz), 3.14-3.08 (2H, m), 1.77 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.68 (2H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 322 [M+H]⁺; 녹는점: 218-220°C.

[0900] **실시예 46:** 6-벤질옥시- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (98) 및 그의 염산염 (99a) (반응식 19)

[0901] 벤질 알콜(1.0 mL, 9.60 mmol)을 1,4-디옥산(10 mL) 중의 NaH (미네랄 오일 중의 60%)(416 mg, 10.4 mmol) 현탁액에 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분간 교반한 후, 6-클로로- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(450 mg, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고 잔류물을 포화 NH₄Cl 용액(30 mL) 및 CH₂Cl₂ (30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:9)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-6-벤질옥시-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (98)(465 mg, 82%y)을 수득하였다.

[0902] 400 MHz ^1H NMR (CDCl₃, ppm): δ 7.51-7.45 (2H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 6.68-6.58 (1H, m), 6.46-6.36 (1H, m), 5.39 (2H, s), 4.79 (1H, t, J=5.8 Hz), 3.37 (2H, td, J=7.3, 5.8 Hz), 3.13 (3H,

d, J=5.2 Hz), 3.06 (3H, d, J=5.2 Hz), 1.7-1.58 (2H, m), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 354 [M+H]⁺.

[0903] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-벤질옥시-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (98)(100 mg, 0.28 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(104 mg, 95%y).

[0904] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.27 (1H, br s), 7.76-7.59 (1H, m), 7.49-7.41 (2H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 6.80-6.69 (1H, m), 5.41 (2H, s), 3.54-3.44 (2H, m), 3.20 (3H, d, J=5.2 Hz), 3.15 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.74-1.62 (2H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 354 [M+H]⁺; 녹는점: 194-196°C.

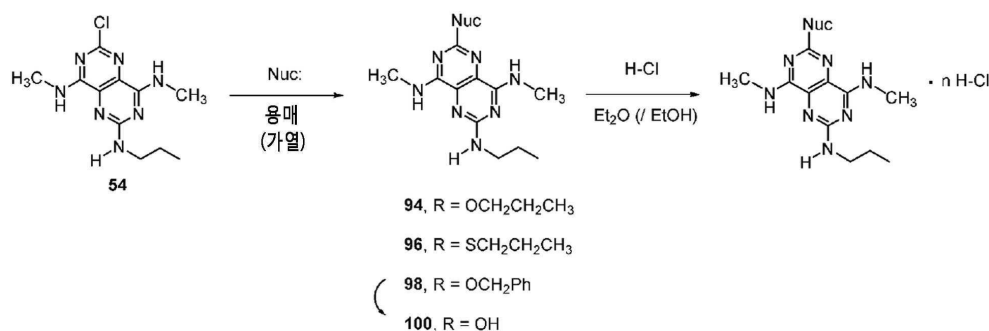
[0905] 실시예 47: 4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올 (100) 및 그의 염산염 (101a) (반응식 19)

[0906] EtOAc(7 mL) 중의 N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-벤질옥시-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (98)(330 mg, 0.93 mmol) 및 10% Pd/C (25 mg)의 혼합물을 대기압에서 4시간 동안 가수분해하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 뜨거운 MeOH로 세척하였다. 여과액을 증발시켰다. 잔류물에 EtOAc (80 mL)를 처리하였으며, 생성 침전물을 여과하고 건조하여, 4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올 (100)(160 mg, 65%y)을 수득하였다.

[0907] 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): δ 3.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.06 (3H, s), 3.01 (3H, s), 1.67-1.55 (2H, m), 0.98 (3H, t J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 264 [M+H]⁺.

[0908] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/EtOH (1/1) 중에서 4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-올 (100)(140 mg, 0.53 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(135 mg, 85%y).

[0909] 400 MHz ¹H NMR (D₂O/아세트산-d₄, ppm): δ 3.34 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.14 (3H, s), 3.03 (3H, s), 1.63-1.50 (2H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 264 [M+H]⁺; 녹는점: 238-240°C.



[0910]

[0911] 반응식 19.

[0912] 실시예 48: 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102) 및 그의 염산염 (103a) (반응식 20)

[0913] DMSO (4 mL) 중의 6-클로로-N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(500 mg, 1.77 mmol) 용액에 KCN (243 mg, 3.73 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 140°C에서 40시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 나트륨 용액(100 mL)에 첨가하였다. 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하고 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (99:1)로부터 PE/EtOAc (6:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(450 mg, 94%)을 수득하였다.

였다.

[0914] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.74-6.55 (2H, m), 5.20-5.12 (1H, m), 3.46-3.38 (2H, m), 3.14 (3H, d, $J=5.02$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 1.70-1.60 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0915] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(140 mg, 0.51 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하였다(125 mg, 79%y).

[0916] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 14.86 (1H, s), 8.50 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.17-7.07 (1H, m), 3.57-3.50 (2H, m), 3.26 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.17 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 1.75-1.65 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 201-204°C.

[0917] 실시예 49: N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-(아미노메틸)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (104) 및 그의 염산염 (105a) (반응식 20)

[0918] EtOH (10 mL) 중의 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(200 mg, 0.73 mmol) 및 Re-Ni (H_2O 중 50% 슬러리, 75 mg)의 혼합물을 10 atm에서 90분간 가수분해하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1)로부터 (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-아미노메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (104) (110 mg, 55%y)을 수득하였다.

[0919] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.72-6.62 (1H, m), 6.56-6.47 (1H, m), 4.95-4.87 (1H, m), 3.87 (2H, s), 3.44-3.35 (2H, m), 3.13 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.08 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 1.83 (2H, s), 1.70-1.59 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4$). MS (m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0920] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-6-아미노메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (104)(110 mg, 0.40 mmol)을 2M HCl/디에틸에테르로 처리하여 정량적인 수율로 수득하였다(125 mg, ~100%y).

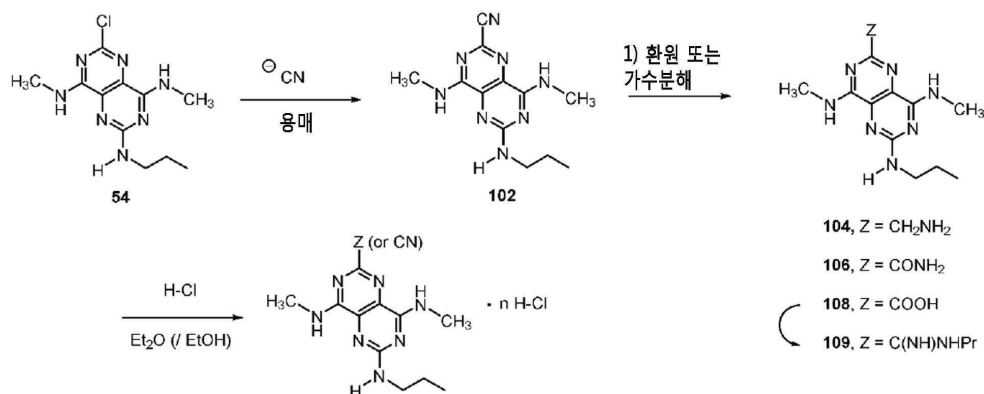
[0921] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 12.76 (1H, br s), 9.08-8.62 (1H, m), 8.50 (1H, s), 7.80 (3H, br s), 4.60 (2H, s), 3.60-3.52 (2H, m), 3.29-3.17 (6H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3$). ESI-MS (m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 290°C(dec.).

[0922] 실시예 50: 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (106) 및 그의 염산염 (107a) (반응식 20)

[0923] 1,4-디옥산(3 mL) 중의 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(230 mg, 0.84 mmol) 및 0.2 N NaOH(3 mL)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후 식염수 용액(50 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (9:1)로부터 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ (4:2:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (106)(185 mg, 76%y)을 수득하였다.

[0924] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.86 (1H, s), 7.06-6.88 (1H, m), 6.70-6.53 (1H, m), 6.00-5.83 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 3.46-3.36 (2H, m), 3.16 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.05 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 1.65 (2H, sextet, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). MS (m/z): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [0925] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 6-카르바모일- N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (106)(150 mg, 0.52 mmol)을 4M HCl/1,4-디옥산으로 처리하였다 (140 mg, 82%).
- [0926] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 /트리플루오로아세트산, ppm): δ 8.46-8.34 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.00-7.83 (2H, m), 7.21-7.10 (1H, m), 3.62-3.54 (2H, m), 3.26 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.21 (3H, s), 1.71 (2H, 육중선, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: $> 300^\circ\text{C}$.
- [0927] 실시예 51: 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산 (108) (반응식 20)
- [0928] 1,4-디옥산(3 mL) 중의 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(300 mg, 1.10 mmol) 및 2 N NaOH(3 mL)의 혼합물을 105°C 에서 20시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 5% KHSO_4 용액으로 산성화(pH 4)하였다. CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하여 생성된 백색 침전물을 여과한 후, 0.1% HCOOH 로부터 0.1% HCOOH 중의 95% MeCN로의 구배 용리를 이용한 가역상 크로마토그래피로 정제하여, 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르복실산 (108)(130 mg, 41%)을 수득하였다.
- [0929] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.24 (1H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.24 (1H, s), 3.02 (6H, d, $J=4.8$ Hz), 3.04-2.81 (2H, m), 1.64-1.48 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: $218-220^\circ\text{C}$.
- [0930] 실시예 52: *N*-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘 (109) 및 그의 염산염 (110a) (반응식 20)
- [0931] MeOH (5 mL) 중의 4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (102)(270 mg, 0.99 mmol), NaOAc(123 mg, 1.5 mmol) 및 *n*-프로필아민(124 μL , 1.5 mmol)의 혼합물을 110°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액(15 mL) 및 CHCl_3 (15 mL)사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CHCl_3 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 물 중의 10% MeOH로부터 95% MeOH로의 구배 용리를 이용한 가역상 크로마토그래피로 정제하여, *N*-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘 (109)(160 mg, 49%)을 수득하였다.
- [0932] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.3-7.8 (1H, br s), 6.75-6.65 (1H, m), 6.63-6.52 (2H, m), 5.01 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 3.52-3.37 (4H, m), 3.18 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.11 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 1.78-1.69 (2H, m), 1.69-1.60 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.5$ Hz). ESI-MS (m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0933] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중에서 *N*-(*n*-프로필)-[4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일]-아미딘 (109)(150 mg, 0.45 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(160 mg, 97%).
- [0934] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 10.09 (1H, s), 9.87-9.46 (1H, m), 9.19-8.62 (2H, m), 6.71 (1H, s), 5.14 (1H, s), 3.93-3.80 (2H, m), 3.51-3.34 (2H, m), 3.21-3.03 (6H, m), 1.90-1.77 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 172°C (dec.).



반응식 20.

실시예 53: N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (111) 및 그 염산염 (112a) (반응식 21)

디메톡시에탄 중의 6-클로로-N²-*n*-프로필-N⁴,N⁸-디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(190 mg, 0.67 mmol), 4-플루오로페닐보론산(141 mg, 1.01 mmol), 2M Na₂CO₃ 용액(1.5 mL) 및 Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 105°C에서 4시간 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하였으며, 물(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (2:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(4-플루오로-페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (111)(125 mg, 55%y)을 수득하였다.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.48-8.42 (2H, m), 7.15-7.07 (2H, m), 6.83-6.75 (1H, m), 6.56-6.48 (1H, m), 4.94 (1H, t, J=5.6 Hz), 3.46-3.39 (2H, m), 3.24 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.13 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.72-1.62 (2H, m), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 342 [M+H]⁺.

화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/메탄올(10/1) 중에서 N⁴,N⁸-디메틸-N²-*n*-프로필-6-(4-플루오로-페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (111)(100 mg, 0.29 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하여 정량적인 수율로 수득하였다(110 mg, ~100%y).

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 13.2-12.7 (1H, br s), 9.60 (1H, br s), 8.66-8.59 (2H, m), 8.30 (1H, br s), 7.60 (1H, br s), 7.39-7.30 (2H, br s), 3.60-3.30 (2H, m, overlapped with water), 3.17-3.07 (6H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 342 [M+H]⁺; 녹는점: 270°C(dec.).

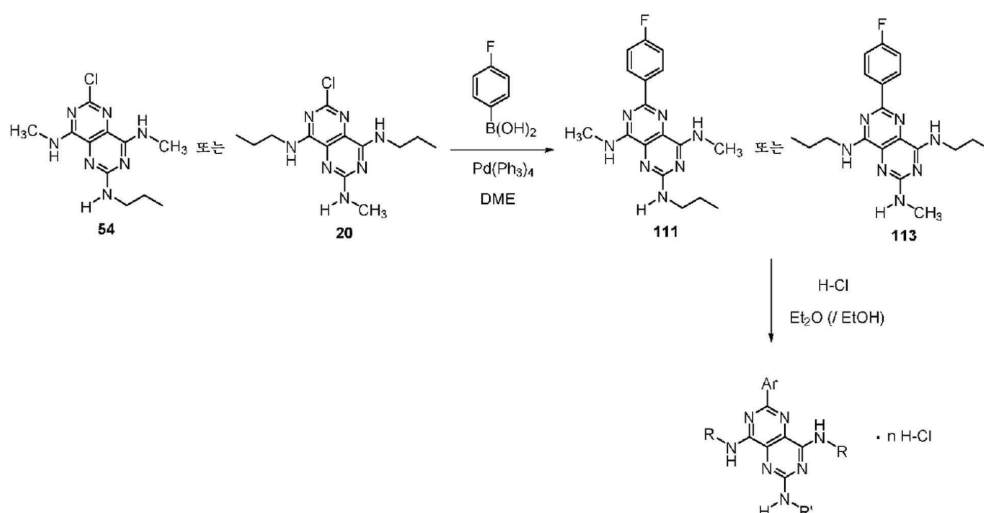
실시예 54: N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-플루오로-페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (113) 및 그 염산염 (114a) (반응식 21)

6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(250 mg, 0.81 mmol) 및 4-플루오로페닐보론산(166 mg, 1.2 mmol)을, 화합물 (111)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여 반응시켜, N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-6-(4-플루오로-페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (113) (200 mg, 67%y)을 수득하였다.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.46-8.40 (2H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 6.83 (1H, t, J=5.7 Hz), 6.60 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.91-4.82 (1H, m), 3.69-3.62 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.03 (3H, d, J=5.1 Hz), 1.84-1.69 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz). ESI-MS (m/z): 370 [M+H]⁺.

[0945] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 에탄올 중에서 N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-6-(4-플루오로페닐)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (113)(190 mg, 0.51 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(207 mg, ~100%).

[0946] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.42-8.35 (2H, m), 7.98-7.88 (1H, m), 7.88-7.79 (1H, m), 7.19-7.10 (2H, m), 6.99-6.88 (1H, m), 3.75-3.62 (4H, m), 3.11 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 1.92-1.75 (4H, m), 1.08 (6H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 277-279°C.



[0947]

[0948] 반응식 21.

[0949] 실시예 55: N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (115) 및 그의 염산염 (116a)

[0950] EtOH (10 mL) 중의 6-클로로- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (54)(440 mg, 1.42 mmol), 트리에틸아민(185 μL , 1.32 mmol) 및 10% Pd/C (160 mg)의 혼합물을 10기압에서 24시간 동안 가수분해하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (80 mL)에 용해시키고 물(3 x 30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하고 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (115)(185 mg, 84%)을 수득하였다.

[0951] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.26 (1H, s), 6.65 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 4.96 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 3.44-3.37 (2H, m), 3.14 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.07 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 1.70-1.59 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0952] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 N^4, N^8 -디메틸- N^2 -*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (115)(175 mg, 0.71 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하여 정량적인 수율로 수득하였다(200 mg, ~100%).

[0953] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8.97-8.60 (2H, m), 8.43 (1H, s), 7.02-6.94 (1H, m), 3.52 (2H, td, $J=6.8, 6.4$ Hz), 3.24 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 3.22 (3H, d, $J=4.7$ Hz), 1.75-1.64 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz). ESI-MS (m/z): 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 180-182°C.

[0954] 실시예 56: 6-*n*-부틸- N^2 -메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (117) 및 그의 염산염 (118a)

[0955] THF(1.0 mL) 및 1,4-디옥산(7.0 mL) 중의 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(400 mg, 1.29 mmol), 부틸보론산(223 mg, 2.19 mmol), K₂CO₃(535 mg, 3.87 mmol), Ag₂O(748 mg, 3.23 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂xCH₂Cl₂(114 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 115℃에서 20시간 동안 아르곤 분위기 하에서 가열하였다. 부틸보론산(120 mg, 1.18 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂xCH₂Cl₂(60 mg, 0.07 mmol)을 첨가하고 48시간 동안 연속적으로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 여과물에 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (20:1)로부터 PE/EtOAc (5:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 6-*n*-부틸-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (117)(240 mg, 56%y)을 수득하였다.

[0956] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.78-6.65 (1H, m), 6.52-6.42 (1H, m), 4.82-4.71 (1H, m), 3.57-3.50 (2H, m), 3.50-3.43 (2H, m), 2.99 (3H, d, J=5.1 Hz), 2.75-2.68 (2H, m), 1.83-1.65 (6H, m), 1.46-1.36 (2H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz), 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 332 [M+H]⁺.

[0957] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르 중에서 6-*n*-부틸-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (117)(230 mg, 0.69 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(255 mg, ~100%y).

[0958] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 7.84-7.54 (2H, m), 6.88 (1H, br s), 3.71-3.51(4H, m), 3.08 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.83-2.63 (2H, m), 1.85-1.70 (6H, m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.09-0.99 (6H, m), 0.95 (3H, t, J=7.3). ESI-MS (m/z): 332 [M+H]⁺; 녹는점: 125-127℃.

[0959] 실시예 57: 6-메톡시-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (119) 및 그의 염산염 (120a)

[0960] 메탄올(5 mL) 중의 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(300 mg, 0.97 mmol) 및 NaOMe(MeOH 중의 4M; 620 μL)의 혼합물을 105℃에서 48시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 포화 NH₄Cl 용액(30 mL) 및 CH₂Cl₂ (30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/MeOH (97:3)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 6-메톡시-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (119)(225 mg, 76%y)을 수득하였다.

[0961] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.72-6.63 (1H, m), 6.51-6.43 (1H, m), 4.75-4.67 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.57-3.50 (2H, m), 3.50-3.44 (2H, m), 2.99 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.77-1.64 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 306 [M+H]⁺.

[0962] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 에탄올 중에서 6-메톡시-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (119)(210 mg, 0.69 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(235 mg, ~100%y).

[0963] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.38 (1H, s), 8.05 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 4.00 (3H, m), 3.68-3.61 (4H, m), 3.08 (3H, d, J=4.1 Hz), 1.87-1.70 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 306 [M+H]⁺; 녹는점: 201-204℃.

[0964] 실시예 58: 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (121) 및 그의 염

산업 (122a)

- [0965] 화합물 (102)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²-메틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (20)(250 mg, 0.81 mmol) 및 KCN을 반응시켜, 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (121)(170 mg, 70%y)을 수득하였다.
- [0966] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.71 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 5.10-5.03 (1H, m), 3.57-3.51 (2H, m), 3.51-3.42 (2H, m), 3.02 (3H, d, J=5.0 Hz), 1.77-1.64 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 301 [M+H]⁺.
- [0967] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 메탄올 중에서 6-메틸아미노-4,8-비스-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-카르보니트릴 (121)(160 mg, 0.53 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(130 mg, 73%y).
- [0968] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.91 (0.8H, s), 14.64 (0.2H, s), 8.44 (0.8H, s), 8.34 (0.2H, s), 7.71-7.56 (1H, m), 7.07 (0.8H, s), 6.88 (0.2H, s), 3.69-3.63 (2H, m), 3.63-3.54 (2H, m), 3.16-3.07 (3H, m), 1.86-1.72 (4H, m), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 301 [M+H]⁺; 녹는점: 204-206°C.
- [0969] **실시예 59: N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (124) 및 그의 염산염 (125a)**
- [0970] 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (123):
- [0971] THF (10 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(800 mg, 2.96 mmol) 용액에 2M 에틸아민/THF (6.69 mL, 13.38 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(30 mL)을 첨가하였으며 생성 침전물을 여과하고 물(10 mL)로 세척하였으며 P₂O₅ 로 건조하여, 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (123) (745 mg, 88%)을 수득하였다.
- [0972] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.87 (2H, br s), 3.63 (4H, qd, J=7.3, 5.9 Hz), 1.32 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 287, 289, 291 [M+H]⁺.
- [0973] N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (124):
- [0974] *n*-부탄올(3 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (123) 및 에틸아민(70% 수용액, 2.00 mL)의 혼합물을 100°C에서 44시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (124)(233 mg, 91%y)을 수득하였다.
- [0975] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.42 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.57-3.48 (4H, m), 3.46-3.39 (4H, m), 1.28 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.23 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺.
- [0976] N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (125a):
- [0977] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/EtOH (1/1) 중의 N²,N⁴,N⁶,N⁸-테트라에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (124)(220 mg, 0.72 mmol)을 4M HCl/1,4-디옥산으로 처리하였다(245 mg, ~100%y).
- [0978] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 9.63 (2H, s), 6.67 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.74-3.66 (4H, m), 3.57-3.50 (4H,

m), 1.41 (6H, t, J=7.3 Hz), 1.27 (6H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 305 [M+H]⁺; 녹는점: 247°C(dec.).

[0979] 실시예 60: N⁴,N⁸-디에틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (126) 및 그의 염산염 (127a)

[0980] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (123)(245 mg, 0.85 mmol) 및 *n*-프로필아민(352 μ L, 4.27 mmol)의 혼합물을 130°C에서 44시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/EtOH (98:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N⁴,N⁸-디에틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (126)(220 mg, 78%)을 수득하였다.

[0981] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.48-6.37 (2H, m), 4.64 (2H, s), 3.57-3.48 (4H, m), 3.39-3.32 (4H, m), 1.67-1.57 (4H, m), 1.32-1.24 (6H, m), 1.02-0.96 (6H, m). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺.

[0982] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/EtOH (1/1) 중의 N⁴,N⁸-디에틸-N²,N⁶-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (126)(220 mg, 0.66 mmol)을 4M HCl/1,4-디옥산으로 처리하였다(244 mg, ~100%).

[0983] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 9.58 (2H, s), 6.75-6.68 (2H, m), 3.74-3.64 (4H, m), 3.49-3.41 (4H, m), 1.71-1.63 (4H, m), 1.41 (6H, t, J=7.2 Hz), 0.98 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; 녹는점: 248°C(dec.).

[0984] 실시예 61: N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (128) 및 그의 염산염 (129a)

[0985] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (123)(245 mg, 0.85 mmol) 및 사이클로프로필메틸아민(370 μ L, 4.27 mmol)의 혼합물을 130°C에서 44시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 CH₂Cl₂/MeOH (9:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (128)(135 mg, 45%)을 수득하였다.

[0986] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 7.03-6.98 (2H, m), 6.10-6.03 (2H, m), 3.48-3.40 (4H, m), 3.21-3.14 (4H, m), 1.20-1.13 (6H, m), 1.09-1.02 (2H, m), 0.44-0.36 (4H, m), 0.23-0.18 (4H, m). ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺.

[0987] 화합물 (29a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/EtOH (1/1) 중의 N²,N⁶-비스-사이클로프로필메틸-N⁴,N⁸-디에틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (128)(135 mg, 0.66 mmol)을 4M HCl/1,4-디옥산으로 처리하였다(148 mg, ~100%).

[0988] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 9.66 (2H, s), 6.78 (2H, s), 3.76-3.64 (4H, m), 3.39-3.36 (4H, m), 1.45-1.38 (6H, m), 1.13-1.04 (2H, m), 0.63-0.56 (4H, m), 0.31-0.26 (4H, m). ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺; 녹는점: 243-245°C.

[0989] 실시예 62: N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (131) 및

그의 염산염 (132a)

2,6-디클로로-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (130):

THF (8 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(500 mg, 1.85 mmol) 용액에 사이클로프로필메틸아민(802 μ L, 9.25 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 교반 후 물(30 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물 (50 mL)로 세척하고 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화(triturate)하였다. 생성 침전물을 여과하고 건조하여 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (130)(480 mg, 76%)을 수득하였다.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.96 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.42 (4H, dd, J=7.3, 5.7 Hz), 1.16-1.05 (2H, m), 0.66-0.53 (4H, m), 0.38-0.25 (4H, m). ESI-MS (m/z): 339, 341, 343 [M+H]⁺.

N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (131):

1,4-디옥산(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (130)(220 mg, 0.65 mmol) 및 에틸아민(70% 수용액, 1.00 mL)의 혼합물을 130℃에서 144시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (5:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (131)(190 mg, 82%)을 수득하였다.

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆+TFA, ppm): δ 3.45-3.32 (8H, m), 1.17-1.08 (8H, m), 0.52-0.45 (4H, m), 0.31-0.25 (4H, m). ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺.

N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (132a):

화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중의 N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (131)(170 mg, 0.45 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(140 mg, 74%).

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 14.90 (0.5H, s), 13.94 (1H, s), 9.70 (0.5H, s), 7.84 (0.5H, s), 7.53 (1H, s), 6.71 (1H, m), 4.80 (0.5H, s), 3.61-3.31 (8H, m), 1.33-1.08 (8H, m), 0.72-0.52 (4H, m), 0.44-0.28 (4H, m). ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺; 녹는점: 198-200℃.

실시예 63: N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (134) 및 그의 염산염 (135a)

6-클로로-N²-에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (133):

n-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (130)(235 mg, 0.71 mmol) 및 에틸아민(70% 수용액, 1.00 mL)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하여, 6-클로로-N²-에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (133)(247 mg, 100%)을 수득하였다.

- [1002] ESI-MS (m/z): 348, 350 [M+H]⁺.
- [1003] N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (134):
- [1004] *n*-부탄올(4.0 mL) 중의 6-클로로-N²-에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (133)(243 mg, 0.70 mmol) 및 디에틸아민(1.0 mL)의 혼합물을 130℃에서 110시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (35 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (134)(210 mg, 78%)을 수득하였다.
- [1005] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.74-6.29 (2H, m), 4.49 (1H, br s), 3.72-3.55 (4H, m), 3.51-3.26 (6H, m), 1.29-1.08 (11H, m), 0.62-0.48 (4H, m), 0.38-0.25 (4H, m). ESI-MS (m/z): 385 [M+H]⁺.
- [1006] N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (135a):
- [1007] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중의 N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-비스-사이클로프로필메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (134)(190 mg, 0.49 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(170 mg, 82%).
- [1008] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.91 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.56-7.47 (1H, m), 6.71-6.60 (1H, m), 3.60 (4H, q, J= 7.1 Hz), 3.55-3.45 (4H, m), 3.40 (2H, dd, J=7.0, 5.2 Hz), 1.27-1.11 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.19 (6H, t, J=7.2 Hz), 0.66-0.60 (2H, m), 0.60-0.54 (2H, m), 0.38-0.29 (4H, m). ESI-MS (m/z): 385 [M+H]⁺; 녹는점: 215-217℃.
- [1009] **실시예 64: N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (136) 및 그의 염산염 (137a)**
- [1010] 화합물 (32)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민(2)(250 mg, 0.79 mmol)과 에틸아민(70% 수용액)을 반응시켜, N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (136)(175 mg, 67%)을 수득하였다.
- [1011] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.48 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.49-3.38 (8H, m), 1.69 (4H, 육중선, J=7.4 Hz), 1.23 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺.
- [1012] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중의 N²,N⁶-디에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (136)(160 mg, 0.48 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(155 mg, 87%).
- [1013] 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.92 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.47 (1H, s), 6.67 (1H, s), 4.80 (1H, s), 3.64-3.30 (8H, m), 1.82-1.68 (4H, m), 1.29-1.18 (6H, m), 1.02 (6H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; 녹는점: 190-192℃.
- [1014] **실시예 65: N²,N⁶-디사이클로프로필-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (138)**
- [1015] *n*-부탄올(3.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2)(300 mg, 0.95 mmol) 및 사이클로프로필아민(396 μL, 5.71 mmol)의 혼합물을 130℃에서 72시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 부가적인 분할의 사이클로프로필아민(263 μL, 3.80 mmol)을 첨가하였으며 130℃에서 48시간 동안 연속

하여 가열하였다. 휘발성 물질을 증류하여 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (35 mL) 및 포화 NaHCO_3 용액(30 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N^2, N^6 -디사이클로프로필- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**138**) (66 mg, 19%)을 수득하였다.

[1016] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 6.93-6.88 (2H, m), 6.36-6.33 (2H, m), 3.41-3.34 (4H, m), 2.85-2.77 (2H, m), 1.60 (4H, sextet, $J=7.3$ Hz), 0.90 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.64-0.57 (4H, m), 0.46-0.41 (4H, m). ESI-MS (m/z): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 210-212°C.

[1017] **실시예 66:** N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**139**) 및 그의 염산염 (**140a**)

[1018] DMSO (1.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N, N' -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (**2**) (300 mg, 0.95 mmol) 및 사이클로프로필메틸아민(1.0 mL, 11.53 mmol)의 혼합물을 145°C에서 22시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 물(10 mL)을 첨가하였으며 생성 침전물을 여과하고 건조하여, N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**139**) (320 mg, 88%)을 수득하였다.

[1019] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ /트리플루오로아세트산, ppm): δ 9.0-7.0 (4H, br s), 3.50-3.40 (4H, m), 3.26 (4H, d, $J=7.0$ Hz), 1.69-1.58 (4H, m), 1.13-1.02 (2H, m), 0.93 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 0.50-0.38 (4H, m), 0.31-0.19 (4H, m). ESI-MS (m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1020] 화합물 (**29a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 에탄올 중에서 N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**139**) (280 mg, 0.73 mmol)을 2M HCl /디에틸 에테르로 처리하였다. 생성물을 에탄올로 결정화하여, N^2, N^6 -비스-사이클로프로필메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염(305 mg, 99%)을 수득하였다.

[1021] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.3-6.7 (4H, m), 3.52-3.36 (4H, m), 3.28 (4H, d, $J=6.8$ Hz), 1.65 (4H, 육중선, $J=7.3$ Hz), 1.15-1.04 (2H, m), 0.95 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.54-0.40 (4H, m), 0.35-0.24 (4H, m). ESI-MS (m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 221-224°C.

[1022] **실시예 67:** $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^6, \text{N}^6$ -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**141**) 및 그의 이염산염 (**142a**)

[1023] *n*-부탄올(5.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (**2**) (300 mg, 0.95 mmol) 및 2M 디메틸아민/THF(4.75 mL, 9.50 mmol)의 혼합물을 110°C에서 40시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액(20 mL) 및 CH_2Cl_2 (20 mL) 사이에서 분배하였다. 물 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^6, \text{N}^6$ -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**141**) (280 mg, 89%)을 수득하였다.

[1024] ESI-MS (m/z): 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1025] 화합물 (**3a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/에탄올(3/1) 중의 $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^6, \text{N}^6$ -테트라메틸- N^4, N^8 -디-*n*-프로필-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (**141**) (270 mg, 0.81 mmol)을 2M HCl /디에틸 에테르로 처리하였다(270 mg, 82%).

- [1026] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 12.24 (2H, br s), 11.57 (2H, s), 3.67-3.56 (4H, m), 3.45 (12 H, s), 1.90-1.77 (4H, m), 1.01 (6H, t, $J=7.3$ Hz). ESI-MS (m/z): 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: : 240-242°C. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_8$: C, 47.41; H, 7.46; N, 27.64. Found: C, 47.33; H, 7.46; N, 27.45.
- [1027] **실시예 68:** N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (144) 및 그의 염산염 (145a)
- [1028] N^4, N^8 -디알릴-2,6-디클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (143):
- [1029] THF (20 mL) 중의 2,4,6,8-테트라클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘 (1)(700 mg, 2.59 mmol) 용액에 THF (5 mL) 중의 알릴아민(815 μL , 10.89 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 90분간 교반한 후 상온에서 30분간 교반하였다. 포화 NaHCO_3 용액(30 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후 식염수 용액(50 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하여, N^4, N^8 -디알릴-2,6-디클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (143)(730 mg, 91%)을 수득하였다.
- [1030] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.00-6.91 (2H, m), 5.95 (2H, ddt, $J=17.2, 10.2, 5.8$ Hz), 5.32 (2H, ddt, $J=17.2, 1.5, 1.5$ Hz), 5.25 (2H, ddt, $J=10.2, 1.5, 1.5$ Hz), 4.23 (4H, ddt, $J=5.8, 5.8, 1.5$ Hz). ESI-MS (m/z): 311, 313, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1031] N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (144):
- [1032] *n*-부탄올(1.0 mL) 중의 N^4, N^8 -디알릴-2,6-디클로로-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (143)(350 mg, 1.12 mmol) 및 메틸아민(40% 수용액, 1.0 mL)을 130°C에서 40시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고 포화 NaHCO_3 용액(30 mL)을 첨가하였으며, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하고 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 생성물을 PE/EtOAc (20:1)로부터 PE/EtOAc (1:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (144)(225 mg, 67%)을 수득하였다.
- [1033] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.57 (2H, s), 6.05-5.93 (2H, m), 5.32-5.23 (2H, m), 5.19-5.14 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.19-4.12 (4H, m), 2.96 (6H, d, $J=5.1$ Hz). ESI-MS (m/z): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [1034] N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 염산염 (145a):
- [1035] 화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산/에탄올(1/1) 중의 N^4, N^8 -디알릴- N^2, N^6 -디메틸-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (144)(220 mg, 0.73 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다 (130 mg, 89%).
- [1036] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 15.22-15.01 (0.2H, m), 14.30-14.02 (0.8H, m), 9.90-9.62 (0.2H, m), 7.90-7.75 (0.8H, m), 7.66-7.49 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.06-5.88 (2H, m), 5.44-5.10 (4H, m), 4.86 (1H, m), 4.36-4.08 (4H, m), 3.13-2.88 (6H, m). ESI-MS (m/z): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: : 224-226°C.
- [1037] **실시예 69:** $\text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^8$ -트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (147) 및 그의 이염산염 (148a) (반응식 22)
- [1038] 6-클로로- $\text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^8$ -트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (146):
- [1039] *n*-부탄올(1.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (143)(311 mg, 1.00

mmol) 및 알릴아민(340 μ L, 4.50 mmol)을 70°C에서 16시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO_3 용액(20 mL)을 첨가하고, 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 생성물을 PE/EtOAc (20:1)로부터 PE/EtOAc (1:2)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 6-클로로-N²,N⁴,N⁸-트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**146**) (230 mg, 69%)을 수득하였다.

[1040] 400 MHz ¹H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.76 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.61 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.04-5.89 (3H, m), 5.33-5.12 (6H, m), 5.01 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.22 (2H, ddt, J=5.8, 5.8, 1.5 Hz), 4.14 (2H, ddt, J=5.8, 5.8, 1.5 Hz), 4.07 (2H, ddt, J=5.7, 5.7, 1.6 Hz). ESI-MS (m/z): 332, 334 [M+H]⁺.

[1041] N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**147**):

[1042] n-부탄올(5.0 mL) 중의 6-클로로-N²,N⁴,N⁸-트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**146**) (175 mg, 0.53 mmol) 및 1-(4-플루오로벤질)-피페라진(206 mg, 1.06 mmol)을 70°C에서 60시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO_3 용액(20 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 생성물을 PE/EtOAc (20:1)로부터 PE/EtOAc (2:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**147**) (210 mg, 81%)을 수득하였다.

[1043] 400 MHz ¹H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.36-7.28 (2H, m), 7.05-6.96 (2H, m), 6.51 (2H, br s), 6.05-5.88 (3H, m), 5.32-5.20 (3H, m), 5.20-5.06 (3H, m), 4.69 (1H, br s), 4.20-4.10 (4H, m), 4.09-4.01 (2H, m), 3.82-3.70 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.53-2.42 (4H, m). ESI-MS (m/z): 490 [M+H]⁺.

[1044] N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 이염산염 (**148a**):

[1045] 화합물 (**20a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중의 N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-[4-(4-플루오로벤질)-피페라진-1-일]-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**147**) (200 mg, 0.41 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(105 mg, 45%).

[1046] 400 MHz ¹H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.19-7.10 (2H, m), 6.91-6.79 (1H, m), 5.99-5.79 (3H, m), 5.35-5.24 (4H, m), 5.23-5.14 (2H, m), 4.79-4.68 (2H, m), 4.31-4.20 (2H, m), 4.20-4.05 (6H, m), 3.88-3.75 (2H, m), 3.51-3.37 (2H, m), 2.84-2.69 (2H, m). ESI-MS (m/z): 490 [M+H]⁺; 녹는점: 239-241°C.

[1047] **실시예 70: N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**149**) 및 그의 이염산염 (**150a**) (반응식 22)**

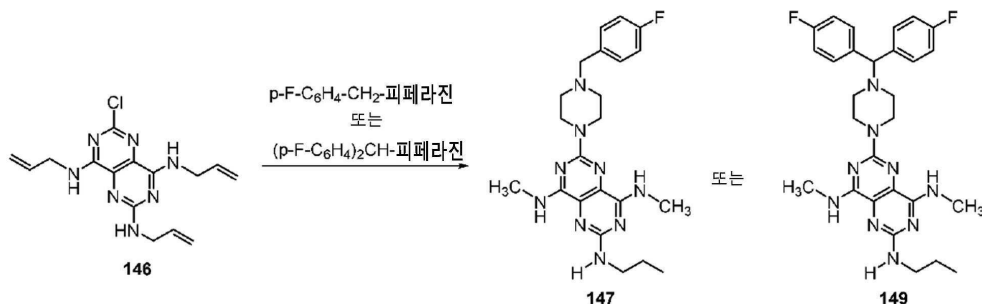
[1048] 화합물 (**147**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 6-클로로-N²,N⁴,N⁸-트리알릴-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**146**) (230 mg, 0.69 mmol) 및 1-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진을 반응시켜, N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**149**) (260 mg, 64%)을 수득하였다.

[1049] 300 MHz ¹H-NMR (CDCl_3 , ppm): δ 7.43-7.33 (4H, m), 7.04-6.93 (4H, m), 6.68-6.27 (2H, m), 6.07-5.86 (3H, m), 5.31-5.19 (3H, m), 5.19-5.06 (3H, m), 4.80-4.55 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.19-4.08 (4H, m), 4.08-3.99 (2H, m), 3.82-3.68 (4H, m), 2.49-2.35 (4H, m). ESI-MS (m/z): 584 [M+H]⁺.

[1050] 화합물 (**20a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 1,4-디옥산 중의 N²,N⁴,N⁸-트리알릴-6-{4-[비스-(4-플루오

로페닐)-메틸]-피페라진-1-일}-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,8-트리아민 (149)(250 mg, 0.43 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하여 85% 수율로 수득하였다(240 mg, 85%y).

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.64 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.05-7.88 (4H, m), 7.47 (1H, s), 7.18-7.07 (4H, m), 6.81 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.97-5.78 (3H, m), 5.33-5.26 (2H, m), 5.26-5.10 (4H, m), 4.91-4.80 (1H, m), 4.70-4.51 (2H, m), 4.26-4.19 (2H, m), 4.17-4.01 (6H, m), 3.58-3.43 (2H, m), 2.93-2.72 (2H, m). ESI-MS (m/z): 584 [M+H]⁺; 녹는점: 240-242°C.



반응식 22.

실시예 71: N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (151) 및 그의 염산염 (152a)

n-부탄올(2.0 mL) 중의 2,6-디클로로-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-4,8-디아민 (2)(215 mg, 0.68 mmol) 및 에틸아민(70% 수용액, 1.00 mL)의 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(20 mL)로 세척한 후 식염수 용액(20 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 *n*-부탄올(2.0 mL)에 용해시키고 디에틸아민(1.0 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 130°C에서 60시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO₃ 용액(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척한 후 식염수 용액(30 mL)으로 세척하였으며 고체 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (151)(222 mg, 91%)을 수득하였다.

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 6.52 (1H, br s), 6.41 (1H, br s), 4.51 (1H, br s), 3.68-3.54 (4H, m), 3.52-3.34 (6H, m), 1.74-1.63 (4H, m), 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.18 (6H, t, J=7.0 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺.

화합물 (20a)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/에탄올(20/1) 중의 N²,N²,N⁶-트리에틸-N⁴,N⁸-디-*n*-프로필-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,4,6,8-테트라아민 (151)(207 mg, 0.57 mmol)을 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(220 mg, 97%y).

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 13.91 (1H, br s), 7.9-7.2 (2H, m), 6.66-6.56 (1H, m), 3.75-3.45 (10H, m), 1.82-1.69 (4H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20 (6H, t, J=6.9 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.01 (3H, t, J=7.4 Hz). ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; 녹는점: 205-206°C.

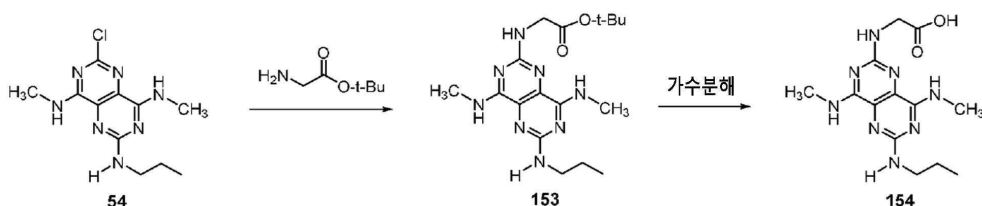
실시예 72: (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 tert-부틸 에스테르 (153) 및 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 (154) (반응식 23)

[1060] *n*-부탄올(4.0 mL) 중의 6-클로로- N^2 -*n*-프로필- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2,4,8-트리아민 (**54**)(300 mg, 1.06 mmol), 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드(297 mg, 2.13 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(732 μ L, 4.24 mmol)의 혼합물을 130℃에서 90시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO_3 용액(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 CH_2Cl_2 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:3)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르 (**153**)(150 mg, 38%)를 수득하였다.

[1061] ESI-MS (*m/z*): 377 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1062] 1,4-디옥산(2 mL) 중의 (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르 (**153**)(150 mg, 0.40 mmol) 용액에 1N NaOH 용액(2 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 1N HCl (pH 6-7)로 중화하였다. 생성 침전물을 여과하였으며 물(5 mL)로 세척하고 건조하여, (4,8-비스-메틸아미노-6-*n*-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 (**154**)(60 mg, 47%)를 수득하였다.

[1063] 400 MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 12.36 (1H, br s), 7.19 (2H, br s), 6.27 (1H, s), 6.17 (1H, br s), 4.06-3.96 (2H, m), 3.34-3.21 (2H, m, 물과 중첩됨), 2.98-2.84 (6H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz). ESI-MS (*m/z*): 321 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; 녹는점: 210-212℃.



[1064] **반응식 23.**

[1065] **실시예 73: *N*-*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드 (**156**) 및 그의 염산염 (**157a**)**

[1066] (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르 (**155**):

[1067] 1,4-디옥산(4.0 mL) 중의 2,6-디클로로- N^4, N^8 -디메틸-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4,8-디아민 (**25**)(207 mg, 0.80 mmol), 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드(112 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(276 μ L, 1.60 mmol)의 혼합물을 105℃에서 64시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 부가적인 분할의 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드(112 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(276 μ L, 1.60 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 80시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 포화 NaHCO_3 용액(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 화합된 유기 추출물을 물(50 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 PE/EtOAc (9:1)로부터 PE/EtOAc (1:9)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르 (**155**)를 수득하였다.

[1068] 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.72-6.64 (1H, m), 6.59-6.52 (1H, m), 5.43 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.24 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.18 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 3.14 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.05 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz). ESI-MS (*m/z*): 326, 328 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[1069] *N*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드 (**156**):

[1070] *n*-부탄올(4.0 mL) 중의 (6-클로로-4,8-비스-메틸아미노-피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일아미노)-아세트산 에틸 에스테르 (**155**)(204 mg, 0.63 mmol), *n*-프로필아민(515 μ L, 6.26 mmol)의 혼합물을 125℃에서 96시간 동안 밀폐된 바이알에서 가열하였다. 포화 NaHCO_3 용액(15 mL)을 첨가하고 생성 현탁액을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였

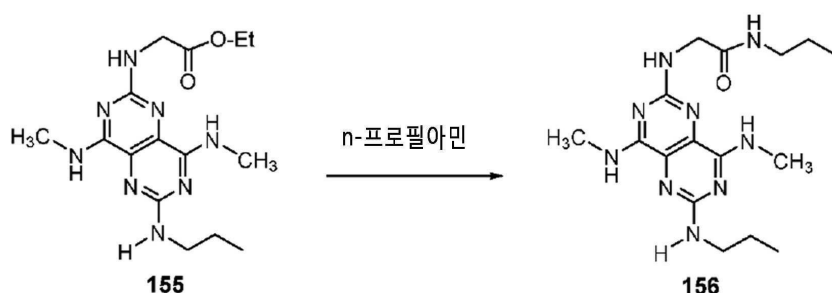
다. 화합된 유기 추출물을 물(40 mL)로 세척하였으며 고체 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 용매를 제거하였으며, 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ (97:3)로부터 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ (97:3) (1:1)로의 구배 용리를 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제하여, N-*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드 (**156**)(125 mg, 55%)를 수득하였다.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.66-6.60 (1H, m), 6.65 (1H, q, J=5.0 Hz), 6.37 (1H, q, J=5.0 Hz), 5.08-5.03 (1H, m), 4.76-4.71 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.38-3.32 (2H, m), 3.24-3.18 (2H, m), 3.06 (3H, d, J=5.1 Hz) 3.03 (3H, d, J=5.1 Hz) 1.62 (2H, 육중선, J=7.3 Hz) 1.45 (2H, 육중선, J=7.3 Hz) 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz) 0.83 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드 염산염 (**157a**):

화합물 (**20a**)의 제조를 위해 기술한 과정을 이용하여, 디에틸 에테르/에탄올(20/1) 중의 N-*n*-프로필-[2-(4,8-비스-메틸아미노-6-프로필아미노-피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일아미노)]-아세트아미드 (**156**)(113 mg, 0.31 mmol)를 2M HCl/디에틸 에테르로 처리하였다(105 mg, 85%).

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 6.67 (1H, s), 6.22 (2H, br s), 4.14-4.08 (2H, m), 3.51-3.44 (2H, m), 3.27-3.21 (2H, m), 3.21-3.18 (3H, m), 3.15-3.09 (3H, m), 1.67 (2H, 육중선, J=7.3 Hz), 1.50 (2H, 육중선, J=7.3 Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz). ESI-MS (m/z): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 녹는점: 262°C (dec.).



반응식 24.

실시예 74: 랫트 간 마이크로솜(RLM) 및 인간 간 마이크로솜(HLM)에서 선택 화합물의 시험관 내(*in vitro*) 대사 안정성

분석 설명:

간 마이크로솜을 일련의 시점 동안 시험 화합물과 배양하였다. 클리어런스 비율(clearance rate)이 높은 것으로 알려진 대조군 화합물(베라파밀)을 시험 화합물과의 비교를 위해, 모든 실험에 포함하였다. 시간 경과에 따른 모 화합물의 소멸을 평가하여, 분석을 수행하였다. 인간 데이터와의 종 비교를 수행하기 위해 다양한 동물 종의 마이크로솜이 사용될 수 있다.

재료 및 시약 제조:

0.5 M 스톡의 인산 칼륨 완충제를 탈이온수에서 희석하여, 50 mM의 작업 완충제를 제조하였다. 수회의 실험에 충분한 대규모의 용액을 제조하고, 진공 하의 0.2-마이크론 필터를 통해 여과-멸균하고, 상온에 저장하였다. 상기에서 제조된 15 mL 인산 칼륨 완충제 중에 100 mg NADPH 나트륨 염 분말을 용해시킴으로써, 8 mM NADPH 용액을 제조하고, 최종 농도가 8 mM이 되도록 하였다 (-20°C에서 분취 및 저장함). 메탄올 또는 50/50 메탄올/물 중에 상기 물질을 용해시켜, 시험 화합물의 스톡 용액(5 mM)을 제조하였다. 개별적으로, 20 mg/mL의 스톡 농도의 RLM (수컷, 집단(pooled)) 및/또는 HLM (혼성, 집단)을 수득하였다.

과정:

10 mL(또는 20 mL)의 미리 제조된 0.05 M 인산 칼륨 완충제를 50-mL 코니컬 튜브에 넣고, 1M MgCl_2 원액 (20 μ

L 또는 40 μ L)을 첨가하여, 최종 농도가 1.5 mM Mg^{2+} 가 되도록 하였다. 이어서, 상기 용액을 팔콘 튜브 (각 시험 화합물용)에 분취하였다. 5 mM 화합물 원액(4 μ L)을 사용하여, 최종 화합물 농도가 5 μ M이 되도록 제조하였다. 상기 분석물 내의 최종 유기 함량은 0.1%이었다. 이것으로부터, 상기 화합물-함유 완충액 300 μ L를 클러스터 튜브에 나누어 넣었다 (마이크로솜 인큐베이션을 갖는 듀플리케이트(duplicate) 반응 및 음성 대조군용 단독 반응). 20 mg/mL 마이크로솜 스톱을 농도가 4 mg/mL이 되도록, 인산 칼륨 완충제 중에 희석시켰다. 이어서, 4 mg/mL 마이크로솜 작업 용액의 50 μ L를 듀플리케이트 반응 웰에 넣었다. 음성 대조군 웰의 경우, 50 μ L의 인산 칼륨 완충제($MgCl_2$ 무함유)를 사용하였다. 클러스터 튜브를 37°C의 50-RPM 교반 배양기에서 약 10 분간 예열시켰다. 한편, 적절한 부피(1.5 mL 또는 3 mL)의 8 mM NADPH 용액을 가온시켰다. 다중-채널 피펫을 사용하여, 예열된 NADPH 용액 50 μ L를 모든 클러스터 튜브에 첨가하여, 효소 반응을 개시하였다. 그 후, 미리 결정된 시점 (0, 5, 10, 15, 30, 및 60 분)에, 내부 표준으로서, 프로프라놀롤을 함유한 아세트니트릴 150 μ L이 포함된 수집 플레이트에, 분취량 50 μ L를 이동시켰다. 마지막 시점의 수집 후, 플레이트(들)를 2000g에서 10분 동안 원심분리하고, 상청액을 LC-MS/MS 분석을 위해 운반하였다.

[1085] 데이터 해석:

[1086] 각 중복에 대해, 0분 인큐베이션 샘플에 대한 남아 있는 모 화합물의 백분율을 측정하고, 시간 대 잔여 화합물 %의 자연 로그에 기초하여, 제거 반감기(elimination half-life)를 계산하였다. 화합물의 시험관 내(*in vitro*) 대사 안정성을 평가하기 위해, 하기 파라미터를 계산하였다:

[1087] C_{mp} = 마이크로솜 단백질의 농도(mg/mL)

[1088] $t_{1/2}$ = 반감기(분), 여기서 $t_{1/2} = 0.693/\text{기울기}$

[1089] CL_{int} = 본질적인 간의 클리어런스(hepatic clearance)(μ L/분/mg), 여기서 $CL_{int} = 0.693/(t_{1/2} \times C_{mp})$

[1090] 시험 화합물의 대사 안정성은 하기와 같이 분류된다:

[1091] 저 클리어런스: $CL_{int}(\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) < 10$ (RLM) 또는 5 (HLM)

[1092] 중간 클리어런스: $10 \leq CL_{int}(\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) \leq 60$ (RLM) 또는 $5 \leq CL_{int}(\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) \leq 35$ (HLM)

[1093] 고 클리어런스: $CL_{int}(\mu\text{L}/\text{분}/\text{mg}) > 60$ (RLM) 또는 35 (HLM)

[1094] **실시예 75: 랫트에서 화합물 4a의 약동학적 및 경구적 생체이용률**

[1095] 생체 내(In-Life) 과정:

[1096] Sprague-Dawley 랫트(200-300 g)에 실험실용 표준 설치류 사료를 제공하고, 실내 온도를 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ 로, 그리고 상대 습도를 $50 \pm 20\%$ 로 유지하면서, 12-시간 광(light) 및 12-시간 암(dark) 사이클로, 개별 케이지 내에서 상기 랫트를 사육하였다. 투여 전 하룻밤 동안, 랫트를 공복으로 유지하고, 혈액 시료를 채취한 6시간 후, 사료를 다시 제공하였다. 혈액 시료를 채취한 6시간 후까지, 잠자리(bedding)를 제거하였다. 물은 분석내내 임의로 제공하였다.

[1097] 경구 분석:

[1098] 3 또는 4 마리의 랫트에, 위관 영양법(gavage) 주사 바늘을 통해, 10-30 mg/kg (10 mL/kg)으로 경구 투여할 수 있는, 바람직한 경구용 제형으로, 시험 화합물의 투여 용액을 제조하였다. 경구 투여 후, 0분(투여 전), 15분, 및 30분 및 1, 2, 4, 6, 8, 및 24시에, 경정맥 또는 대퇴정맥을 통해 모든 혈액 시료(시료당 250 μ L)를 채취하였다. 유동 대체물(1.5 mL의 0.9% 염화나트륨 주입, USP)을 혈액 시료 채취 2시간 후, 1회 피하 투여하였다. 항응고제로 코팅된 BD 마이크로테이너 튜브에 혈액 시료를 수집하고, 얼음에 배치하고, 30분 내에, 15,000 g에서 3분간 원심분리하여, 혈장 시료를 수득하였다. 모든 혈장 시료는 LC-MS/MS 분석시까지 -70°C 에 저장하였다.

[1099] 정맥내 분석:

[1100] 3 또는 4 마리의 랫트에, 2-5 mg/kg(2 mL/kg)으로 꼬리-정맥(tail-vein), 경정맥 또는 대퇴정맥을 통해 정맥내 볼러스 주입할 수 있는, 바람직한 정맥내 제형으로, 시험 화합물의 투여 용액을 제조하였다. 정맥내 투여 후, 0(투여 전), 5, 15, 및 30분 및 1, 2, 4, 6, 8, 및 24시에, 경정맥 또는 대퇴정맥을 통해 모든 혈액 시료(시료당 250 μ L)를 채취하였다. 유동 대체물(1.5 mL의 0.9% 염화나트륨 주입, USP)을 혈액 시료 채취 2시간 후, 1

회 피하 투여하였다. 항응고제로 코팅된 BD 마이크로테이너 튜브에 혈액 시료를 수집하고, 얼음에 배치하고, 30 분 내에, 15,000g에서 3분간 원심분리하여, 혈장 시료를 수득하였다. 모든 혈장 시료는 LC-MS/MS 분석시까지 -70 °C에 저장하였다.

[1101] 생체분석 시험:

[1102] 혈장 시료(초래된(incurred) 분석 시료, 교정 표준(calibration standard), 품질 대조군)을 하기와 같이 통상의 방법으로 제조하였다. 내부 표준이 포함된 아세토니트릴 2 부피를 혈장 1 부피에 첨가하여, 혈장 단백질을 침전시켰다. 시료를 원심분리(3,000 g에서 5분간)시키고, 상청액을 LC-MS-MS 분석을 위해 분리하였다. 적절한 부피의 스톱 용액을 직접 블랭크 혈장에 첨가하여 교정 표준을 제조하였으며, 수집한 혈장 시료에도 동일하게 처리하였다. 정량화를 위해, 일반적인 방식으로, 2 ng/ml 내지 10 µg/mL의 범위로 교정 표준을 제조하였다. 동일한 방식으로 고농도, 중간 농도 및 저농도로 품질 대조군 시료를 제조하고, 이들을 시험 결과의 품질 보장을 위해 사용하였다. 6개의 QC 표준 중 2개 이하가 정상치의 20% 이상 상이하였다. 각 시험 화합물의 특징적인 이온의 검출, 추가적 관련 분석물 및 내부 표준을 위한 다중 반응 모니터링을 이용하여 LC-MS-MS 분석을 수행하였다. 상기 분석물의, 모든 이온 공급원 및 탠덤 MS 기구 파라미터를 고 민감성 및 선택성으로 최적화하였다.

[1103] 약동학적 데이터 분석:

[1104] WinNonlin 소프트웨어(Pharsight, 버전 5.1)를 사용하여, 비구획 접근법 (non-compartmental approach)을 토대로, 모든 약동학적 파라미터를 측정하였다. 반-로그 스케일로, 혈장 농도-시간 곡선의 말단 단계의 선형 회귀 분석으로부터, 기울기(λz)를 이용하여 $\ln 2 / \lambda z$ 으로서 말단 제거 반감기($t_{1/2}$)를 계산하였다. 선형 사다리꼴 공식을 이용하여, 비구획 분석에 의해 혈장 농도-시간 곡선 하에서의 면적 (AUC_{inf})을 측정하고, 측정가능한 최종 농도(C_{last}) 및 말단 기울기(λz)를 이용하여, $C_{last} / \lambda z$ 로서 무한대로 외삽하였다. 정맥내 투여 후 최초 2 시점에서 선형 외삽법에 의해, 정맥내 투여 후 0시(C_0)에서의 혈장 농도를 추산하였다. AUC_{inf} 에 의해, 최초 모멘트 곡선($AUMC_{inf}$) 하에서의 면적을 나누어, 평균 잔류 시간(MRT)을 수득하였다. AUC_{inf} 에 의해 나눈 정맥내 투여량으로서, 전신 혈장 클리어런스(CL_p)를 계산하였다. CL_p 및 MRT의 산물로서, 정상 상태의 분포 부피(V_{ss})를 결정하였다. 최고 혈장 농도 도달 시간(T_{max})은 관찰된 최고 농도 도달 시간을 기초로 하였다. 최고 혈장 농도(C_{max})는 T_{max} 에서 나타나는 관찰된 최고 농도이다. 투여량-정규화 정맥내 AUC_{inf} 에 대한 평균 투여량-정규화 경구 AUC_{inf} 의 백분율로서, 절대적인 경구적 생체이용률(F)을 계산하였다.

[1105] 통계학적 분석:

[1106] WinNonlin 또는 마이크로소프트 엑셀 응용을 이용하여, 평균, 표준 편차 및 변이 계수와 같은 계산된 약동학적 파라미터 및 생체 분석 데이터의 개괄적인 통계자료를 결정하였다.

[1107] **실시예 76: 마취된 랫트 폐활량 스크리닝 시험을 이용한, 호흡률(RR), 일호흡 용적(V_T), 및 산출 분당 용적에 대한 본 발명의 화합물의 영향**

[1108] 마취 랫트는 호흡 및 심혈관 기능에 대한 화합물의 신속한 스크리닝 방법을 제공한다. 의식이 있는 랫트 모델과 대조적으로, 마취 모델은 기준선 심혈관 및 호흡 측정에 변화가 거의 없는 실험 설정을 제공한다. 이 시험에서 스크리닝된 화합물을 의식이 있는 랫트 모델에서 실험할 수 있다.

[1109] 방법 개요:

[1110] 랫트를 처음에 3% 이소플루란에 의해 마취(흡입)시키고, 대퇴 동맥 및 정맥 캐놀라를 수술에 의해 삽입하였다. 캐놀라 삽입시, 랫트를 우레탄 마취(1.5 g/kg; i.v.)시키고, 기관 절개를 수행하였다. 기관 캐놀라를 위치시킨 후, 호흡 기류를 기록하기 위해, 가스용적측정기(pneumotachometer)에 연결하고, 호흡률(RR, respiratory rate), 일호흡 용적(V_T , tidal volume), 및 이의 산출 분당 용적(minute volume)을 도출하였다. 수술 준비가 완료되면, 동물을 30분 동안 안정화시키고, 호흡률, 일호흡 용적, 분당 용적, 혈압 및 심장박동수를 연속적으로 기록하였다. 대퇴 동맥으로부터 수집된 동맥혈로부터 동맥혈 기체(ABG)를 수득하였다. 비히클 및 각 투여량의 화합물 투여 이전 및 투여시로부터 6분 후, ABG를 측정하였다. 정맥 캐놀라에 의해 볼러스 주입을 통해 스크리닝할 화합물을 투여하고, 식염수로 세정하고(총 투여 시간은 약 30초임), 심혈관계 활동의 변화에 대해 적어도 6분 동안 상기 동물을 모니터링하였다. 최적의 용해도가 보장되는 제형으로 화합물을 제조하였다. 일반적으로, 비히클 대조군을 각 시험 화합물의 제형에 매치시켰다. 스크리닝할 화합물의 투여량은 0.1 및 0.3 mg/kg이었다.

모든 심혈관 및 호흡 측정치가 기준선 수준으로 회복될 때까지, 다음 투여량을 투여하지 않았다. 사용된 양성 대조군 화합물은 N-[4,6-디-(n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-N,0-디메틸-히드록실아민 또는 N-[2,6-디-(n-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일]-N,0-디메틸-히드록실아민이었고, 실험을 입증하고, 또한 스크리닝할 화합물과 비교할 수 있는 측정치로서 사용하기 위해, 두 종류 모두 각 스크리닝 실험 마지막에 투여하였다(0.3 mg/kg 투여량).

[1111]

데이터 분석:

[1112]

30초 평균에서 심혈관 및 호흡 데이터를 수집하여 데이터를 분석하였다 (BIN). 시도 2분 전 및 시도 6분 후에 데이터를 도표화하였다.

[1113]

결과:

[1114]

화합물 (4a)는 분당 환기에서, 기준치 이상의 즉각적인 단기간(약 2분 동안) 증가를 일으켰다(도 1). 이러한 증가는 일호흡 용적(도 3)보다는 주로 호흡률(도 2)에 대한 촉진적인 영향에 인한 것이었다. 맥박수(도 5) 및 혈압(도 6)에서의 화합물 (4a)의 영향은 낮았다. 화합물 (4a)는 면적-하-곡선에 의해 측정된 바와 같이 참고 화합물에 비해 높은 영향을 나타내었다(도 4).

[1115]

화합물 (27a)는 분당 환기에서, 기준치 이상의 즉각적인 단기간(약 2분 동안) 증가를 일으켰다(도 7). 이러한 증가는 일호흡 용적(도 9) 뿐만 아니라 호흡률(도 8)에 대한 촉진적인 영향에 인한 것이었다. 화합물 (27a)은 맥박수(도 11) 및 혈압(도 12)에서 최소한의 영향을 나타내었다. 화합물 (27a)은 면적-하-곡선에 의해 측정된 바와 같이 참고 화합물에 비해 높은 영향을 나타내었다(도 10).

[1116]

실시예 77: 본 발명의 화합물의 마이크로솜 안정성 및 환기 활성

[1117]

대표적인 데이터를 표 7에 예시하며, 랫트 및 인간 마이크로솜에서의 화합물 안정성(반감기)에 따른 영향의 누적 측정치인 2분 면적 하 곡선(AUC)의 전반적인 증가, 최대 분당 환기에 대한 각 화합물의 영향(V_E 의 증가)을 표 7에 정리한다.

[1118] [표 7] 본 발명의 화합물의 마이크로솜 안정성 및 환기 활성

화합물#	V _E 피크 (%Inc.)	AUC MV Inc (2 분) (표준화합물 대비 비율)	RLM T ½ (분)	HLM T ½ (분)
4a	176	1.28	273	411
6a	60	0.54	416	>500
8a	44	0.14	331	>500
10a	11	0.07	162	462
13a	131	0.56	204	342
15a	6	0.00	34	91
17a	2	0.05	25	29
19a	4	0.00	106	110
22a	9	0.01	9	21
24a	123	0.43	162	119
27a	122	1.22	136	127
29a	135	0.95	44	94
81a	0	0.00	274	198
83a	95	1.05	335	249
85a	104	0.51	386	389
87a	18	0.18	ND	ND
89a	169	0.92	ND	ND
91	9	0.08	24	102
93a	7	0.03	14	81
95a	115	0.36	ND	ND
97a	38	0.26	ND	ND
99a	24	0.19	ND	ND
101	3	0.00	ND	ND
103a	0	0.00	ND	ND
105a	7	0.00	ND	ND
107a	0	0.00	ND	ND
108	11	0.05	ND	ND
110a	0	0.00	ND	ND
112a	20	0.14	104	121
114a	6	0.05	249	305
116a	0	0.00	ND	ND
118a	5	0.05	34	72
120a	70	0.36	82	114
122a	6	0.00	ND	ND
125a	133	0.80	ND	ND
127a	125	0.86	ND	ND
129a	21	0.25	ND	ND

[1119]

81a	0	0.00	274	198
83a	95	1.05	335	249
85a	104	0.51	386	389
87a	18	0.18	ND	ND
89a	169	0.92	ND	ND
91	9	0.08	24	102
93a	7	0.03	14	81
95a	115	0.36	ND	ND
97a	38	0.26	ND	ND
99a	24	0.19	ND	ND
101	3	0.00	ND	ND
103a	0	0.00	ND	ND
105a	7	0.00	ND	ND
107a	0	0.00	ND	ND
108	11	0.05	ND	ND
110a	0	0.00	ND	ND
112a	20	0.14	104	121
114a	6	0.05	249	305
116a	0	0.00	ND	ND
118a	5	0.05	34	72
120a	70	0.36	82	114
122a	6	0.00	ND	ND
125a	133	0.80	ND	ND
127a	125	0.86	ND	ND
129a	21	0.25	ND	ND
132a	76	0.98	ND	ND
135a	0	0.00	ND	ND
137a	197	0.88	97	227
138	77	0.53	331	>500
140a	3, 7	0.01, 0.05	50	71
142a	5	0.05	ND	ND
145a	146	0.88	ND	ND
148a	0	0.00	ND	ND
150a	0	0.00	ND	ND
152a	1	0.00	ND	ND
154	0	0.00	ND	ND
157a	5	0.04	ND	ND

* 비교화합물로 이용된

N-[2,6-디-(n-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일]-N,O-디메틸-히드록실아민.

실시예 78: 무호흡, 수면 구조 및 환기 반응에 대한 본 발명의 화합물의 영향

본 분석의 목적은 렛트 모델에서, 무호흡, 환기 및 수면 구조에 대한 본 발명의 선택 화합물의 영향을 정량화하는 것이다. 상기 분석은 2 개의 처리 조건으로 이루어졌다: (1) 경구 투여된 만성 모르핀 및 시험 화합물, 및 (2) 만성 모르핀 및 경구 비히클.

마른 성체 수컷 Zucker 렛트를 뇌전도(EEG) 및 근전도(EMG) 텔레미터 이식을 위해 마취시켰다. 동물을 추가로 이용하기 전에 수술 후 적어도 1주일을 허용하였다. 개별 사육된 렛트의 음용수에 모르핀 설페이트를 첨가하였고, 이때 그 농도는 0.1 mg/mL 모르핀으로 시작하여, 2주 내에 최종 농도가 0.6 mg/ml에 도달하도록 증가시켰다. 모든 호흡 측정은, 동물들이 전신 혈류측정 챔버에서 제한되지 않고 동물들의 수면 및 자유로운 이동이 허용되는 과정에서 이루어졌다. 금단 유발(withdrawal)을 피하기 위해, 각 혈류측정 실험 과정 동안, 모르핀 물을 연속적으로 공급하였다. 모든 처리 조건에서, 분당 용적 및 중추성 수면 무호흡(CSA)의 수를 측정하였다. 데이터 수집 개시 전에, 동물들이 적어도 1 내지 1.5 시간 동안 챔버에 적응할 수 있도록 하였다. 생체성 텔레미터 및 그 수용기를 혈류측정 챔버 아래에 바로 설치하고, EEG, EMG 및 체온 신호를 연속적으로 수집하는

데 이용하였다. 최종 분석에서는, 호흡에서의 생물학적 리듬(circadian rhythm)의 영향을 조절하기 위해 10 am 내지 4:30 pm 사이에 수집된 데이터만을 사용하였다.

[1124]

비히클 내의 시험 화합물 또는 동일한 용적의 비히클을 12 pm에, 경구 위관 영양법(gavage) 튜브를 통해 투여하였다. 10 am 내지 12 pm 사이에 수집된 데이터는 기준선(약물-전) 조건을 나타내었다. 12 pm 내지 4:30 pm 사이에 수집된 데이터는 약물-후 조건을 나타내었다. 비수면, NREM 수면, 및 REM 수면시, 렛트의 수면-비수면 거동의 단계화를 위한 EEG 및 EMG 파형 분석은 설치류가 포함된 종래의 수면 연구를 기초로 하였다. 중추성 무호흡은, 기준선 기록 과정 동안 평균 사이클 기간의 2배 또는 그 이상의 호흡 사이클 기간으로서 정의된다. 각 수면-비수면 상태의 시간 백분율, 분당 용적 및 중추성 수면 무호흡 카운트를 2-방향 ANOVA를 이용하여 처리 군 사이에서 비교하였다(요소: 약물 처리 및 시간). 전신 혈류측정법을 이용하는 경우, 움직임이 정밀한 용적 측정을 방해하기 때문에, 비수면 과정 동안의 호흡 데이터는 분석하지 않았다. ANOVA에 의해 차이점이 검출된 경우, 모든 주요 효과 및 상호작용을 위해, Student-Neuman-Keuls post hoc 시험을 진행하였다. $p < 0.05$ 의 경우, 차이가 유의한 것으로 고려하였다. 값은 평균 $\pm$ SE로 나타낸다.

[1125]

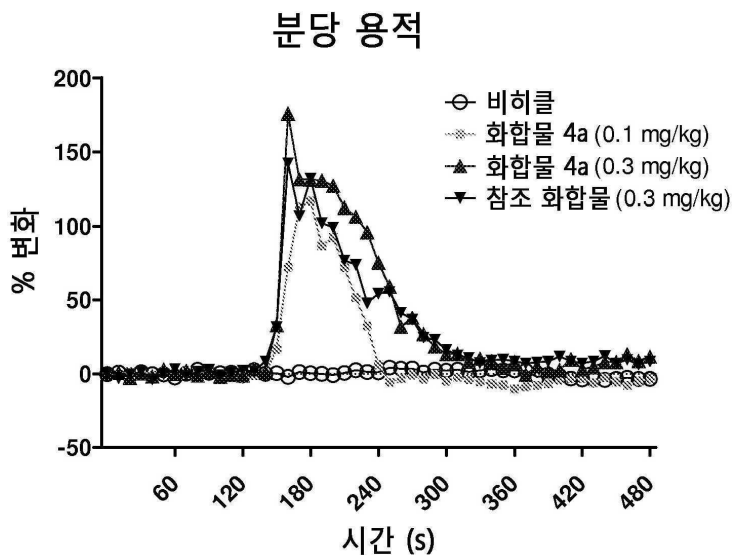
본 발명의 화합물은, 환기 자극(분당 용적의 증가)이 발생하지 않는 투여량으로 오피오이드를 만성적으로 투여한 렛트에서 무호흡을 감소시켰다. 비제한적인 예로서, 화합물 (27a), (85a), (137a) 및 (145a)는 무호흡 빈도를 감소시켰고(도 14, 19, 24 및 29), 기준선에 비해 시간당 무호흡수를 감소시켰으며(도 15, 20, 25 및 30), 및 비히클에 비해 시간당 무호흡수를 감소시켰다(도 16, 21, 26 및 31). 또한, 비제한적인 예로서, 화합물 (27a), (85a), (137a) 및 (145a)는 분당 용적을 증가시키지 않으며(도 17, 22, 27 및 32), 시간 단위당 환기 증가를 일으키지 않는다(도 18, 23, 28 및 33).

[1126]

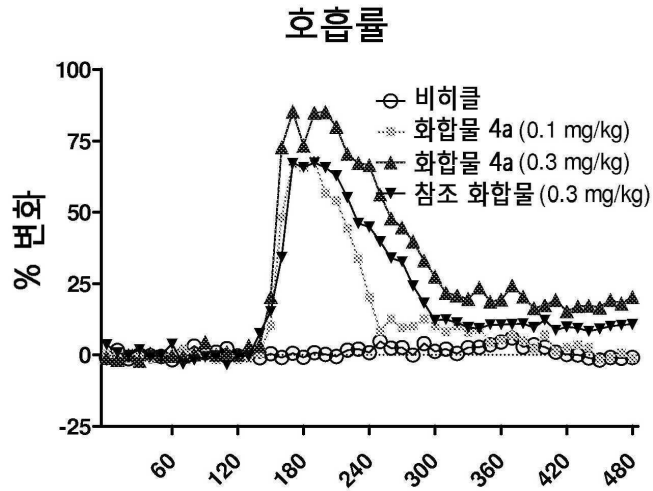
본 명세서에서 인용되는 각각의 모든 특허, 특허 출원 및 공보의 명세서는 본 명세서에 그 전문이 참조로서 포함된다. 본 발명이 구체적인 실시형태를 참조로 설명한다 할지라도, 본 발명의 진정한 정신 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 발명의 다른 실시형태 및 변형물이 당업자에 의해 고안될 수 있다는 것은 자명하다. 첨부된 특허 청구범위는 이러한 모든 실시형태 및 균등한 변형물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

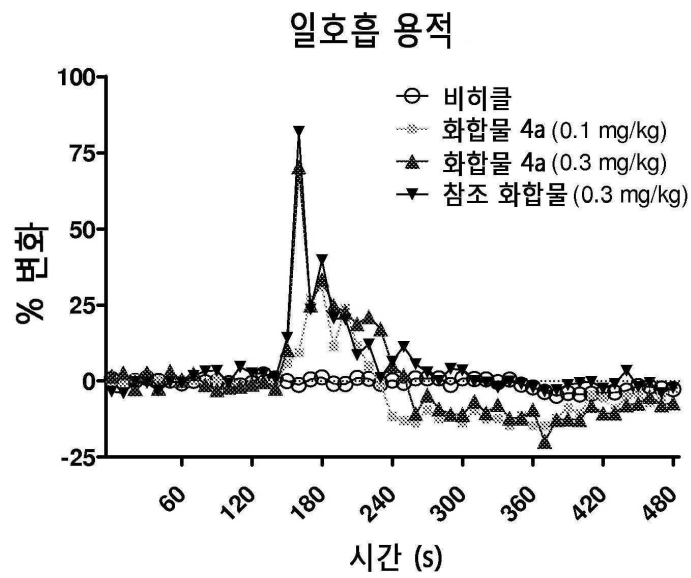
도면1



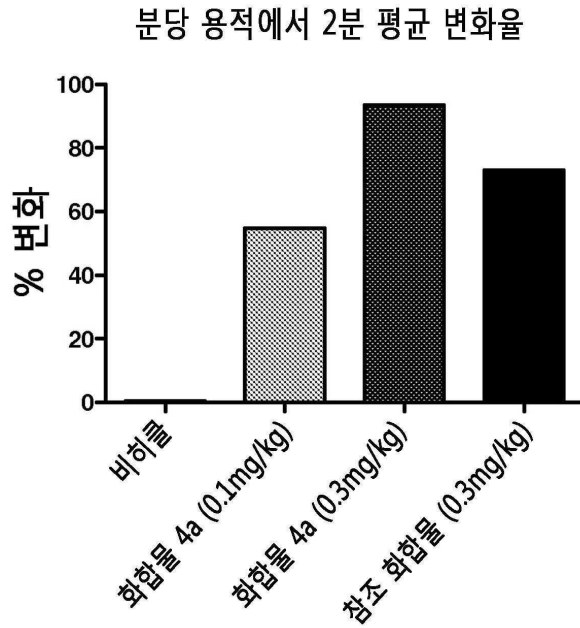
도면2



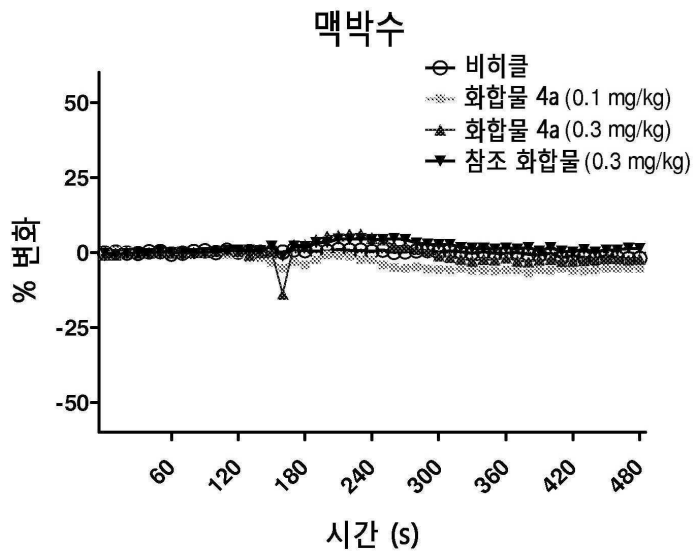
도면3



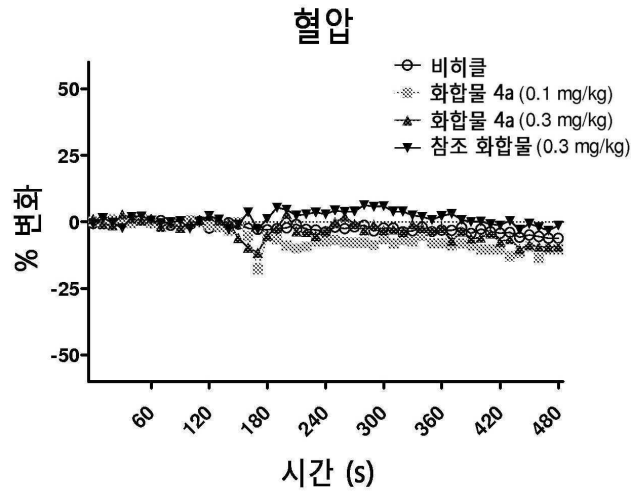
도면4



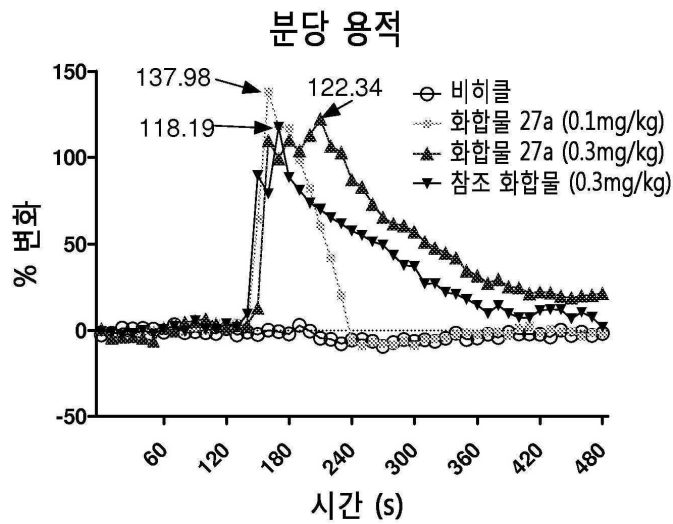
도면5



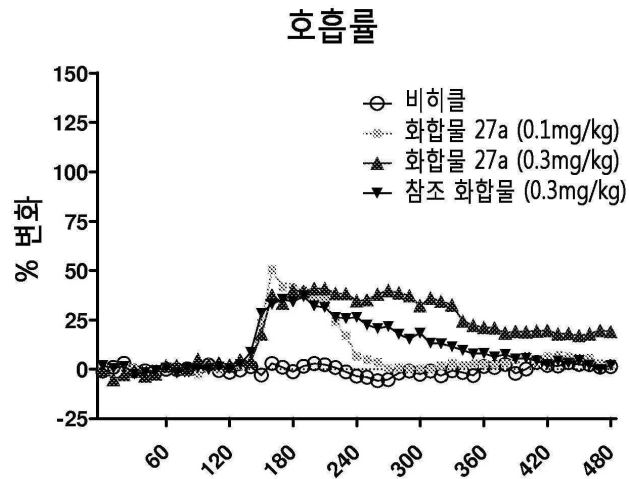
도면6



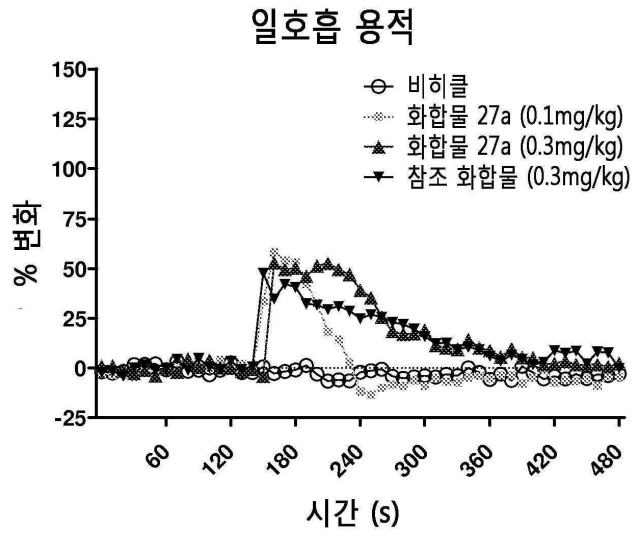
도면7



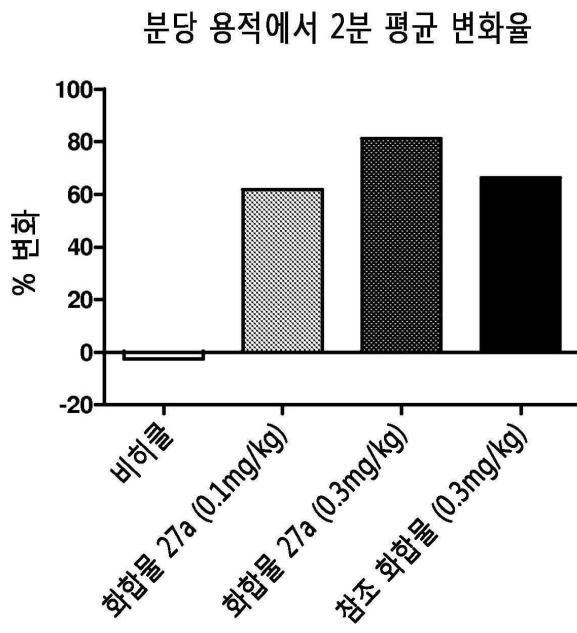
도면8



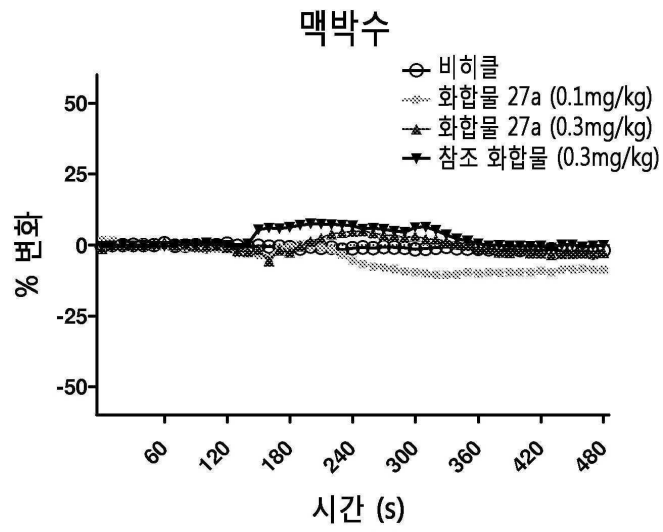
도면9



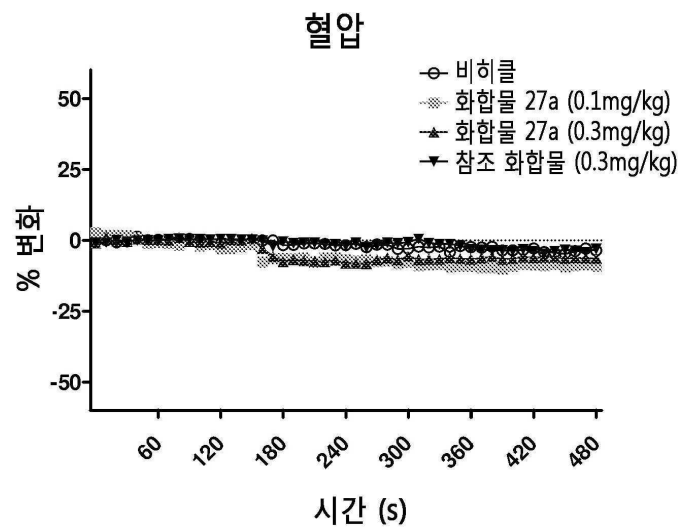
도면10



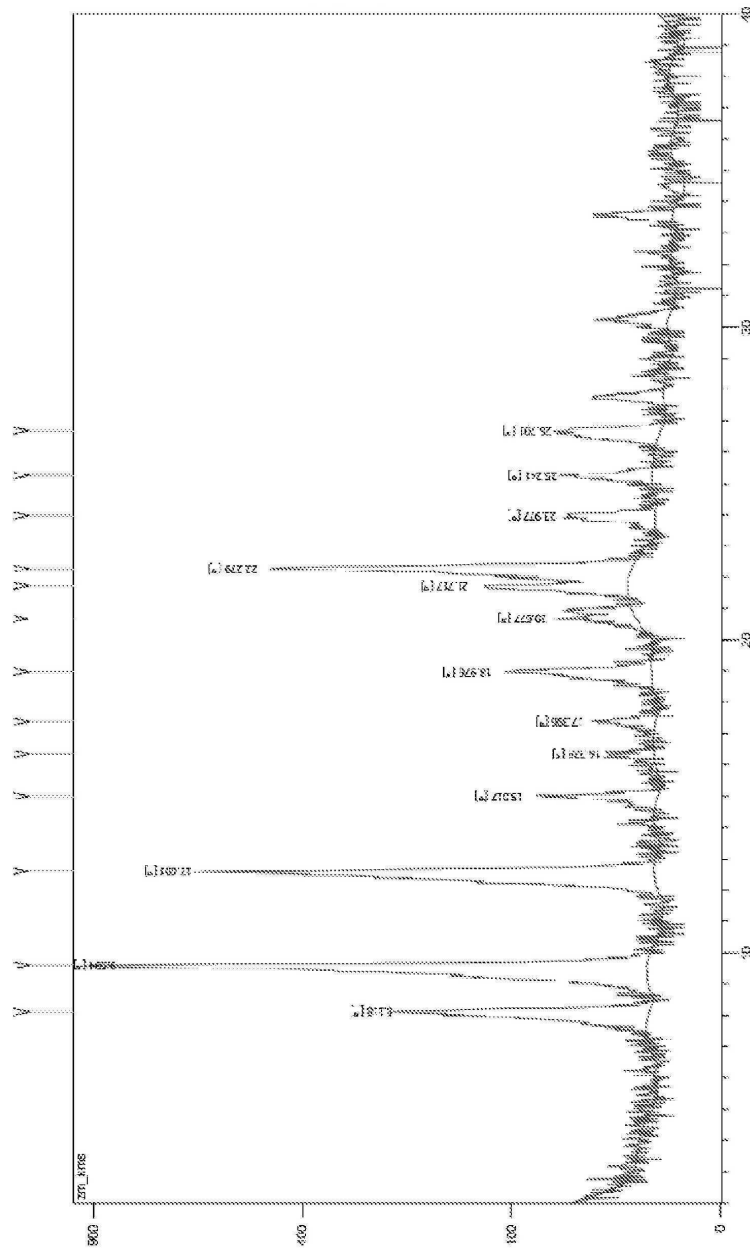
도면11



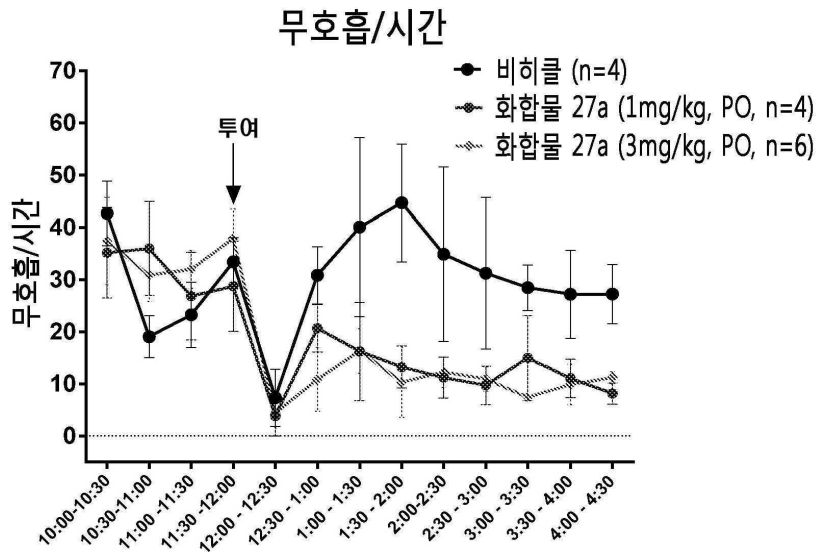
도면12



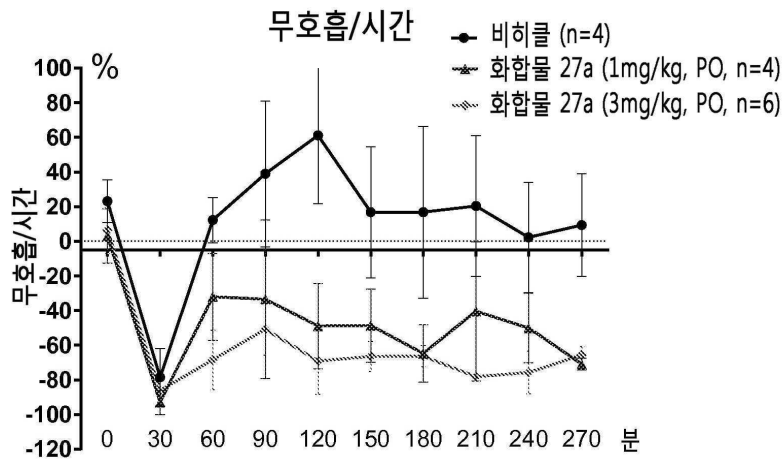
도면13



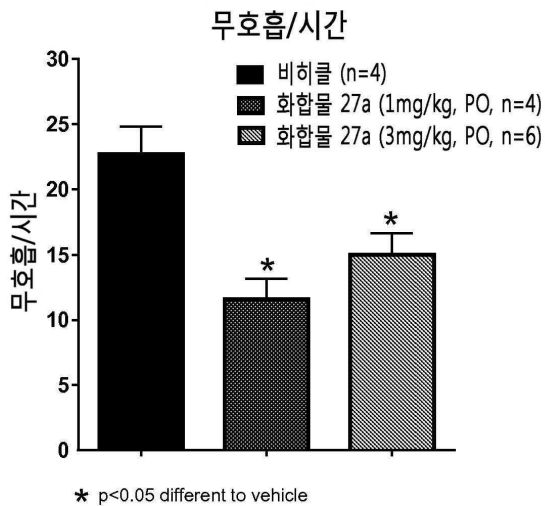
도면14



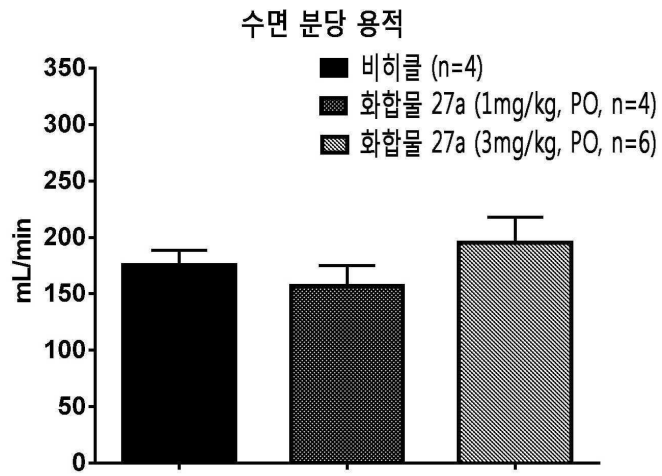
도면15



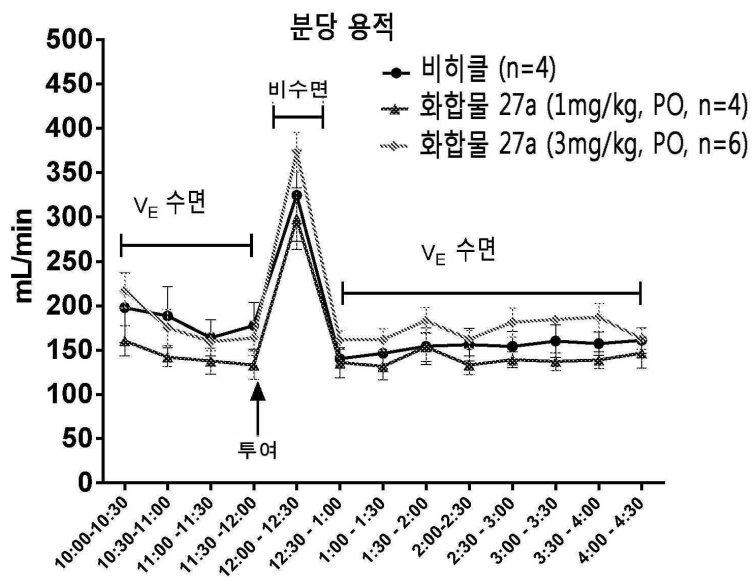
도면16



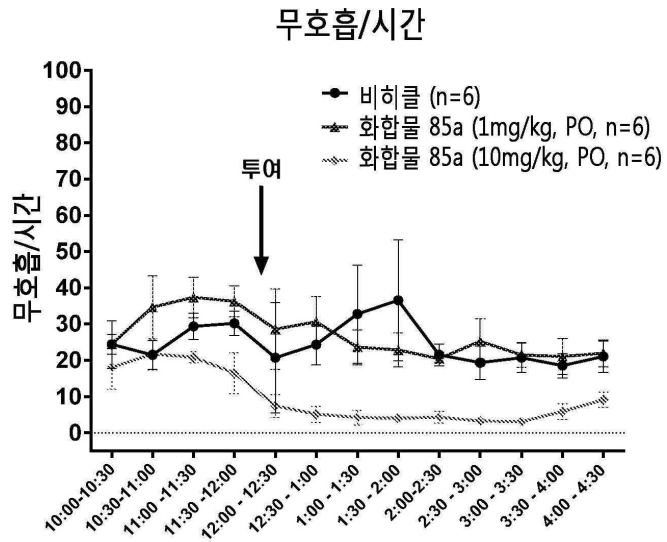
도면17



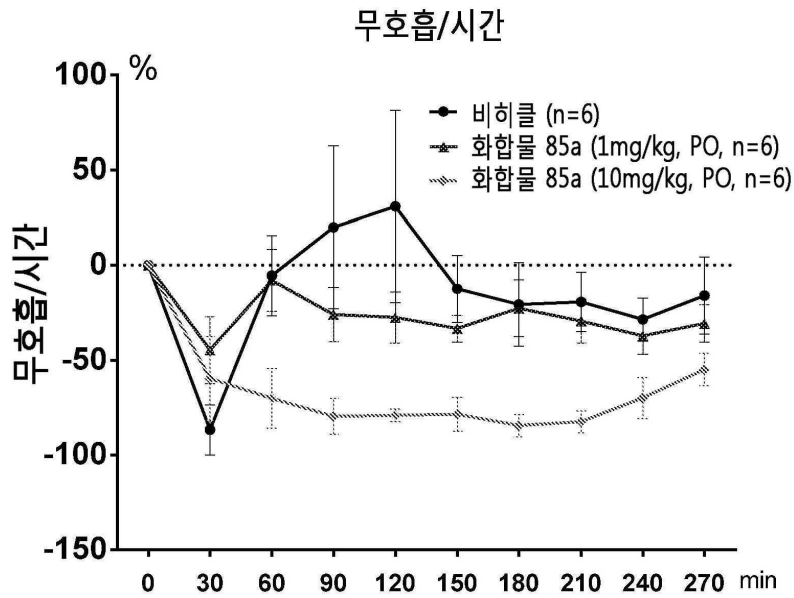
도면18



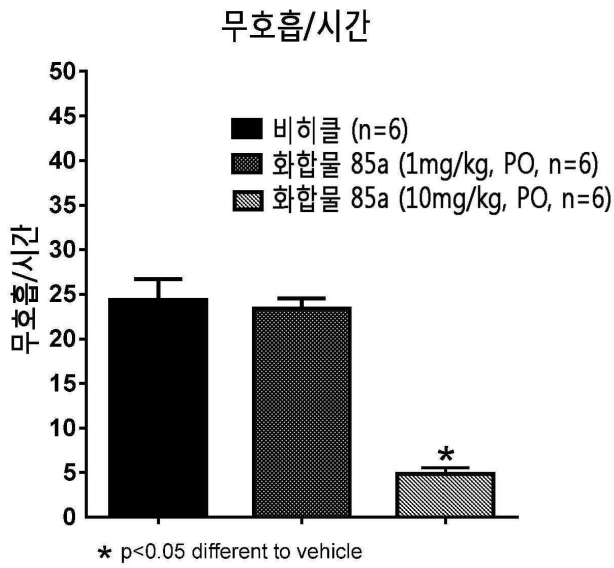
도면19



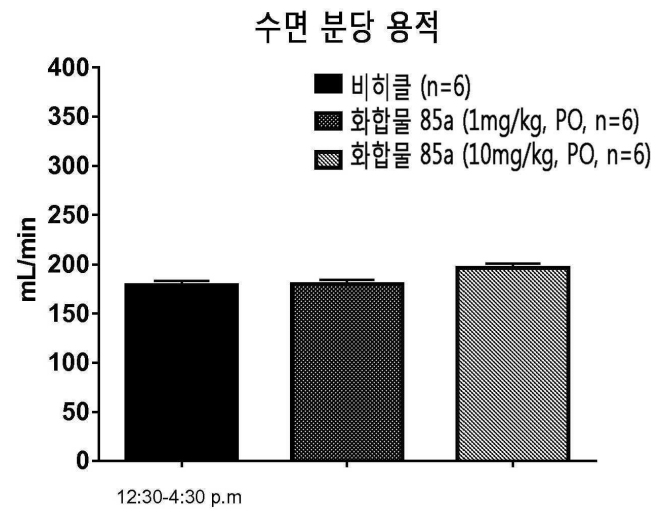
도면20



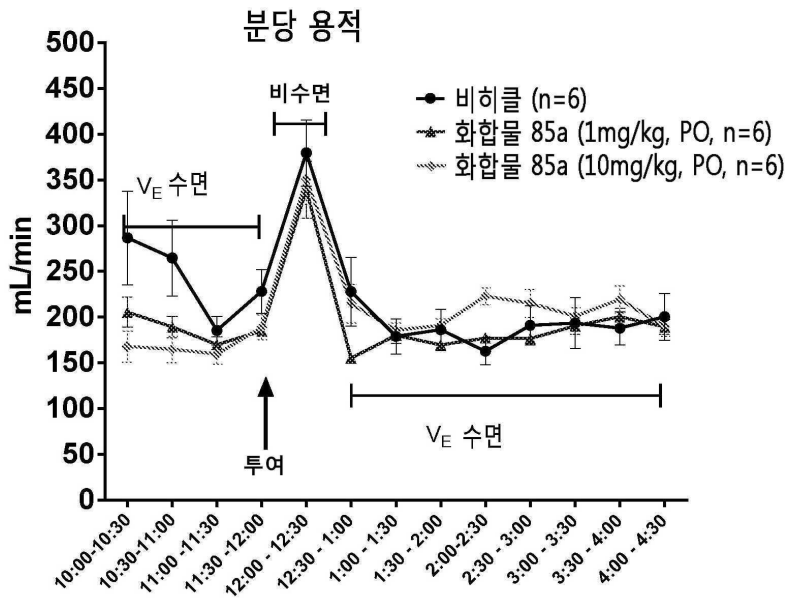
도면21



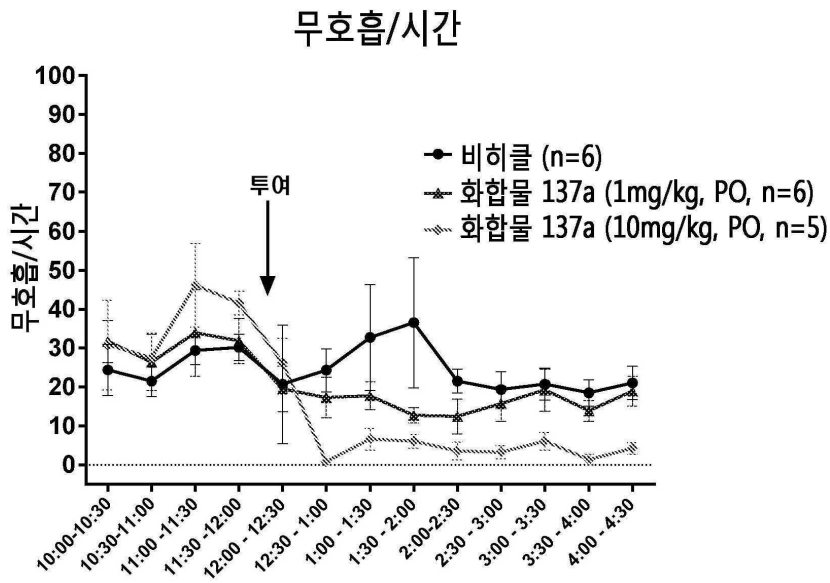
도면22



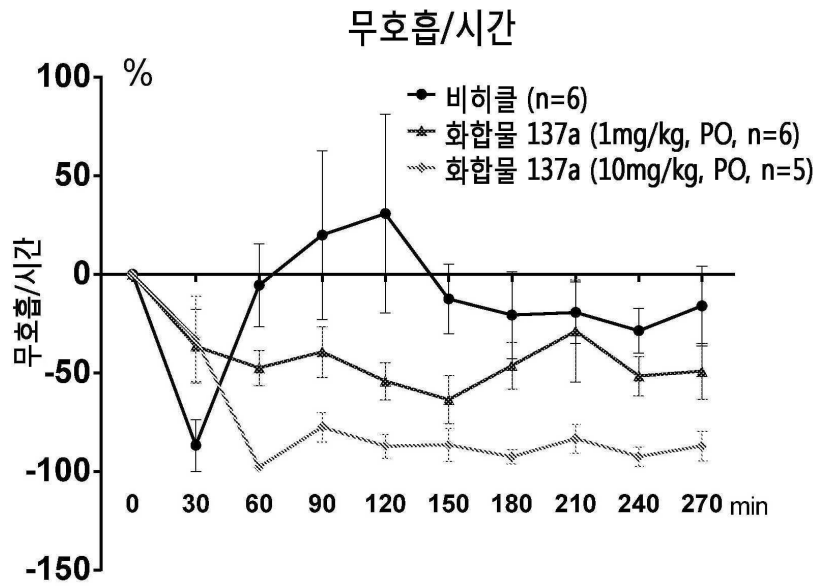
도면23



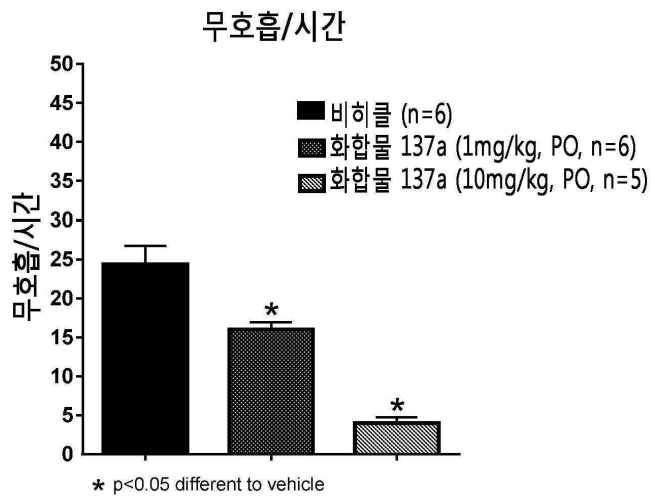
도면24



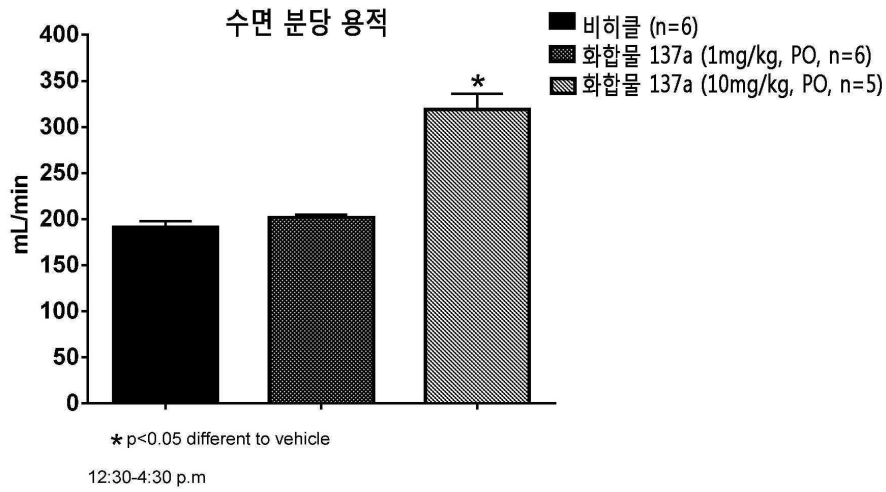
도면25



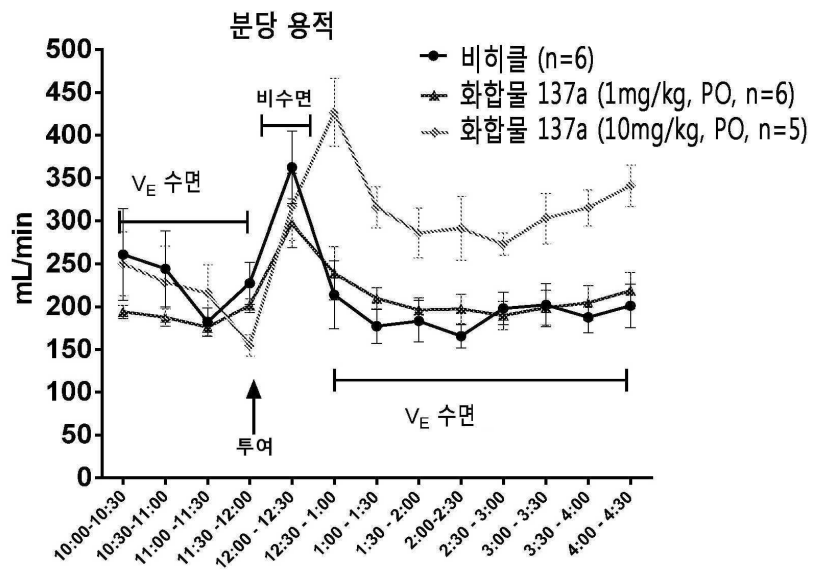
도면26



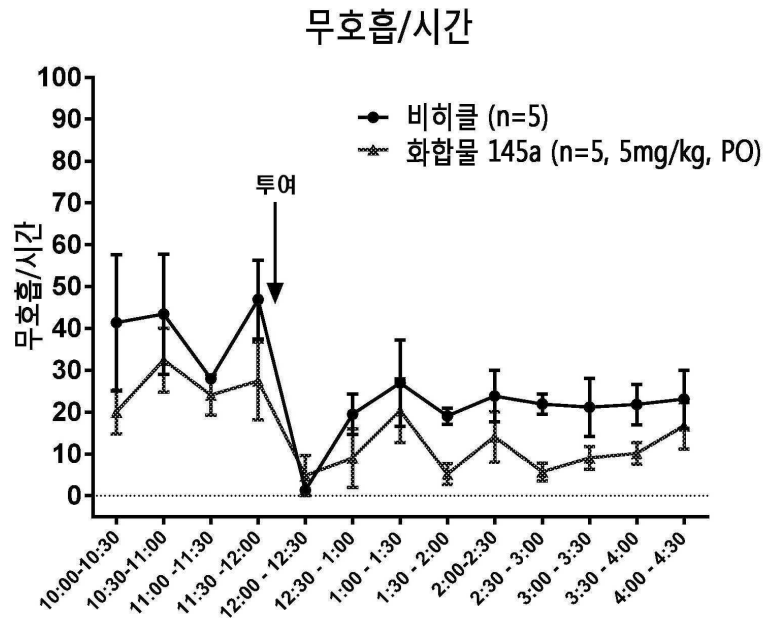
도면27



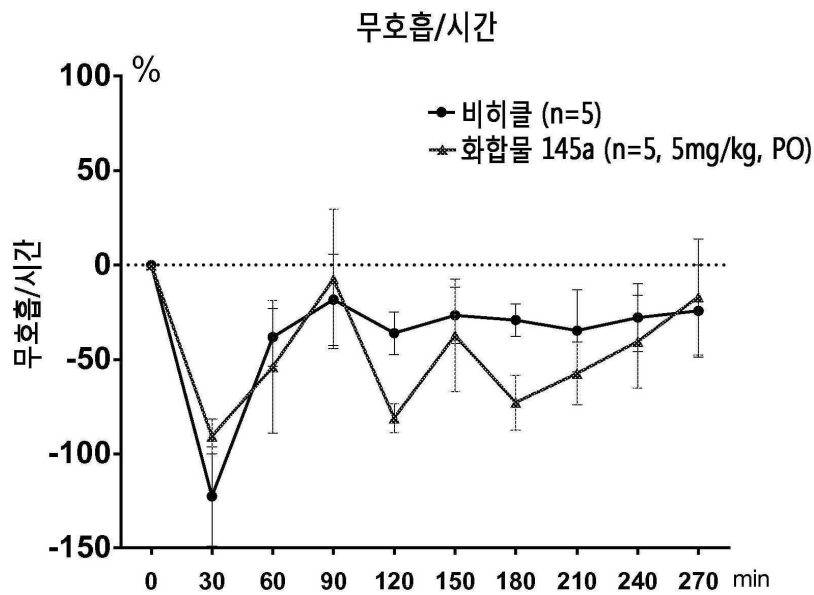
도면28



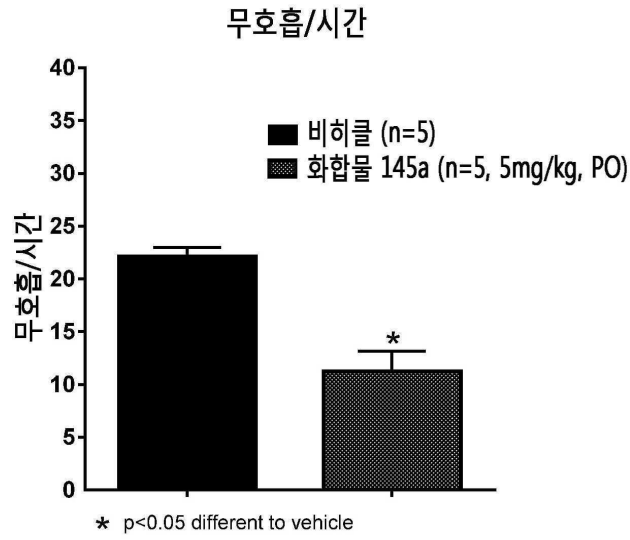
도면29



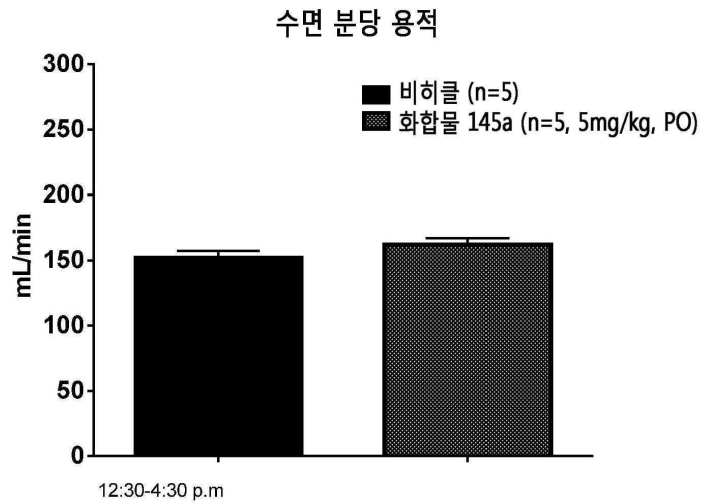
도면30



도면31



도면32



도면33

