



등록특허 10-2557560



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월20일
(11) 등록번호 10-2557560
(24) 등록일자 2023년07월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07H 19/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7015128
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월03일
심사청구일자 2020년11월25일
- (85) 번역문제출일자 2017년06월02일
- (65) 공개번호 10-2017-0088869
- (43) 공개일자 2017년08월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/078439
- (87) 국제공개번호 WO 2016/091698
국제공개일자 2016년06월16일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2014/093224 2014년12월08일 중국(CN)
PCT/CN2015/086987 2015년08월14일 중국(CN)

- (56) 선행기술조사문현
KR101320008 B1
WO2009026292 A1
US05041426 A

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 변진석

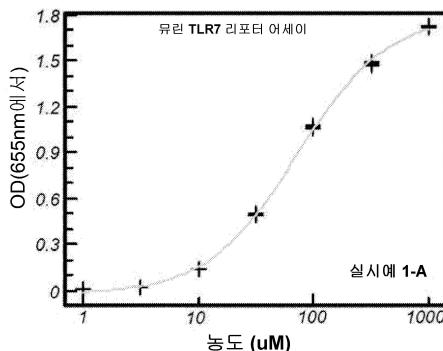
(54) 발명의 명칭 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 3-치환된 5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7-다이온 화합물

(57) 요 약

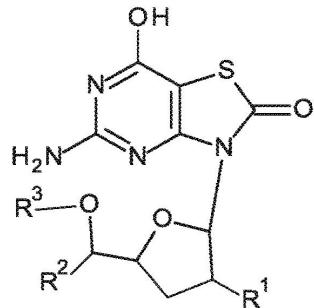
본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 및 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 바이러스 감염의 치료 및 예방을 위한 TLR7 작용제로서 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대 표 도



[화학식 I]



상기 식에서,

 R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 기재된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

C07H 19/24 (2013.01)

(72) 발명자

가오 루

중국 상하이 201203 차일룬 로드 넘버 720 빌딩 5

리 차오

중국 상하이 201203 차일룬 로드 넘버 720 빌딩 5

왕 바오샤

중국 상하이 201203 차일룬 로드 넘버 720 빌딩 5

왕 리사

스위스 4125 리헨 케테낙케르베크 36

윤 홍잉

중국 상하이 201203 차일룬 로드 넘버 720 빌딩 5

쳉 슈팡

중국 상하이 201203 차일룬 로드 넘버 720 빌딩 5

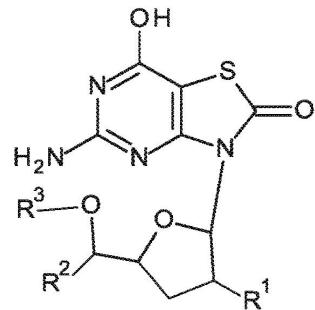
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체:

[화학식 I]



상기 식에서,

R¹은 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬카본일-O-, C₁₋₆알킬-S-, 아지도, 시아노, C₂₋₆알켄일, C₁₋₆알킬설 폰일-NH-, (C₁₋₆알킬)₂N-, C₁₋₆알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

R²는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₆알킨일, C₂₋₆알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

R³은 수소 또는 C₁₋₆알킬카본일이되,

5-아미노-7-하이드록시-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]페리미딘-2-온; [2-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R¹이 하이드록시, 메틸, 프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸 알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R²가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에탄일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R³이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

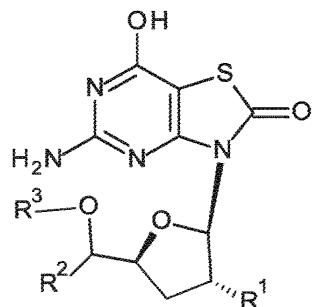
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체:

[화학식 Ia]



상기 식에서,

R¹은 하이드록시, C_{1~6}알킬, 할로C_{1~6}알킬, C_{1~6}알킬카본일-O-, C_{1~6}알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2~6}알켄일, C_{1~6}알킬설 폰일-NH-, (C_{1~6}알킬)₂N-, C_{1~6}알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

R²는 수소, C_{1~6}알킬, C_{1~6}알콕시C_{1~6}알킬, C_{3~7}사이클로알킬, C_{2~6}알킨일, C_{2~6}알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

R³은 수소 또는 C_{1~6}알킬카본일이되,

5-아미노-7-하이드록시-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]페리미딘-2-온; [2-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

R¹이 하이드록시, 메틸, 프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸 알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R²가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에탄일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R³이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R¹이 하이드록시, C_{1~6}알킬, C_{1~6}알킬카본일-O-, C_{1~6}알킬-S-, 아지도 또는 C_{2~6}알켄일이고;

R²가 C_{1~6}알킬, C_{1~6}알콕시C_{1~6}알킬, C_{3~7}사이클로알킬, C_{2~6}알킨일, C_{2~6}알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

R³이 수소 또는 C_{1~6}알킬카본일인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고;

R^2 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R^3 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일인, 화합물.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시, 메틸, n-프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴인, 화합물.

청구항 9

제 5 항에 있어서,

R^2 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일인, 화합물.

청구항 10

제 5 항에 있어서,

R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일인, 화합물.

청구항 11

제 5 항에 있어서,

R^3 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화합물.

청구항 12

제 5 항에 있어서,

R^3 이 수소 또는 이소부티릴인, 화합물.

청구항 13

제 5 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일이고;

R^2 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일이고;

R^3 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 14

제 5 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고;

R^2 가 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일이고;

R^3 이 수소 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

R^1 이 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설판일-NH-, $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ N-, C_{1-6} 알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

R^2 가 수소이고;

R^3 이 수소인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

R^1 이 플루오로이소프로필, 메틸설판일, 시아노, 2-메틸알릴, 메틸설판일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R^2 가 수소이고;

R^3 이 수소인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 17

제 15 항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} 알킬-S- 또는 헤테로사이클릭 아미노인, 화합물.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

R^1 이 메틸설판일 또는 피롤리딘일인, 화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7-다이온;

[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트;

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 아세테이트;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시부트-3-엔일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시펜틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]-3-하이드록시]-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시-3-메틸-부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시]-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

[[($2S,4R,5R$)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시프로프-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-[하이드록시(2-티엔일)메틸]테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-아지도-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시]-5-(1-하이드록시알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-아지도-5-((S)-1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일)티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7($3H,6H$)-다이온;

3-[$(2R,3R,5S)$ -3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1R)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]메탄설폰아미드;

N-[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]아세트아미드;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-모폴리노-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(1-페페리딜)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(다이메틸아미노)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

(2R,3S,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온; 및

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트

로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로프-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-아지도-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

3-[(2R,3R,5S)-3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

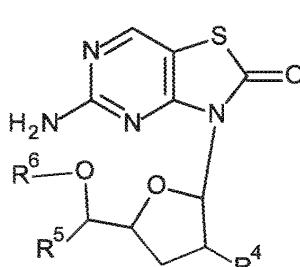
5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온; 및

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필]-2-메틸프로판오에이트
로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 21

하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체:

[화학식 II]



상기 식에서,

R⁴는 하이드록시, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬카본일-O-, C₁₋₆알킬-S-, 아지도, 시아노, C₂₋₆알켄일, C₁₋₆알킬설풀일-NH-, (C₁₋₆알킬)₂N-, C₁₋₆알킬카본일-NH- 또는 혜테로사이클릭 아미노이고;

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

R^6 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일이되,

5-아미노-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온; [2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설퐁일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로판일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

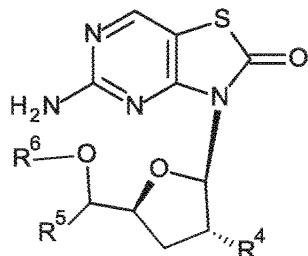
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 23

제 21 항에 있어서,

하기 화학식 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체:

[화학식 IIa]



상기 식에서,

R^4 는 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-0-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설퐁일-NH-, $(C_{1-6}\text{알킬})_2\text{N}-$, C_{1-6} 알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

R^6 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일이되,

5-아미노-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온; [2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 25

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일이고;

R^5 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일이고;

R^6 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 26

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, 메틸, 프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고;

R^5 가 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일이고;

R^6 이 수소 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 27

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시 또는 C_{1-6} 알킬카본일-0-이고;

R^5 가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고;

R^6 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 28

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시 또는 아세틸옥시이고;

R^5 가 에틸 또는 사이클로프로필이고;

R^6 이 수소 또는 아세틸인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 29

제 21 항에 있어서,

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]파리미딘-2-온;

[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트;

1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트;

[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트; 및

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]파리미딘-2-온

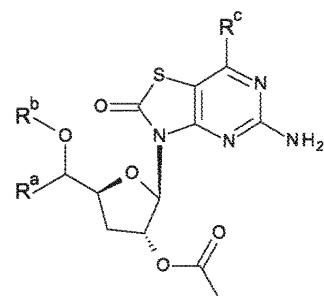
으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 30

하기 단계 (a) 내지 (f)를 포함하는 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

(a) 하기 화학식 X의 화합물을 염기 또는 플루오라이드 시약과 반응시키는 단계:

[화학식 X]



[상기 식에서,

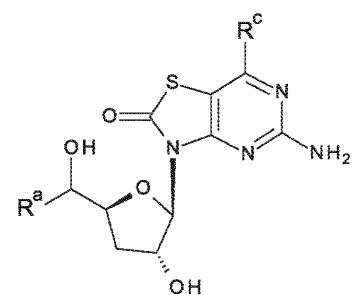
R^a는 R² 또는 R⁵이고;

R^b는 아실, 벤조일, t-부틸(다이메틸)실릴 또는 t-부틸(다이페닐)실릴이고;

R^c는 수소 또는 하이드록시이다];

(b) 하기 화학식 P1의 화합물을 산 무수물 또는 산 클로라이드와 반응시키는 단계:

[화학식 P1]



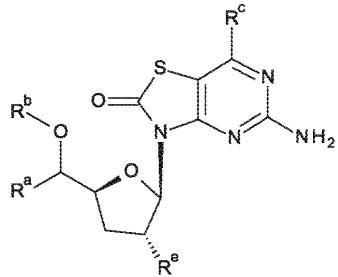
[상기 식에서,

R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

R^c 는 수소 또는 하이드록시이다];

(c) 하기 화학식 XIV의 화합물을 염기 또는 플루오라이드 시약과 반응시키는 단계:

[화학식 XIV]



[상기 식에서,

R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

R^b 는 아실, 벤조일 또는 *t*-부틸(다이페닐)실릴이고;

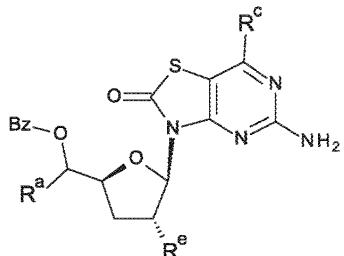
R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

R^d 는 트라이플루오로메틸설폰일 또는 *p*-톨릴설폰일이고;

R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

(d) 하기 화학식 XXIII의 화합물을 염기와 반응시키는 단계:

[화학식 XXIII]



[상기 식에서,

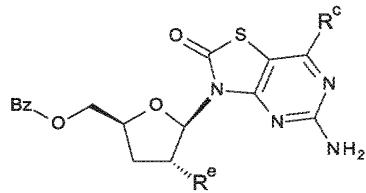
R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

(e) 하기 화학식 XXVI의 화합물을 염기와 반응시키는 단계:

[화학식 XXVI]

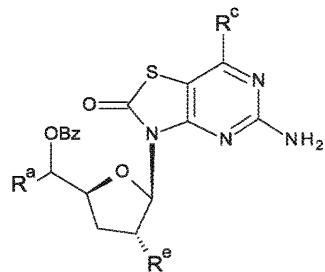


[상기 식에서,

 R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

(f) 하기 화학식 XXXI의 화합물을 염기와 반응시키는 단계:

[화학식 XXXI]



[상기 식에서,

 R^a 는 R^2 또는 R^5 이고; R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다]; 또는상기 식에서, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 제 1 항 내지 제 18 항 및 제 21 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.**청구항 31**

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체 이성질체.

청구항 32

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료 불활성 담체를 포함하는, B형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

TLR7 작용제로서 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 36

인터페론- α 의 생성에 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 37

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

B형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 38

제 30 항의 방법에 따라 제조된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

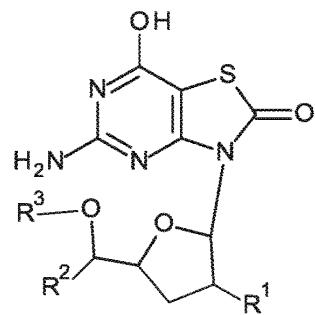
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 톨-유사 수용체 작용 활성을 갖는 신규한 3-치환된 5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7-다이온 화합물 및 이의 전구약물, 뿐만 아니라 이의 제조, 이를 함유하는 약학 조성물 및 약제로서 이의 잠재적인 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 하기 화학식 I 및 Ia의 화합물, 및 이들의 전구약물 화학식 II 및 IIa, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체에 관한 것이다:

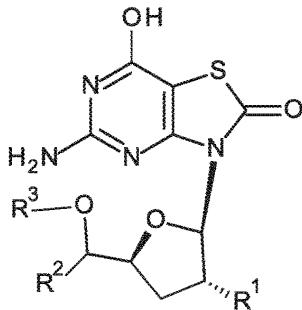
[화학식 I]



[0004]

[0005]

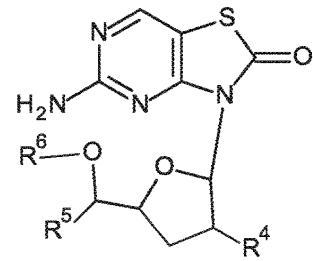
[화학식 Ia]



[0006]

[0007]

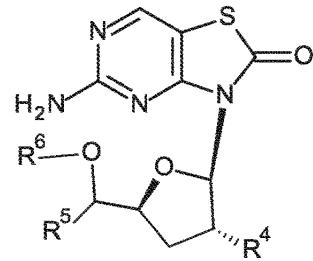
[화학식 II]



[0008]

[0009]

[화학식 IIa]



[0010]

[0011]

상기 식에서,

[0012]

 R^1 내지 R^6 은 후술된다.

배경기술

[0013]

톨-유사 수용체(TLR)는 광범위한 범위의 보존된 병원체-관련 분자 패턴(PAMP)을 검출한다. 이들은 병원균 침해를 감지한 후 선천성 면역 반응을 개시하는 중요한 역할을 한다. 인간에서 TLR 계열 중 10종이 공지되어 있고, 이는 세포외 류신-프로모터 도메인 및 보존된 톨/인터류킨(IL)-1 수용체(TIR) 도메인을 함유하는 세포질 꼬리를 특징으로 하는 유형 I 막관통 단백질이다. 이 계열 내에서, TLR3, TLR7, TLR8 및 TLR9는 엔도솜 내에 위치한다. TLR7은 특정한 소분자 리간드(즉, TLR7 작용제) 또는 이의 본래의 리간드(즉, 단일-가닥 RNA, ssRNA)에 결합하여 활성화될 수 있다. ssRNA가 TLR7에 결합한 후, 이의 이량체화된 형태 내에서 수용체는 구조적 변화를 겪어 골수 분화 1차 반응 유전자 88(MyD88)을 비롯한, 이의 세포질 도메인에서 어댑터 단백질의 후속 유입을 야기하는 것으로 여겨진다. MyD88 경로를 통해 수용체 신호전달 캐스케이드의 개시 후, 세포질 전사 인자, 예컨대 인터페론 조절 인자 7(IFN- γ) 및 핵 인자 카파 B(NF- κ B)가 활성화된다. 이어서, 이러한 전사 인자는 핵으로 옮겨 가 다양한 유전자, 예를 들면, IFN- α 및 다른 항바이러스 사이토카인 유전자의 전사를 개시한다. TLR7은 형질세포양 세포에서, 및 또한 B-세포에서 우선적으로 발현된다. 면역 세포의 변경된 반응성은 만성 바이러스 감염 동안 선천성 면역 반응을 감소시킬 수 있다. 따라서, TLR7의 작용제-유도된 활성화는 만성 바이러스 감염의 치료를 위한 신규한 접근을 나타낸다(문헌[D. J Connolly and L. AJ O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518], [P. A. Roethle et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333]).

[0014]

만성 HBV 감염의 현재 치료법은 2가지 상이한 유형의 약물에 기초한다: 전통적인 항바이러스 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체 및 더욱 최근의 폐길화된 IFN- α (PEG-IFN- α). 경구 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유

사체는 HBV 복제를 억제함으로써 작용한다. 이는 약물 내성이 종종 발생하는 동안 평생 치료 과정이다. 다른 선택사항으로서, 페길화된 IFN- α (PEG-IFN- α)는 한정된 치료 기간 내에서 일부 만성 감염된 HBV 환자를 치료하기 위해 사용되었다. 소수의 HBV 환자에서는 적어도 HBeAg 중에 혈청전환을 달성했을지라도, 부작용은 이를 용인하지 않았다. 특히, HBsAg 혈청전환으로서 정의된 기능적 치료법은 모든 현재 치료법에서는 매우 드물다. 따라서, 기능적 치료법을 위해 HBV 환자를 치료하기 위한 새로운 세대의 치료 선택사항이 시급하다. 경구 TLR7 작용제로의 치료는 유망한 해결책을 제시하여 더 나은 내성을 갖는 더 큰 효능을 제공한다. 페길화된 IFN- α (PEG-IFN- α)는 현재 만성 HBV를 치료하기 위해 사용되고 항바이러스 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오티드 유사체를 사용하는 잠재적으로 평생 치료에 대한 대안이다. 만성 HBV 환자의 부분집합에서, PEG-IFN- α 치료법은 한정된 기간의 치료 후 바이러스의 지속된 면역학적 제어를 유도할 수 있다. 그러나, 인터페론 치료법으로 혈청전환을 달성하는 HBV 환자의 비율은 적고(HBeAg-양성 환자의 경우 27% 이하) 상기 치료는 전형적으로 용인되지 않는다. 더욱이, PEG-IFN- α 및 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오티드 치료 둘 다를 사용하는 기능적 치료법(HBsAg 순설 및 혈청전환으로서 정의됨)은 또한 매우 드물다. 이러한 한계를 감안할 때, 만성 HBV에 대한 기능적 치료법을 유도하고 이를 치료하기 위한 개선된 치료 선택사항이 시급하다. 경구 소분자 TLR7 작용제를 사용한 치료는 더 큰 효능 및 내성을 제공하는 가능성을 갖는 유망한 접근법이다(문헌[T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849]).

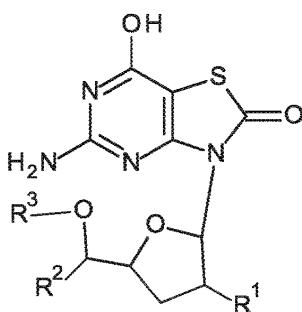
[0015] 사실상, 여러 확인된 TLR7 작용제는 치료 목적을 위해 고려되었다. 지금까지 이미퀴모드(Imiquimod)(알다라(ALDARA) 상표)는 인간 유두종 바이러스에 의한 피부 병변을 치료하기 위해 국소 사용을 위한 미국 FDA 승인된 TLR7 작용제 약물이다. TLR7/8 이중 작용제 레시퀴모드(R-848) 및 TLR7 작용제 852A는 인간 생식기 헤르페스 및 화학치료-난치성 전이성 혹색종을 각각 치료하기 위해 평가되었다. ANA773은 만성 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 및 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자의 치료를 위해 개발된 경구 전구약물 TLR7 작용제이다. GS-9620은 경구로 이용가능한 TLR7 작용제이다. Ib 기 연구는 GS-9620으로의 치료가 안전하고 잘 용인되고 만성 B형 간염 환자에서 용량-의존적 ISG15 mRNA 유도를 야기한다는 것을 입증하였다(문헌[E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946]). 따라서, 종래의 부분적으로 효과적인 치료를 대체하거나 더 나은 치료 해결책을 제공하기 위해 신규한 HBV 치료법으로서 강력하고 안전한 TLR7 작용제를 개발하기 위한 매우 충족되지 않은 임상적 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0016] 본 발명은 톨-유사 수용체 작용 활성을 갖는 일련의 신규한 3-치환된 5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7-다이온 화합물 및 이들의 전구약물을 제공한다. 또한, 본 발명은 톨-유사 수용체, 예컨대 TLR7 수용체를 활성화시켜 SEAP 수준의 증가를 유도하기 위한 상기 화합물의 생물-활성, 및 인간 간세포의 존재하에 모 화합물로 전구약물의 대사적 전환, 및 상기 화합물의 치료적 또는 예방적 용도, 및 HBV 또는 HCV와 같은 감염성 질병을 치료 또는 예방하기 위해 이러한 화합물 및 이들의 전구약물을 포함하는 이들의 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 뛰어난 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 게다가, 화학식 I 및 Ia의 화합물은 또한 우수한 가용성 및 PK 프로필을 나타낸다.

[0017] 본 발명은 하기 화학식 I 및 Ia의 신규한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체에 관한 것이되, 5-아미노-7-하이드록시-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온; [2-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외한다:

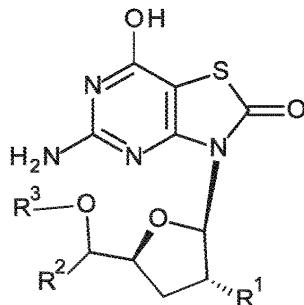
[0018] [화학식 I]



[0019]

[0020]

[화학식 Ia]



[0021]

[0022]

상기 식에서,

[0023]

R^1 은 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-0-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1-6}\text{알킬})_2\text{N}-$, $C_{1-6}\text{알킬카본일-NH-}$ 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

[0024]

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고;

[0025]

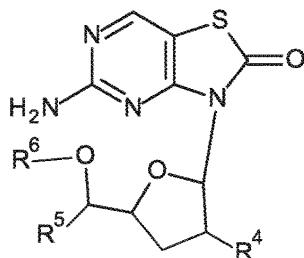
R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일이다.

[0026]

또한, 본 발명은 하기 화학식 II 및 IIa의 전구약물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체에 관한 것이되, 5-아미노-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]파리미딘-2-온; [2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외한다:

[0027]

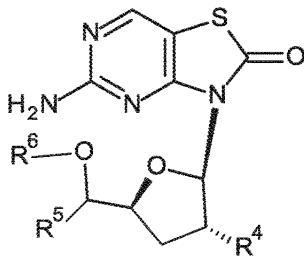
[화학식 II]



[0028]

[0029]

[화학식 IIa]



[0030]

[0031]

상기 식에서,

[0032]

R^4 는 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-0-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1-6}\text{알킬})_2\text{N}-$, $C_{1-6}\text{알킬카본일-NH-}$ 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

[0033]

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고;

[0034] R⁶은 수소 또는 C₁₋₆알킬카본일이다.

[0035] 또한, 본 발명은 이들의 제조, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 이들의 생성, 뿐만 아니라 TLR7 작용제로서 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물 화학식 II 또는 IIa의 용도에 관한 것이다. 따라서, 화학식 I 및 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물 화학식 II 및 IIa는 톨-유사 수용체 작용을 갖는 HBV 및/또는 HCV 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1: 실시예 1-A는 HEK-블루-mTLR 분석시 뮤린 TLR7을 활성화시킨다. 세포를 20 시간 동안 나타낸 농도에서 실시예 1-A 및 양성 대조군 GS-9620과 함께 항온처리하였다. 뮤린 TLR7의 활성화는 콘티-블루(Quant i-Blue) 분석을 사용하여 측정하였다.

도 2: 뮤린 PBMC에서 실시예 1-A에 의한 시험관내 사이토카인 유도를 도시한다. 뮤린 PBMC를 나타낸 농도에서 실시예 1-A로 자극하였다. 처리 24 시간 후 상청액을 수집하고 상청액 중 사이토카인 수준을 멀티플렉스 (multiplex) 분석으로 추정하였다.

도 3: AAV-HBV 감염된 마우스에서 HBV DNA 및 HBsAg를 비히클, 30 mg/kg으로 저용량의 실시예 6-A, 및 100 mg/kg으로 고용량의 실시예 6-A로 처리하였다. 마우스를 29일 동안 AAV-HBV로 감염시킨 후 처리를 시작하였다. 마우스를 42일 동안 처리하고, 마우스 혈청 중에 HBV DNA 및 HBsAg를 나타낸 시점에서 각각 RT-qPCR 및 HBsAg CLIA로 측정하였다. 결과는 평균±SEM으로 나타내었다. LLQ: 정량의 하한치.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 분야에서 당업자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 하기 정의는 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 의미 및 범주를 예시하고 한정하기 위해 제시된다.

정의

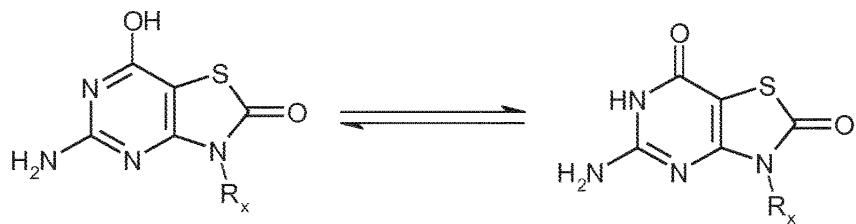
[0039] 본원에 사용된 용어 "C₁₋₆알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자, 특히 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등을 나타낸다. 특히 "C₁₋₆알킬" 기는 메틸, 에틸 및 n-프로필이다.

[0040] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

[0041] 용어 "할로C₁₋₆알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 하나 이상이 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 특히 플루오로 원자로 대체되는 알킬 기를 지칭한다. 할로C₁₋₆알킬의 예는 모노플루오로-, 다이플루오로- 또는 트라이플루오로-메틸, -에틸 또는 -프로필, 예를 들면 3,3,3-트라이플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸 및 트라이플루오로메틸을 포함한다.

[0042] 용어 "헤테로사이클릭" 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 5개의 고리 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 3 내지 10개의 고리 원자의 1가 포화된 또는 부분적으로 불포화된 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 헤테로사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 4 내지 7개의 고리 원자의 1가 포화된 일환형 고리 시스템이다. 일환형 포화된 헤테로사이클릭 고리에 대한 예는 아지리딘일, 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로-티엔일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일, 아제판일, 다이아제판일, 호모피페라진일, 및 옥사제판일이다. 이환형 포화된 헤테로사이클릭 고리에 대한 예는 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 퀴누클리딘일, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 3-옥사-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 및 3-티아-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일이다. 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 고리에 대한 예는 다이하이드로푸릴, 이미다졸린일, 다이하이드로-옥사졸린일, 테트라하이드로-피리딘일, 및 다이하이드로피란일이다.

- [0043] 용어 "헤테로사이클릭 아미노"는 헤테로사이클릭 고리에서 질소 원자를 갖는 아미노 기를 나타낸다.
- [0044] 용어 "C₂₋₆알켄일"은 2 내지 4개의 탄소 원자, 특히 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 불포화된 선형 또는 분지형 알켄일 기, 예를 들면 비닐, 프로펜일, 알릴, 부텐일 등을 나타낸다. 특정한 "C₂₋₆알켄일" 기는 알릴 및 비닐이다.
- [0045] 용어 "C₂₋₆알킨일"은 2 내지 6개, 특히 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 알킨일 기, 예를 들면 에틴일, 1-프로핀일, 프로파길, 부틴일 등을 나타낸다. 특정한 "C₂₋₆알킨일" 기는 에틴일 및 1-프로핀일이다.
- [0046] 용어 "C₃₋₇사이클로알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 7개의 탄소 원자, 특히 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 탄소 고리, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 지칭한다. 특정한 "C₃₋₇사이클로알킬" 기는 사이클로프로필이다.
- [0047] 용어 "카본일"은, 단독으로 또는 조합하여, -C(O)- 기를 지칭한다.
- [0048] 용어 "C₁₋₆알킬카본일"은 C₁₋₆알킬-C(O)- 기를 지칭하고, 이때 "C₁₋₆알킬"은 상기 정의된 바와 같다. 특정한 "C₁₋₆알킬카본일" 기는 아세틸이다.
- [0049] 용어 "거울상이성질체"는 서로의 거울 상이 비중첩되는 화합물의 2개의 입체이성질체를 나타낸다.
- [0050] 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 갖고 분자가 서로의 거울상을 갖지 않는 입체이성질체를 나타낸다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들면, 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다.
- [0051] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가염을 둘 다 포함한다.
- [0052] 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산과 같은 무기산, 및 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로사이클릭, 유기산의 카복실계 및 살포네이트로부터 선택된 유기산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄살포산, 에탄살포산, p-톨루엔살포산, 및 살리실산으로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다.
- [0053] 용어 "약학적으로 허용되는 염기 부가염"은 유기 또는 무기 염기로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다. 허용되는 무기 염기의 예는 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트라이메타민, 다이사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라마민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 및 폴리아민 수지의 염을 포함한다.
- [0054] 화학식 I 또는 Ia의 화합물 및 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 이들의 전구약물은 라세미체, 부분입체이성질체 혼합물, 또는 광학적으로 활성인 단일 이성질체로서 존재할 수 있다. 라세미체는 공지된 방법에 따라 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 특히, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염은 광학적으로 활성인 산, 예컨대 D- 또는 L-타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 캄포르설포산과 반응함으로써 라세미 혼합물로부터 형성된다.
- [0055] 본 발명의 화합물은 호변이성질체 현상을 나타낼 수 있다. 화학식 그림이 모든 가능한 호변이성질체 형태를 분명히 도시할 수 없지만, 도시된 화합물의 임의의 호변이성질체 형태를 나타내도록 의도되고 화학식 그림에 의해 도시된 특정한 화합물 형태로 단지 제어되지 않음이 이해되어야 한다. 예를 들면, 하기 화학식 III의 경우, 치환기가 그들의 에놀 또는 케토 형태로 나타나는지 여부와 관계없이, 이들은 (하기 예시에 나타낸 바와 같이) 동일한 화합물을 나타내는 것으로 이해된다.



[0056]

(III)

상기 식에서,

 R_x 는 임의의 가능한 치환기를 지칭한다.

[0059]

본 발명의 화합물 중 일부는 단일 입체이성질체(즉, 다른 입체이성질체가 본질적으로 없는), 라세미체, 및/또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 모든 상기 단일 입체이성질체, 라세미체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 존재하도록 의도된다. 바람직하게, 광학적으로 활성인 본 발명의 화합물은 광학적으로 순수한 형태로 사용된다. 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이, 1개의 키랄 중심(즉, 1개의 비대칭 탄소 원자)을 갖는 광학적으로 순수한 화합물이 2개의 가능한 거울상이성질체 중 1개(즉, 거울상이성질체적으로 순수함)로 본질적으로 구성된 것이고, 1개 초과의 키랄 중심을 갖는 광학적으로 순수한 화합물은 부분입체이성질체적으로 순수하고 거울상이성질체적으로 순수한 것이다. 바람직하게, 본 발명의 화합물은 90% 이상 광학적으로 순수한 형태, 즉, 90% 이상(80% 거울상이성질체 초과("e.e.") 또는 부분입체이성질체 초과("d.e.")), 더욱 바람직하게 95% 이상(90% e.e. 또는 d.e.), 더욱더 바람직하게 97.5% 이상(95% e.e. 또는 d.e.), 가장 바람직하게 99% 이상(98% e.e. 또는 d.e.)의 단일 이성질체를 함유하는 형태로 사용된다. 추가적으로, 화학식 I 및 Ia의 화합물, 및 이들의 전구약물 화학식 II 및 IIa, 및 본 발명의 다른 화합물은 확인된 구조의 용매화된 형태 및 비용매화된 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 화학식 I 또는 Ia는 수화된 형태 및 비수화된 형태 둘 다에서 나타낸 구조의 화합물을 포함한다. 용매화물의 다른 예는 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 또는 에탄올아민과 조합하여 구조를 포함한다.

[0060]

용어 "전구약물"은 예를 들면 투여 후 대상체에 의해 생물학적 유체 또는 효소에 의해 목적한 약리 효과를 생성하기 위해 화합물의 약리적으로 활성이 형태로 생체내 대사작용하는 화합물의 형태 또는 유도체를 나타낸다. 전구약물은 예를 들면, 문헌["The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Pprodruk and Drug Delivery Systems, pp. 497-558]에 기재된다.

[0061]

"약학적으로 활성인 대사물"은 신체에서 명시된 화합물 또는 이의 염의 대사작용을 통해 생성된 약리적으로 활성인 생성물을 의미하는 것으로 의도된다. 신체에 침투된 후, 대부분의 약물은 이들의 물리적 특성 및 생물학적 효과를 변화시킬 수 있는 화학적 반응을 위한 기질이다. 일반적으로 본 발명의 화합물의 극성에 영향을 끼치는 이러한 대사성 전환은, 약물이 신체에 분포되고 신체로부터 분비되는 방식을 바꾼다. 그러나, 일부 경우에 약물의 대사작용은 치료적 효과를 위해 요구된다.

[0062]

용어 "치료 효과량"은 대상체에 투여될 때, (i) 특정한 질병, 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하거나, (ii) 특정한 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나 개선하거나 제거하거나, (iii) 본원에 기재된 특정한 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 막거나 지연시키는 본 발명의 화합물 또는 분자의 양을 나타낸다. 치료 효과량은 화합물, 치료될 질병의 상태, 치료된 질병의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 의사 또는 수의사의 판단, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0063]

용어 "약학 조성물"은 이를 필요로 하는 포유동물, 예를 들면 인간에게 투여되는 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 활성 약학 성분을 치료 효과량으로 포함하는 혼합물 또는 용액을 나타낸다.

[0064]

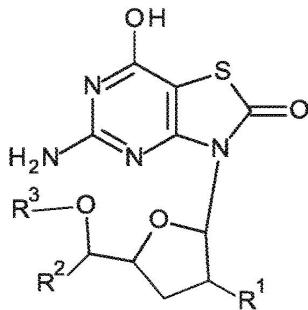
TLR7 작용제 및 전구약물

[0065]

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체에 관한 것이되, 5-아미노-7-하이드록시-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]페리미딘-2-온; [2-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-

-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다(i):

[0066] [화학식 I]



[0067]

[0068] 상기 식에서,

[0069] R^1 은 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-0-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ N-, C_{1-6} 알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

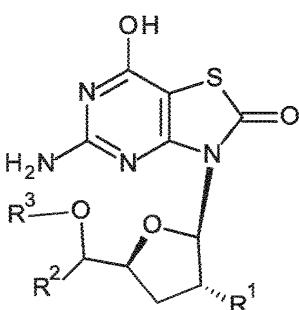
[0070] R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고;

[0071] R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일이다.

[0072] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고; R^2 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고; R^3 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(ii).

[0073] 본 발명의 또 하나의 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이되, 5-아미노-7-하이드록시-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온; [2-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-7-하이드록시-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다(iii):

[0074] [화학식 Ia]



[0075]

[0076] 상기 식에서,

[0077] R^1 은 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-0-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ N-, C_{1-6} 알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

[0078]

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 또는 티오페닐이고;

[0079] R^3 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일이다.

[0080] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고; R^2 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고; R^3 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인, 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(iv).

[0081] 본 발명의 또 하나의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카본일-O-, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일이고; R^2 가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일, C_{2-6} 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고; R^3 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(v).

[0082] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고; R^2 가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고; R^3 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(vi).

[0083] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^1 이 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(vii).

[0084] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^1 이 하이드록시, 메틸, n-프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(viii).

[0085] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^2 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(ix).

[0086] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(x).

[0087] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^3 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(xi).

[0088] 본 발명의 추가의 실시양태는 R^3 이 수소 또는 이소부티릴인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(xii).

[0089] 본 발명의 또 하나의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일이고; R^2 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일이고; R^3 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xiii).

[0090] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^1 이 하이드록시, 메틸, 프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고; R^2 가 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일이고; R^3 이 수소 또는 이소부티릴인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xiv).

[0091] 본 발명의 또 하나의 실시양태는, R^1 이 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 시아노, C_{2-6} 알켄일, C_{1-6} 알킬설폰일-NH-, (C_{1-6} 알킬)₂N-, C_{1-6} 알킬카본일-NH- 또는 헤테로사이클릭 아미노이고; R^2 가 수소이고; R^3 이 수소인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xv).

[0092] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^1 이 플루오로이소프로필, 메틸설판일, 시아노, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노,

다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고; R²가 수소이고; R³이 수소인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xvi).

- [0093] 본 발명의 추가의 실시양태는 R¹이 C₁₋₆알킬-S- 또는 헤테로사이클릭 아미노인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다 (xvii).
- [0094] 본 발명의 추가의 실시양태는 R¹이 메틸설판일 또는 피롤리딘일인, 화학식 I 또는 Ia의 화합물이다(xviii).
- [0095] 본 발명의 또 하나의 실시양태는 하기인 화학식 I 또는 Ia의 특정한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xix):
- [0096] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0097] [(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트;
- [0098] [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 아세테이트;
- [0099] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0100] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-3-엔일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0101] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시펜틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0102] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0103] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0104] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0105] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-3-메틸-부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0106] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0107] [(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트;
- [0108] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로프-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0109] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0110] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-[하이드록시(2-티엔일)메틸]테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0111] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0112] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;

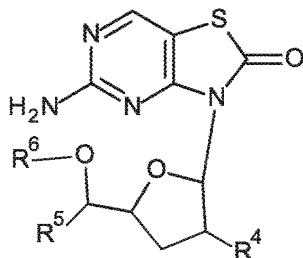
- [0113] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-아지도-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0114] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0115] 5-아미노-3-((2R,3R,5S)-3-아지도-5-((S)-1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일)티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7(3H,6H)-다이온;
- [0116] 3-[(2R,3R,5S)-3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0117] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0118] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0119] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0120] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0121] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0122] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0123] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0124] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]메탄설폰아미드;
- [0125] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]아세트아미드;
- [0126] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-모폴리노-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0127] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(1-페페리딜)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0128] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(다이메틸아미노)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0129] (2R,3S,5S)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴;
- [0130] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0131] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0132] 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온; 또는
- [0133] [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필]-2-메틸프로판오에이트.

- [0134] 본 발명의 또 하나의 실시양태는 하기인 화학식 I 또는 Ia의 더욱 특정한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xx):
- [0135] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0136] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0137] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0138] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로프-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0139] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0140] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0141] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-아지도-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0142] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0143] 3-[$(2R,3R,5S)$ -3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0144] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0145] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1R)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0146] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0147] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0148] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(S)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0149] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1S)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0150] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온;
- [0151] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(하이드록시메틸)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온; 또는
- [0152] [(1S)-1-[$(2S,4R,5R)$ -5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필]-2-메틸프로판오에이트.
- [0153] 본 발명의 또 하나의 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이되, 5-아미노-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]페리미딘-2-온; [2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시]-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-

일] 메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다(xxii):

[0154]

[화학식 II]



[0155]

상기 식에서,

[0157]

R^4 는 하이드록시, $C_{1\sim 6}$ 알킬, 할로 $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{1\sim 6}$ 알킬카본일-0-, $C_{1\sim 6}$ 알킬-S-, 아지도, 시아노, $C_{2\sim 6}$ 알켄일, $C_{1\sim 6}$ 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1\sim 6}\text{알킬})_2\text{N}-$, $C_{1\sim 6}\text{알킬카본일-NH-}$ 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

[0158]

R^5 는 수소, $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{1\sim 6}$ 알콕시 $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{3\sim 7}$ 사이클로알킬, $C_{2\sim 6}$ 알킨일, $C_{2\sim 6}$ 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고;

[0159]

R^6 은 수소 또는 $C_{1\sim 6}$ 알킬카본일이다.

[0160]

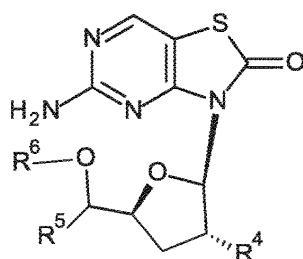
본 발명의 추가의 실시양태는, R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고; R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고; R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxiii).

[0161]

본 발명의 또 하나의 실시양태 하기 화학식 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이되, 5-아미노-3-[3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온; [2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트; [4-아세톡시-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 아세테이트 및 이들의 부분입체이성질체는 제외된다(xxiii):

[0162]

[화학식 IIa]



[0163]

상기 식에서,

[0165]

R^4 는 하이드록시, $C_{1\sim 6}$ 알킬, 할로 $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{1\sim 6}$ 알킬카본일-0-, $C_{1\sim 6}$ 알킬-S-, 아지도, 시아노, $C_{2\sim 6}$ 알켄일, $C_{1\sim 6}$ 알킬설 폰일-NH-, $(C_{1\sim 6}\text{알킬})_2\text{N}-$, $C_{1\sim 6}\text{알킬카본일-NH-}$ 또는 헤테로사이클릭 아미노이고;

[0166]

R^5 는 수소, $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{1\sim 6}$ 알콕시 $C_{1\sim 6}$ 알킬, $C_{3\sim 7}$ 사이클로알킬, $C_{2\sim 6}$ 알킨일, $C_{2\sim 6}$ 알켄일, 벤질 및 티오페닐이고;

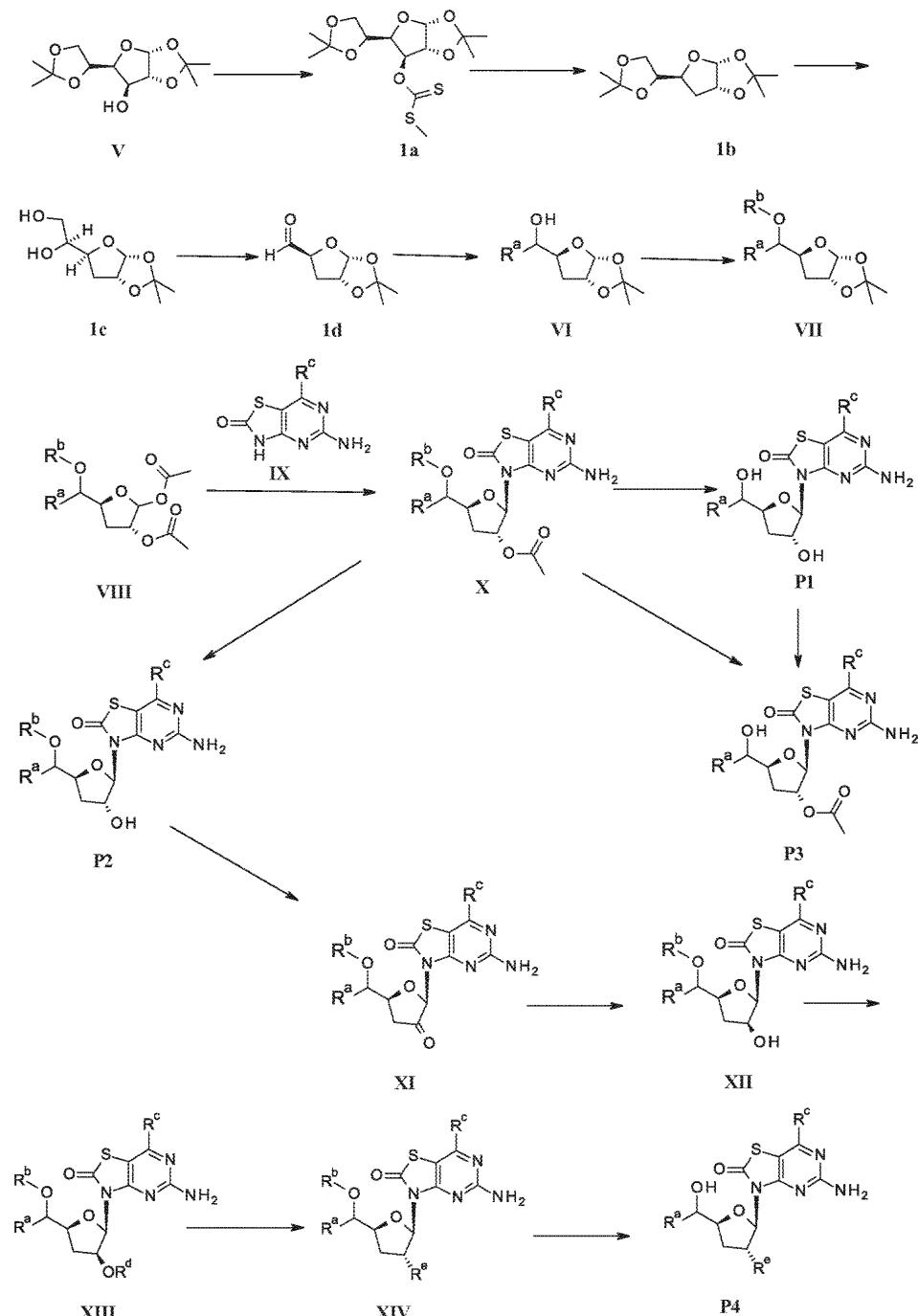
[0167]

R^6 은 수소 또는 $C_{1\sim 6}$ 알킬카본일이다.

- [0168] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설퐧일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고; R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고; R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인, 화학식 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xiv).
- [0169] 본 발명의 또 하나의 실시양태는, R^4 가 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-S-, 아지도 또는 C_{2-6} 알켄일이고; R^5 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-6} 알킨일 또는 C_{2-6} 알켄일이고; R^6 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화학식 II 또는 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxv).
- [0170] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^4 가 하이드록시, 메틸, 프로필, 메틸설판일, 아지도 또는 알릴이고; R^5 가 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 비닐, 에틴일 또는 1-프로핀일이고; R^6 이 수소 또는 이소부티릴인, 화학식 II 또는 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxvi).
- [0171] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^4 가 하이드록시 또는 C_{1-6} 알킬카본일-0-이고; R^5 가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고; R^6 이 수소 또는 C_{1-6} 알킬카본일인, 화학식 II 또는 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxvii).
- [0172] 본 발명의 추가의 실시양태는, R^4 가 하이드록시 또는 아세틸옥시이고; R^5 가 에틸 또는 사이클로프로필이고; R^6 이 수소 또는 아세틸인, 화학식 II 또는 IIa의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxviii).
- [0173] 본 발명의 또 하나의 실시양태는 하기 화학식 II 또는 IIa의 특정한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다(xxix):
- [0174] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온;
- [0175] [$(2R,3R,5S)$ -2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트;
- [0176] 1-[$(2S,4R,5R)$ -5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트;
- [0177] [(S)-[($2S,4R,5R$)-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트; 또는
- [0178] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-d]피리미딘-2-온.
- [0179] **합성**
- [0180] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 방식에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물 및 이들의 출발 물질을 합성하기 위한 적합한 과정은 하기 반응식 및 실시예에 제공된다. 모든 치환기, 특히, R^1 내지 R^{11} 은 달리 나타내지 않는 한 상기 정의된 바와 같다. 또한, 달리 정확히 명시되지 않는 한, 모든 반응, 반응 조건, 약어 및 기호는 유기 화학에서 당업자에게 널리 알려진 의미를 갖는다.

[0181]

[반응식 1]



[0182]

상기 식에서,

[0183]

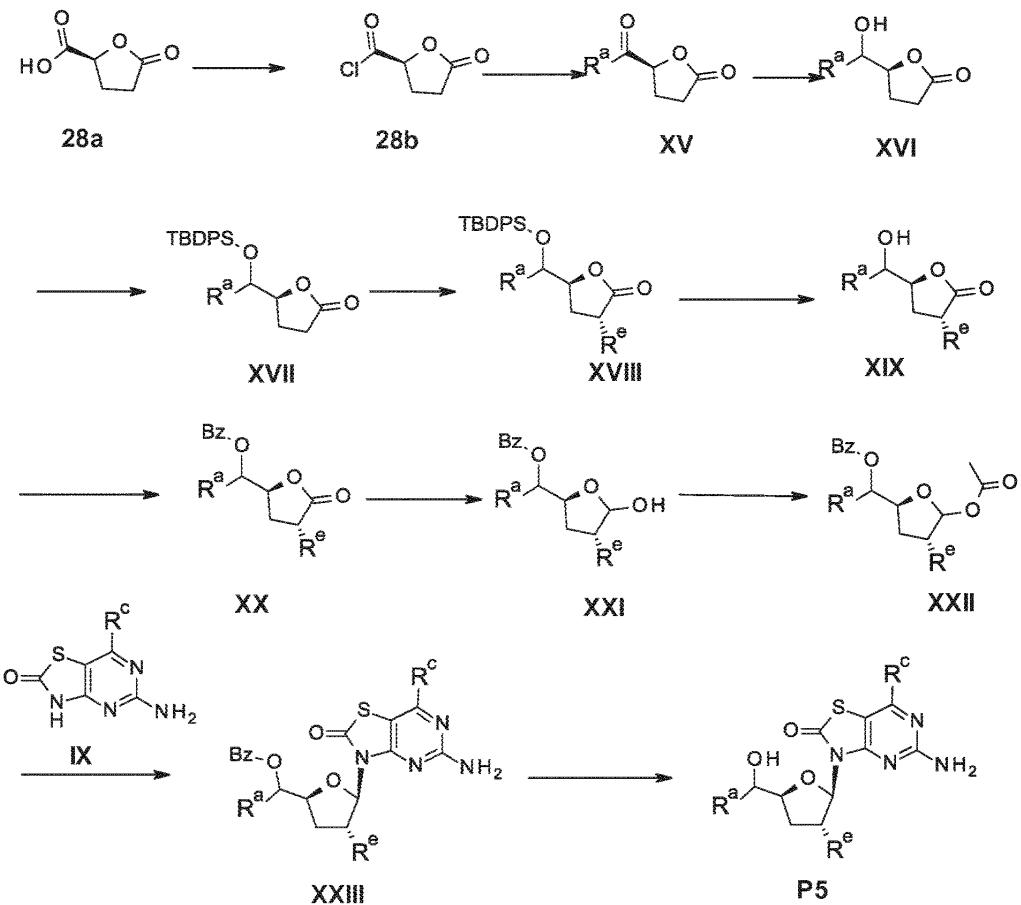
R^a 는 R^2 또는 R^5 이고; R^b 는 아실, 벤조일, *t*-부틸(다이메틸)실릴 또는 *t*-부틸(다이페닐)실릴이고; R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^d 는 트라이플루오로메틸설폰일 또는 *p*-톨릴설폰일이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다.

[0184]

화합물 V를 적절한 염기, 예컨대 NaH 의 존재하에 이황화 탄소 및 요오도메탄으로 처리하여 메틸설판일 메탄티오에이트 1a를 수득한다. 메틸설판일메탄티오에이트 1a를 적절한 시약, 예컨대 트라이-*n*-부틸주석 하이드라이드로 탈산화하여 화합물 1b를 수득한다. 화합물 1b를 적절한 산, 예컨대 아세트산으로 탈보호하여 디아울 1c를 수득한다. 화합물 1c를 산화제, 예컨대 나트륨 메타페리오데이트로 산화하여 알데하이드 1d를 수득한다. 알데하이드 1d를 적절한 친핵체 시약, 예컨대 그리냑드 시약으로 처리하여 알코올 VI를 수득한다. 알코올 VI를 적절한 산 무수물 또는 산 클로라이드, 예컨대 아세트산 클로라이드 또는 벤조일 무수물로 보호하여 에스터 VII을 수득한다. 에스터 VII을 적절한 산, 예컨대 농축 황산의 존재하에 아세트산 및 아세트산 무수물로 처리하여 에

스터 VIII을 수득한다. 에스터 VIII 및 화합물 IX를 적절한 규소 에테르화제, 예컨대 N,O-비스(트라이메틸실릴)아세트아미드, 및 루이스산, 예컨대 TMSOTf의 존재하에 커플링하여 중간체 X을 수득한다. 중간체 X을 적절한 시약, 예컨대 K_2CO_3 또는 TBAF로 탈보호하고, 조제용 HPLC로 정제하여 목적한 화합물 P1, P2 또는 P3을 수득한다. 화합물 P1을 적절한 산 무수물 또는 산 클로라이드, 예컨대 아세트산 클로라이드 또는 아세트산 무수물로 탈보호하여 화합물 P3을 수득한다. 화합물 P2를 적절한 산화제, 예컨대 테스-마틴 폐리오디난으로 산화하여 케톤 XI를 수득한다. 케톤 XI를 적절한 환원제, 예컨대 *t*-부톡시알루미늄 하이드라이드로 환원시켜 알코올 XII를 수득한다. 알코올 XII를 살포산 무수물 또는 살포일 클로라이드로 처리하여 중간체 XIII을 수득한다. 중간체 XIII을 적절한 친핵체 시약, 예컨대 나트륨 아지드로 처리하여 화합물 XIV를 수득한다. 화합물 XIV를 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 , 또는 적절한 플루오라이드 시약, 예컨대 TBAF로 탈보호하고, 조제용 HPLC로 정제하여 화합물 P4를 수득한다.

[0186] [반응식 2]



[0187]

상기 식에서,

[0188]

 R^a 는 R^2 또는 R^5 이고; R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다.

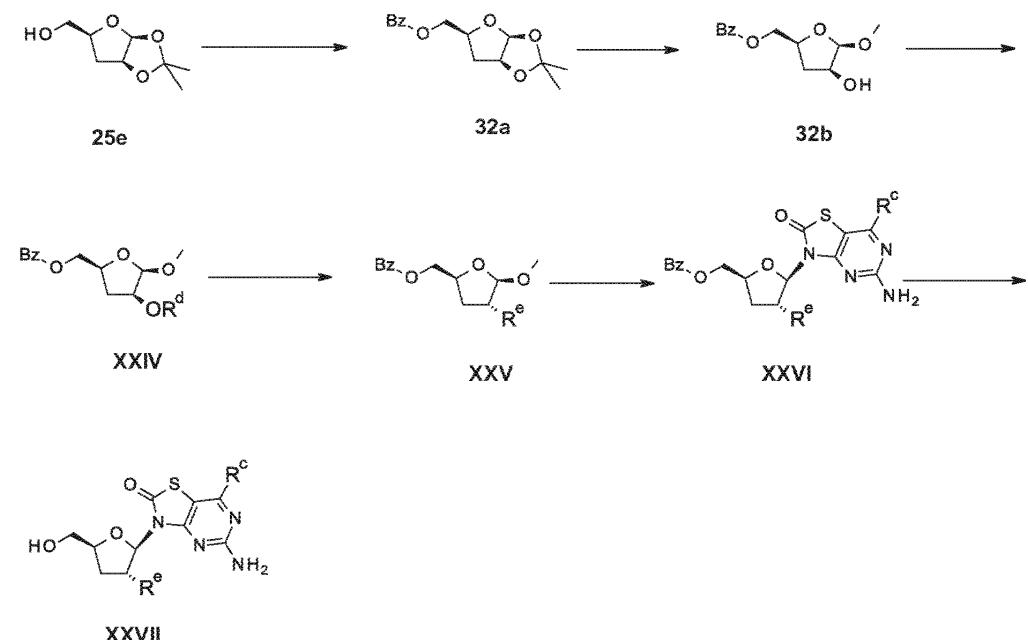
[0189]

산 28a를 적절한 시약, 예컨대 옥살릴 디아클로라이드를 사용하여 아실 클로라이드 28b로 전환한다. 아실 클로라이드 28b를 적절한 친핵체 시약, 예컨대 그리냑 시약으로 처리하여 케톤 XV를 수득한다. 케톤 XV를 적절한 환원제, 예컨대 L-셀렉트리드로 환원시켜 알코올 XVI를 수득한다. 화합물 XVI를 *t*-부틸클로로다이페닐실란으로 탈보호하여 중간체 XVII를 수득한다. 화합물 XVII를 적절한 염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드의 존재하에 알킬화 시약, 예컨대 요오도메탄으로 알킬화하여 중간체 XVIII을 수득한다. 화합물 XVIII를 적절한 시약, 예컨대 TBAF로 탈보호하여 알코올 XIX를 수득한다. 알코올 XIX를 벤조일 클로라이드로 보호하여 에스터 XX을 수득한다. 에스터 XX을 적절한 환원제, 예컨대 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드로 환원시켜 알코올 XXI를 수득한다. 알코올 XXI를 아세트산 클로라이드 또는 아세트산 무수물로 에스터화하여 화합물 XXII를 수득한다. 화합물 XXII 및 화합물 IX를 적절한 규소 에테르화제, 예컨대 N,O-비스(트라이메틸실릴)아세트아미드 및 루이스산의 존재하에 커플링하여 화합물 XXIII을 수득한다. 화합물 XXIII을 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 으로 탈보호하

고, 조제용 HPLC로 정제하여 화합물 P5를 수득한다.

[0191]

[반응식 3]



[0192]

상기 식에서,

[0193]

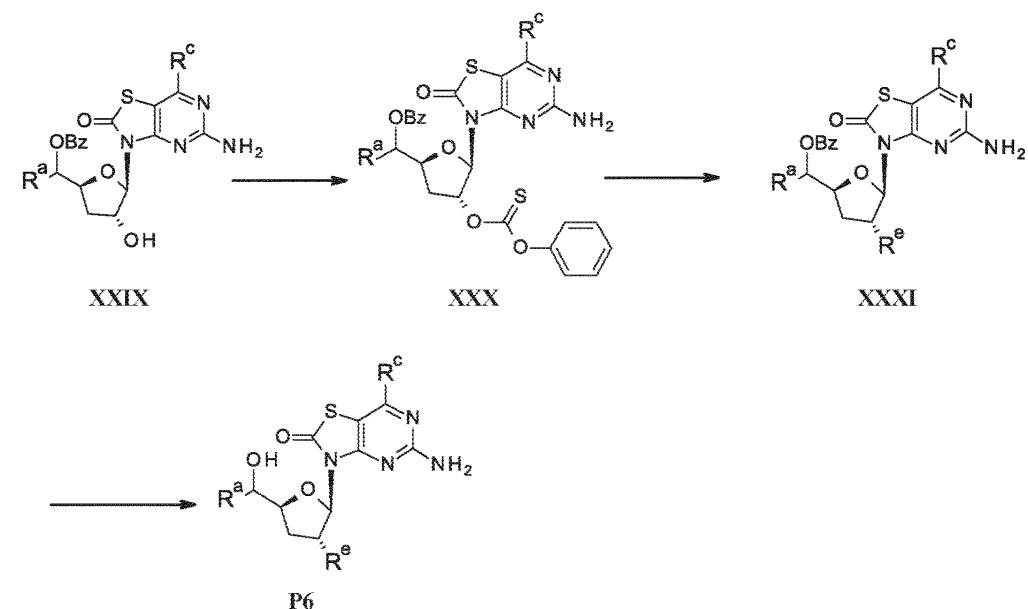
 R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^d 는 트라이플루오로메틸설폰일 또는 p-톨릴설폰일이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다.

[0194]

알코올 25e를 벤조일 클로라이드로 보호하여 중간체 32a를 수득한다. 화합물 32a를 적절한 용매, 예컨대 메탄올의 존재하에 적절한 산, 예컨대 하이드로클로라이드로 탈보호하여 중간체 32b를 수득한다. 화합물 32b를 셀폰산 무수물 또는 설폰일 클로라이드로 처리하여 중간체 XXIV를 수득한다. 화합물 XXIV를 친핵체 시약, 예컨대 나트륨 아지드 및 아민으로 처리하여 중간체 XXV를 수득한다. 화합물 XXV 및 화합물 IX를 적절한 규소 에테르 화제, 예컨대 N,O-비스(트라이메틸실릴)아세트아미드 및 루이스산의 존재하에 커플링하여 화합물 XXVI를 수득한다. 화합물 XXVI를 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 으로 탈보호하고, 조제용 HPLC로 정제하여 화합물 XXVII를 수득한다.

[0195]

[반응식 4]



[0196]

[0198] 상기 식에서,

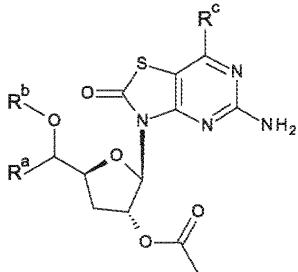
[0199] R^a 는 R^2 또는 R^5 이고; R^c 는 수소 또는 하이드록시이고; R^e 는 R^1 또는 R^4 이다.

[0200] 화합물 XXIX를 적절한 염기, 예컨대 DMAP의 존재하에 적절한 시약, 예컨대 *O*-페닐 클로로메탄티오에이트로 처리하여 중간체 XXX을 수득한다. 중간체 XXX을 유기스타난 시약, 예컨대 알릴(트라이-*n*-부틸)스타난으로 처리하여 중간체 XXXI을 수득한다. 화합물 XXXI을 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 으로 탈보호하고 조제용 HPLC로 정제하여 화합물 P6을 수득한다.

[0201] 또한, 본 발명은 하기 단계 (a) 내지 (f)를 포함하는, 화학식 I, Ia, II 또는 IIa의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다(이때, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 하기 정의된다):

[0202] (a) 하기 화학식 X의 화합물을 염기 또는 플루오라이드 시약으로 반응시키는 단계:

[화학식 X]



[0204]

[상기 식에서,

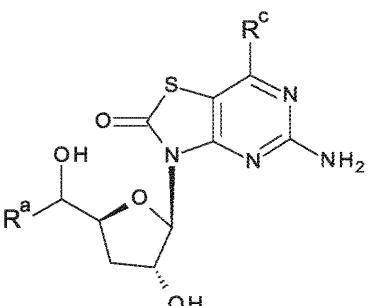
[0206] R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

[0207] R^b 는 아실, 벤조일, *t*-부틸(다이메틸)실릴 또는 *t*-부틸(다이페닐)실릴이고;

[0208] R^c 는 수소 또는 하이드록시이다];

[0209] (b) 하기 화학식 P1의 화합물을 산 무수물 또는 산 클로라이드로 반응시키는 단계:

[화학식 P1]



[0211]

[상기 식에서,

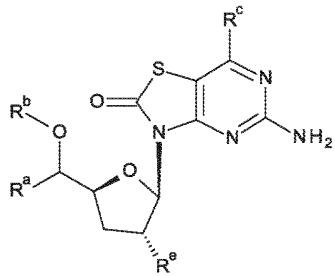
[0213] R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

[0214] R^c 는 수소 또는 하이드록시이다];

[0215] (c) 하기 화학식 XIV의 화합물을 염기 또는 플루오라이드 시약으로 반응시키는 단계:

[0216]

[화학식 XIV]



[0217]

[0218]

[상기 식에서,

[0219]

 R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

[0220]

 R^b 는 아실, 벤조일 또는 *t*-부틸(다이페닐)실릴이고;

[0221]

 R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

[0222]

 R^d 는 트라이플루오로메틸설폰일 또는 *p*-톨릴설폰일이고;

[0223]

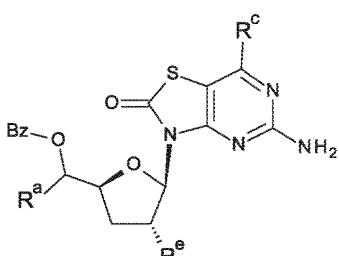
 R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

[0224]

(d) 하기 화학식 XXIII의 화합물을 염기로 반응시키는 단계:

[0225]

[화학식 XXIII]



[0226]

[상기 식에서,

[0227]

 R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

[0229]

 R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

[0230]

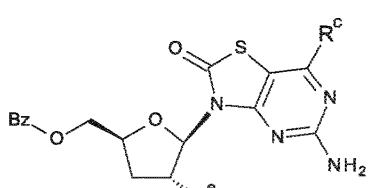
 R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

[0231]

(e) 하기 화학식 XXVI의 화합물을 염기로 반응시키는 단계:

[0232]

[화학식 XXVI]



[0233]

[상기 식에서,

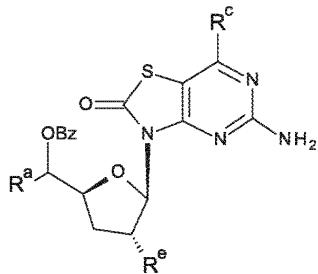
[0234]

 R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

[0236] R^e 는 R^1 또는 R^4 이다];

[0237] (f) 하기 화학식 XXXI의 화합물을 염기로 반응시키는 단계:

[화학식 XXXI]



[0239]

[상기 식에서,

[0241] R^a 는 R^2 또는 R^5 이고;

[0242] R^c 는 수소 또는 하이드록시이고;

[0243] R^e 는 R^1 또는 R^4 이다].

[0244] 단계 (a)에서, 염기는 예를 들면 K_2CO_3 일 수 있고, 플루오라이드 시약은 예를 들면 TBAF일 수 있다.

[0245] 단계 (b)에서, 산 무수물 또는 산 클로라이드는 예를 들면 아세트산 클로라이드 또는 아세트산 무수물일 수 있다.

[0246] 단계 (c), (d), (e) 및 (f)에서, 염기는 예를 들면 K_2CO_3 일 수 있고, 플루오라이드 시약은 예를 들면 TBAF일 수 있다.

[0247] 또한, 상기 방법에 따라 제조될 때 화학식 I, Ia, II 및 IIa의 화합물은 본 발명의 목적이다.

약학 조성물 및 투여

[0249] 또 하나의 실시양태는 본 발명의 화합물 및 치료 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물 또는 약제, 뿐만 아니라 상기 조성물 및 약제를 제조하기 위해 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다. 하나의 예에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물은 적절한 상온에서 적절한 pH에서 및 목적한 순도로, 약학적으로 허용되는 담체, 즉, 생약 투여 방식으로 사용된 투여량 및 농도로 수용체에게 무독성인 담체와 혼합하여 제형화될 수 있다. 제형의 pH는 주로 특정한 용도 및 화합물의 농도에 따르지만, 바람직하게는 약 3 내지 약 8의 범위이다. 하나의 예에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물은 pH 5의 아세테이트 완충액 중에서 제형화된다. 또 하나의 실시양태에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물은 멸균된다. 화합물은, 예를 들면, 고체 또는 무정형 조성물로서, 동결건조된 제형으로서, 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0250] 조성물은 우수한 의료 실시와 일치하는 방식으로 제형화하고 복용하고 투여한다. 이와 관련하여 고려된 인자는 치료된 특정한 질환, 치료된 특정한 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 질환의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 투여될 화합물의 "효과량"은 상기 요건에 따라 승인되고, TLR7 수용체를 활성화하는데 필요한 최소량이고, INF- α 및 다른 사이토카인의 생성을 야기하고, 이는 비제한적으로 B형 간염 및/또는 C형 바이러스 감염된 환자의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다.

[0251] 하나의 예에서, 투여량당 비경구로 투여된 본 발명의 화합물의 약학적 효과량은 약 0.1 내지 50 mg/kg의 범위, 다르게는 일일당 약 0.1 내지 30 mg/kg(환자의 체중)이고, 사용된 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다. 또 하나의 실시양태에서, 경구 단위 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 바람직하게 약 20 내지 약 1000 mg의 본 발명의 화합물을 함유한다.

[0252] 본 발명의 화합물은 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척추강내, 격막외 및 비강내를 비롯한 임의의 적합한 방식, 및 필요한 경우 국소 치료를 위해 병변내 투여로 투여될 수

있다. 비경구 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0253] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들면 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 혼탁액, 시럽, 분무, 좌제, 젤, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약학 제제에서 통상적인 성분, 예를 들면, 희석제, 담체, pH 개질제, 당의정, 중점제 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0254] 전형적인 제형은 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고 예를 들면, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; 문헌[Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 문헌[Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세히 기재되어 있다. 제형은 또한, 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 혼탁제, 방부제, 산화방지제, 불투명화제, 활주제, 가공보조제, 착색제, 당의정, 방향제, 향미제, 희석제 및 약물(본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 제시를 제공하거나 약학 생성물(즉, 약제)의 제조시 도움이 되는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0255] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 20 내지 1000 mg의 본 발명의 화합물과 함께 약 30 내지 90 mg의 무수 락토스, 약 5 내지 40 mg의 나트륨 크로스카멜로스, 약 5 내지 30 mg의 폴리비닐파롤리돈(PVP) K30, 및 약 1 내지 10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 정제이다. 분말 성분은 먼저 함께 혼합한 후 PVP의 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조하고, 과립화하고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 통상적인 장치를 사용하여 정제 형태로 압축할 수 있다. 에어로졸 제형의 예는 예를 들면, 20 내지 1000 mg의 본 발명의 화합물을, 적합한 완충 용액, 예를 들면, 포스페이트 완충액에 용해하고, 필요한 경우 긴장제, 예를 들면 나트륨 클로라이드와 같은 염을 첨가하여 제조될 수 있다. 용액은 예를 들면, 0.2 μm 필터를 사용하여 여과시켜 불순물 및 오염물을 제거할 수 있다.

[0256] 따라서, 하나의 실시양태는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물 화학식 II 또는 IIa, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0257] 추가의 실시양태에서는 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물 화학식 II 또는 IIa, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체와 함께 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0258] 또 하나의 실시양태는 B형 간염 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이들의 전구약물 화학식 II 또는 IIa, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

적응증 및 치료 방법

[0260] 본 발명은 B형 간염 바이러스 감염 및/또는 C형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 상기 감염의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다.

[0261] 본 발명은 B형 간염 바이러스 감염 및/또는 C형 간염 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방에서 환자의 혈류에 본 발명의 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 이들의 전구약물, 또는 다른 화합물을 치료 효과량으로 도입하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

[0262] 본 발명의 방법은 특히 인간 환자에게 적합하다. 특히, 본 발명의 방법 및 투여량은 비제한적으로 HBV 및/또는 HCV 감염된 환자에게 유용할 수 있다. 본 발명의 방법 및 투여량은 또한 다른 항바이러스 치료를 진행중인 환자에게 유용하다. 본 발명의 예방 방법은 특히 바이러스 감염 위험이 있는 환자에게 유용하다. 이러한 환자는 비제한적으로 건강 관리 종사자, 예를 들면, 의사, 간호사, 호스피스 간병인; 군 인사; 교사; 보육 관리자; 현지로, 특히 제 3 세계로 여행가거나 현지에 살고 있는 환자, 예컨대 사회적 국제 구호원, 선교사, 및 외국 외교관을 포함한다. 결국, 상기 방법 및 조성물은 난치성 환자, 또는 치료에 내성이 있는, 예컨대 역 전사효소 억제제, 단백질분해효소 억제제 등에 내성이 있는 환자의 치료를 포함한다.

[0263] 또 하나의 실시양태는 B형 간염 바이러스 감염 및/또는 C형 간염 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 염을 치료 효과량으로 투여하는 단계를 포함하는, B형 간염 바이러스 감염 및/또는 C형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0264] 실시예

[0265] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 상세하게 이해될 것이다. 그러나, 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 간주되지 않아야 한다.

[0266] 약어

[0267] ACN: 아세토니트릴

[0268] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

[0269] CDCl_3 : 중수소화된 클로로포름

[0270] DCM: 다이클로로메탄

[0271] DMF: 다이메틸 포름아미드

[0272] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0273] FBS: 소 태아 혈청

[0274] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0275] MS(ESI): 질량 분광학(전자 분무 이온화)

[0276] BSA: *N*, *O*-비스(트라이메틸실릴)아세트아미드

[0277] NMR: 핵 자기 공명

[0278] obsd.: 관측치

[0279] NaBH_4 : 나트륨 보로하이드라이드

[0280] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[0281] EC₅₀: 작용제에 대하여 50%의 최대 가능 반응을 생성하는 작용제의 몰 농도

[0282] TEA: 트라이에틸아민

[0283] TMSOTf: 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트

[0284] 일반적인 실험 조건

[0285] 중간체 및 최종 화합물은 하기 계측기 중 하나를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다: i) 바이오타지(Biotage) SP1 시스템 및 콰드(Quad) 12/25 카트리지 모듈; ii) 이스코(ISCO) 콤비-플래시 크로마토그래피 계측기[실리카 겔 브랜드 및 공극 크기: i) KP-SIL 60 Å, 입자 크기: 40 내지 60 μm ; ii) CAS 등록 번호: 실리카 겔: 63231-67-4, 입자 크기: 47 내지 60 μm 실리카 겔]; iii) 청다오 하이양 케미칼 캄파니 리미티드(Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd)로부터의 ZCX, 공극: 200 내지 300 또는 300 내지 400.

[0286] 중간체 및 최종 화합물은 엑스 브릿지(X Bridge: 상표) 프렙(Perp) C₁₈(5 μm , OBD(상표) 30 x 100 mm) 컬럼 또는 선파이어(SunFire: 상표) 프렙(Perp) C₁₈(5 μm , OBD(상표) 30 x 100 mm) 컬럼을 사용하여 역상 컬럼에서 조제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[0287] LC/MS 스펙트럼은 워터스(Waters) UPLC-SQD 매스를 사용하여 수득하였다. 표준 LC/MS 조건은 하기와 같다(실행 시간 3 분):

[0288] 산성 조건: A: H₂O 중 0.1% 포름산 및 1% 아세토니트릴; B: 아세토니트릴 중 0.1% 포름산;

[0289] 염기성 조건: A: H₂O 중 0.05% NH₃ · H₂O; B: 아세토니트릴.

[0290] 질량 스펙트럼(MS): 일반적으로 모 질량을 나타내는 이온만을 기록하였고, 달리 나타내지 않는 한, 인용된 질량 이온은 양성 질량 이온이다($M+H$)⁺.

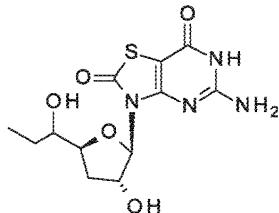
[0291] NMR 스펙트럼은 브루커 어밴스(Bruker Avance) 400 MHz를 사용하여 수득하였다.

[0292] 공기-민감성 시약을 수반하는 모든 반응은 아르곤 대기하에 수행하였다. 시약은 달리 나타내지 않는 한 추가 정제 없이 상업적인 공급처로부터 받은 그대로 사용하였다.

[0293] 제조예

[0294] 실시예 1

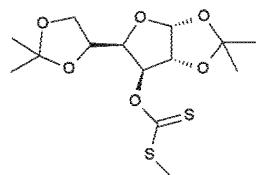
[0295] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



1

[0296]

0-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일] 메틸설판일메탄티오에이트의 제조



1a

[0298]

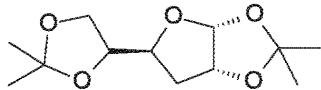
내부 온도를 15°C 미만으로 유지하면서, THF(80 mL) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%, 4 g, 100 mmol)의 혼탁액에 THF(20 mL) 중 다이아세톤- α -D-글루코스(10.5 g, 40 mmol) 및 이미다졸(136 mg, 2 mmol)의 용액을 적가하였다. 형성된 혼합물을 10°C에서 15 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 이황화 탄소(14.8 g, 200 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 요오도메탄(24.6 g, 200 mmol)을 첨가하고, 실온에서 추가 2 시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액(70 mL)으로 급랭하고, EtOAc(100 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 0-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일] 메틸설판일메탄티오에이트(**화합물 1a**)(14.6 g)를 수득하였다.

[0300]

화합물 1a: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.89–5.97(m, 2H), 4.65–4.73(m, 1H), 4.29–4.39(m, 2H), 4.04–4.17(m, 2H), 2.61(s, 3H), 1.56(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.35(d, *J* = 4.02 Hz, 6H).

[0301]

(3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔의 제조



1b

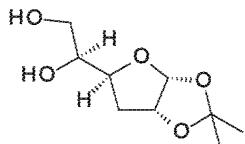
[0302]

톨루엔 중 0-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일] 메틸설판일메탄티오에이트(**화합물 1a**, 14 g, 40 mmol)의 용액에 트라이-*n*-부틸 주석 하이드라이드(23.2 g, 80 mmol) 및 아조다이이소부티로니트릴(82 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 130°C에서 질소하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사

를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 오일로서 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(화합물 1b)(8.2 g)을 수득하였다.

[0304] **화합물 1b:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.82(d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.73-4.80(m, 1H), 4.12(m, 3H), 3.78-3.88(m, 1H), 2.15-2.24(m, 1H), 1.73-1.83(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.32(s, 3H). MS 관측치(ESI^+)[(M+NH₄)⁺]: 262.

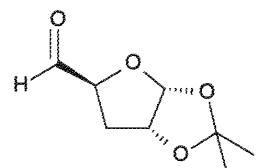
[0305] (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄-1,2-다이올의 제조

**1c**

[0306]

물(20 mL) 중 60% HOAc 중 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(화합물 1b, 10.0g, 40.9 mmol)의 용액을 40°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 8 내지 8.5로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄-1,2-다이올(화합물 1c)(5.2 g)을 수득하였다. MS 관측치 (ESI^+)[(M+NH₄)⁺]: 222.

[0308] (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드의 제조

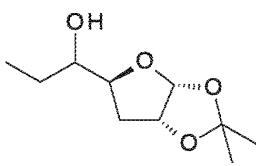
**1d**

[0309]

빙욕에서 냉각된 MeOH(250 mL) 중 (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄-1,2-다이올(화합물 1c, 18 g, 90 mmol)의 용액에 나트륨 메타페리오네이트(23.1 g, 108 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼탁액을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(화합물 1d)(14 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI^+)[(M+NH₄)⁺]: 190.

[0311]

1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올의 제조

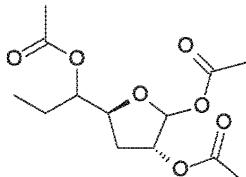
**1e**

[0312]

THF(20 mL) 중 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(화합물 1d, 296 mg, 2 mmol)의 용액에 에틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 2 M, 2 mL, 2 mmol)를 -20°C에서

아르곤하에 첨가하였다. -20°C에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, EtOAc(30 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공에서 농축하여 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 1e)(조질 생성물)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 316.

[0314] [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조



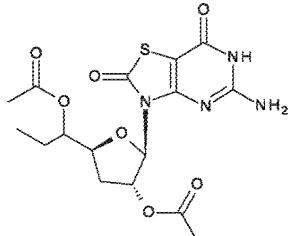
1f

[0315]

아세트산(2 mL) 및 아세트산 무수물(2 mL)의 혼합물 중 1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 1e, 상기 제조된 조질물)의 용액에 H₂SO₄(0.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 pH 5.0으로 조정하였다. 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1f)(510 mg)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 316.

[0317]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조



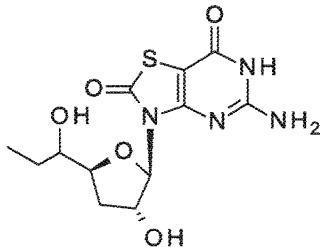
1g

[0318]

ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(카스 번호: 30161-97-8, 카탈로그 번호: 제이엔드케이 사이언티픽(J&K Scientific)에서 시판중인 J92-094790, 276 mg, 1.5 mmol)의 혼탁액에 BSA(913.5 mg, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 0.5 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1f, 450 mg, 1.6 mmol) 및 TMSOTf(510 mg, 2.3 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 가열한 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1g)(412 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 411.

[0320]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조

**1**

[0321]

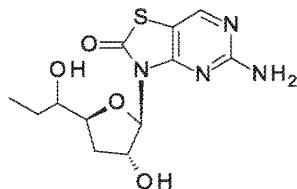
[0322] 메탄올(25 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **1g**, 조질물, 412 mg)의 용액에 K_2CO_3 (272 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc(120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 8.2로 조정하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 **1-A**(133.1 mg) 및 실시예 **1-B**(118.2 mg)를 수득하였다.

[0323] 실시예 **1-A**: 1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93–6.00(m, 1H), 4.91–4.94(m, 1H), 4.15–4.25(m, 1H), 3.44–3.53(m, 1H), 2.49–2.61(m, 1H), 1.89–1.96(m, 1H), 1.41–1.61(m, 2H), 1.01(t, *J* = 7.40 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 327.

[0324] 실시예 **1-B**: 1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89–5.96(m, 1H), 4.90–4.97(m, 1H), 4.09–4.20(m, 1H), 3.61–3.69(m, 1H), 2.57–2.68(m, 1H), 1.91–1.96(m, 1H), 1.55–1.65(m, 1H), 1.35–1.46(m, 1H), 1.00(t, *J* = 7.40 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 327.

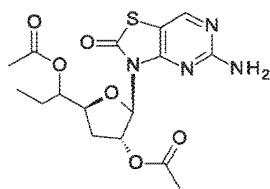
[0325] 실시예 **2**

[0326] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2-온

**2**

[0327]

[0328] [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

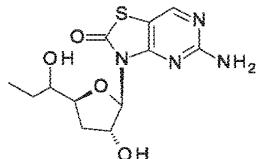
**2a**

[0329]

[0330] ACN(40 mL) 중 5-아미노-3*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2-온(카스 번호: 848691-22-5, 카탈로그 번호: 상하이 샤오위엔 캄파니 리미티드(Shanghai Shaoyuan Co. Ltd.)에서 시판중인 SY028954, 326 mg, 2 mmol)의 혼탁액에 BSA(1.2 g, 6 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **1f**, 432 mg, 1.5 mmol) 및 TMSOTf(666 mg, 3 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 상기 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc와

포화 NaHCO_3 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(조질물)를 수득하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:1 EtOAc 로 용리함)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a)(310 mg)를 수득하였다.

[0331] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2-온의 제조



2

[0332]

[0333] 메탄올(25 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a, 180 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (136 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc (120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 2-A(9.5 mg) 및 실시예 2-B(2.8 mg)를 수득하였다.

[0334]

실시예 2-A: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.35(s, 1H), 6.85(s, 2H), 5.81-5.87(m, 1H), 5.43-5.52(m, 1H), 4.73-4.81(m, 1H), 4.48-4.59(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.27-3.32(m, 1H), 2.31-2.41(m, 1H), 1.69-1.78(m, 1H), 1.36-1.48(m, 1H), 1.18-1.33(m, 1H), 0.88(t, $J=7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

[0335]

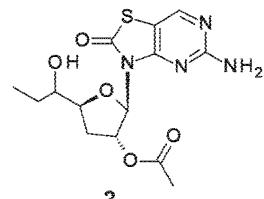
실시예 2-B: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.35(s, 1H), 6.84(s, 2H), 5.79-5.88(m, 1H), 5.37-5.54(m, 1H), 4.77-4.86(m, 1H), 4.52-4.62(m, 1H), 3.87-4.01(m, 1H), 3.30-3.34(m, 1H), 2.39-2.49(m, 1H), 1.86(dd, $J=2.76$, 6.21, 12.61 Hz, 1H), 1.49(dd, $J=3.26$, 7.47, 13.61 Hz, 1H), 1.14-1.28(m, 1H), 0.86(t, $J=7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

[0336]

실시예 3

[0337]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트

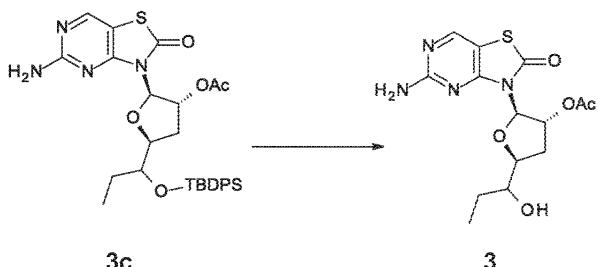
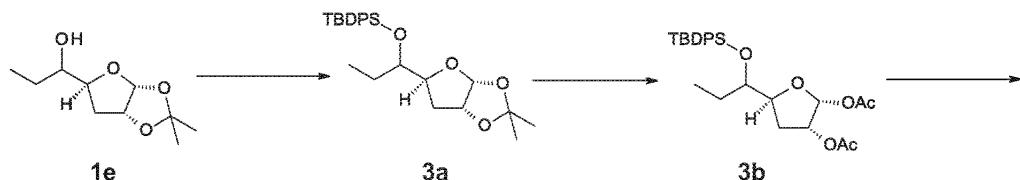


3

[0338]

[0339]

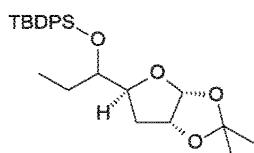
하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0340]

[0341]

1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로폭시-*t*-부틸-다이페닐-실란의 제조



[0342]

[0343]

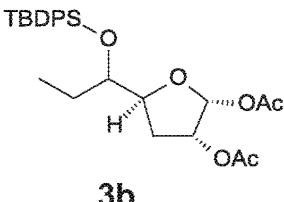
DMF(30 mL) 중 1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 1e, 2.02 g, 10 mmol)의 용액에 이미다졸(6.5 g, 100 mmol) 및 *t*-부틸클로로다이페닐실란(8.22 g, 30 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 EtOAc(200 mL)로 회석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로폭시-*t*-부틸-다이페닐-실란(화합물 3a)(3.6 g)을 수득하였다.

[0344]

화합물 3a: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65–7.79(m, 4H), 7.33–7.49(m, 6H), 5.52–5.81(m, 1H), 4.64–4.72(m, 1H), 4.19–4.32(m, 1H), 3.67–4.01(m, 1H), 1.98–2.05(m, 1H), 1.74–1.94(m, 1H), 1.61(s, 6H), 1.34–1.44(m, 2H), 1.07(d, J = 1.25 Hz, 9H), 0.72–0.83(m, 3H). MS 관측치([M+NH₄]⁺): 458.

[0345]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[1-*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조



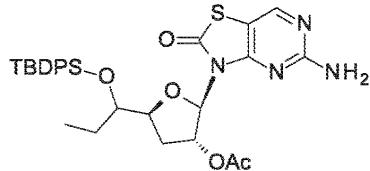
[0346]

[0347]

DCM(30 mL) 중 1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로폭시-*t*-부틸-다이페닐-실란(화합물 3a, 3.6 g, 8.2 mmol)의 용액에 아세트산(15 mL), 아세트산 무수물(15 mL) 및 H₂SO₄(0.8 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, TEA(5 mL)를 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 DCM(30 mL)으로 회석하였다. 분리된 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중

1:30 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-아세토시-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 3b)(3.7 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 502.

[0348] [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조



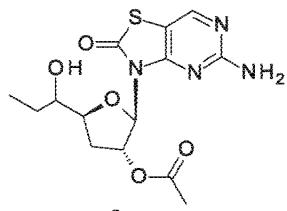
3c

[0349]

[0350] ACN(100 mL) 중 5-아미노-3*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2-온(1.08 g, 6 mmol)의 혼탁액에 BSA(3.6 g, 18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-아세토시-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 3b, 1.45 g, 3 mmol) 및 TMSOTf(2.0 g, 9 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc(50 mL)와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(50 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:1 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 3c)(1.04 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 593.

[0351]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조



3

[0352]

[0353] THF(20 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-3-일](화합물 3c, 1.04 g, 1.8 mmol)의 용액에 TBAF 용액(THF 중 1 M, 6 mL, 6 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(실시예 3)(620 mg)를 수득하고, 이를 조제용 HPLC로 추가로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 3-A(112.8 mg) 및 실시예 3-B(99.8 mg)를 수득하였다.

[0354]

실시예 3-A: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22(s, 1H), 6.04-6.07(m, 1H), 5.74-5.80(m, 1H), 4.12-4.19(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 2.76(ddd, *J* = 7.40, 10.23, 13.49 Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 2.04-2.10(m, 1H), 1.54-1.63(m, 1H), 1.42-1.52(m, 1H), 1.02(t, *J* = 7.40 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 355.

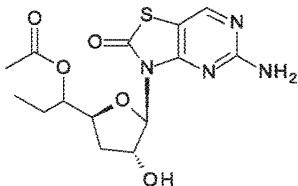
[0355]

실시예 3-B: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22(s, 1H), 5.99-6.07(m, 1H), 5.70-5.81(m, 1H), 4.06-4.18(m, 1H), 3.61-3.71(m, 1H), 2.77-2.90(m, 1H), 2.11-2.16(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.57-1.68(m, 1H),

1.34–1.46(m, 1H), 1.01(t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 355.

[0356] 실시예 4

1-[$(2S,4R,5R)$ -5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트



4

[0358]

메탄올(25 mL) 중 [$(2R,3R,5S)$ -5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a, 150 mg, 0.4 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (14 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 HOAc(12.6 mg, 0.2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 4-A(17.5 mg) 및 실시예 4-B(8.5 mg)를 수득하였다.

[0360]

실시예 4-A: 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20(s, 1H), 5.98–6.08(m, 1H), 4.93–5.01(m, 2H), 4.31–4.42(m, 1H), 2.56–2.70(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.87–1.95(m, 1H), 1.54–1.78(m, 2H), 0.93(t, $J = 7.53$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 355.

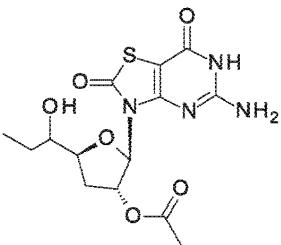
[0361]

실시예 4-B: 1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.28–8.39(m, 1H), 6.81–6.92(br. s., 2H), 5.76–5.86(m, 1H), 5.46–5.58(br. s, 1H), 4.92–5.02(m, 1H), 4.79–4.89(m, 1H), 4.14–4.23(m, 1H), 2.42–2.48(m, 1H), 1.98(s, 3H), 1.78–1.88(m, 1H), 1.55–1.70(m, 1H), 1.34–1.49(m, 1H), 0.82(t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 355.

[0362] 실시예 5

[0363]

[$(2R,3R,5S)$ -2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트



5

[0364]

DCM(15 mL) 중 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 1, 328 mg, 1 mmol)의 용액에 TEA(404 mg, 4 mmol) 및 아세트산 무수물(48 mg, 1 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 아세트산(240 mg, 4 mmol)으로 급랭하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 5-A(31.5 mg) 및 실시예 5-B(20.0 mg)를 수득하였다.

[0366]

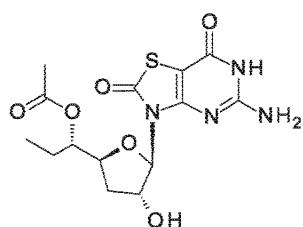
실시예 5-A: 1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.96(d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 5.63–5.77(m, 1H), 4.05–4.17(m, 1H), 3.47–3.55(m, 1H), 2.62–2.79(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.00–2.06(m, 1H), 1.51–1.63(m, 1H), 1.41–1.51(m,

1H), 1.02(t, $J = 7.53$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 369.

[0367] 실시예 5-B: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.95(d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 5.68–5.77(m, 1H), 4.04–4.14(m, 1H), 3.60–3.69(m, 1H), 2.73–2.84(m, 1H), 2.09(s, 4H), 1.57–1.67(m, 1H), 1.35–1.45(m, 1H), 1.01(t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 369.

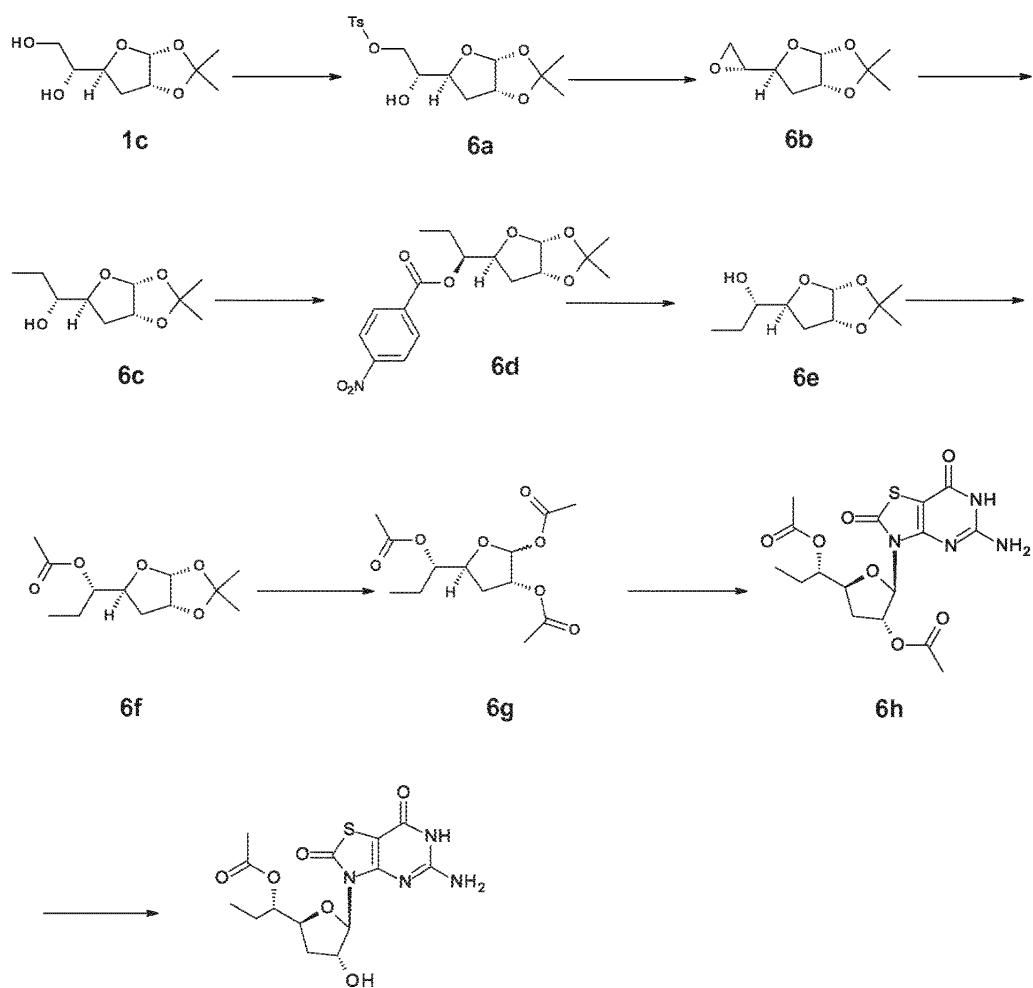
[0368] 실시예 6

[0369] [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 아세테이트

**6**

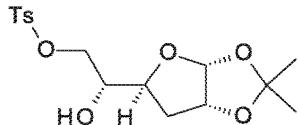
[0370]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0372]

[0373] [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-하이드록시-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

**6a**

[0374]

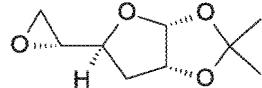
무수 피리딘(1000 mL) 중 (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-에탄-1,2-다이올(100 g, 490 mmol)의 용액에 p-톨루엔설휠일 클로라이드(139 g, 735 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 물(100 mL)로 급랭하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 내지 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 오일로서 [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-하이드록시-에틸] 4-메틸벤젠설휠네이트(**화합물 6a**)(130 g)를 수득하였다.

[0376]

화합물 6a: ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82(d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 7.38(d, *J* = 8.00 Hz, 2H), 5.78(d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.75(t, *J* = 4.00 Hz, 1H), 4.20–4.12(m, 2H), 4.03–3.97(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.39(d, *J* = 3.51 Hz, 1H), 2.08–2.15(m, 1H), 1.75–1.80(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.33(s, 3H).

[0377]

(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-5-[(2*R*)-옥시란-2-일]-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔의 제조

**6b**

[0378]

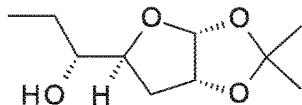
-70°C에서 냉각된 무수 THF(1500 mL) 중 [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-하이드록시-에틸] 4-메틸벤zen설휠네이트(**화합물 6a**, 100 g, 280 mmol)의 용액에 칼륨 비스(트라이메틸실릴)아미드(340 mL, 340 mmol, THF 중 1 M)를 N₂ 대기하에 첨가하였다. -70°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 부었다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 오일로서 (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-5-[(2*R*)-옥시란-2-일]-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(**화합물 6b**)(40.5 g)을 수득하였다.

[0380]

화합물 6b: ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.87(d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.77(t, *J* = 4.00, 1H), 4.20–4.28(m, 1H), 3.14–3.20(m, 1H), 2.83–2.88(m, 1H), 2.63(dd, *J* = 5.00, 2.80 Hz, 1H), 2.09(dd, *J* = 12.00, 4.00 Hz, 1H), 1.69–1.79(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.34(s, 3H).

[0381]

(1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-프로판-1-올의 제조

**6c**

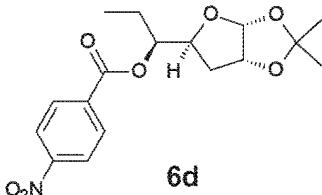
[0382]

N₂ 대기하에 무수 THF(2000 mL) 중 CuI(19.3 g, 107 mmol)의 혼탁액에 메틸 마그네슘 브로마이드(다이에틸 에터 중 3 M, 537 mL, 1.61 mol)를 -70°C에서 첨가하였다. 이 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-5-[(2*R*)-옥시란-2-일]-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(**화합물 6b**, 100 g, 537 mmol, 무수 THF(200 mL) 중에 용해됨)의 용액을 상기 반응 혼합물에 적가하였다. -70°C에서 추가 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 부었다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다.

합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 고체로서 [(1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 6c)(82 g)을 수득하였다.

[0384] **화합물 6c:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.83(d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.81–4.73(m, 1H), 4.26–4.19(m, 1H), 3.91–3.82(m, 1H), 2.08–2.02(m, 1H), 1.93–1.89(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.49–1.39(m, 2H), 1.34(s, 3H), 1.02(t, $J = 7.53$ Hz, 3H).

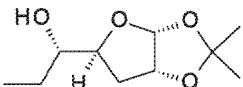
[0385] [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 4-니트로벤조에이트의 제조



[0386] [0387] THF(1200 ml) 중 $(1R)$ -1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 6c, 50 g, 245 mmol), 트라이페닐포스핀(195 g, 743 mmol) 및 4-니트로벤조산(124 g, 743 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아조다이카복실레이트(130 g, 743 mmol)를 0°C 에서 N_2 하에 적가하였다. 18°C 에서 10 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액을 첨가하여 급랭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 고체로서 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 4-니트로벤조에이트(화합물 6d)(61 g)를 수득하였다.

[0388] **화합물 6d:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.34–8.22(m, 4 H), 5.85(d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 5.23–5.17(m, 1H), 4.76(t, $J = 4.27$ Hz, 1H), 4.48–4.39(m, 1H), 2.12(dd, $J = 13.30, 4.52$ Hz, 1H), 1.88–1.78(m, 2H), 1.71–1.62(m, 1H), 1.55(s, 3 H), 1.34(s, 3 H), 1.01(t, $J = 7.40$ Hz, 3 H).

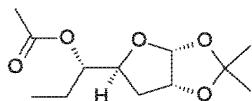
[0389] [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올의 제조



[0390] [0391] 메탄올(1200 ml) 중 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 4-니트로벤조에이트(화합물 6d, 100 g, 285 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (78.7 g, 570 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:8 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 고체로서 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 6e)(54.7 g)을 수득하였다.

[0392] **화합물 6e:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.81(d, $J = 3.64$ Hz, 1H), 4.75(t, $J = 4.20$ Hz, 1H), 4.18–4.11(m, 1H), 3.49–3.40(m, 1H), 2.07–2.00(m, 2H), 1.84–1.75(m, 1H), 1.59–1.47(m, 5H), 1.32(s, 3H), 1.01(t, $J = 7.40$ Hz, 3H).

[0393] [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 아세테이트의 제조

**6f**

[0394]

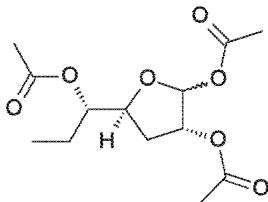
무수 DCM(150 mL) 중 (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 **6e**, 13.5 g, 67 mmol), TEA(81 g, 804 mmol) 및 DMAP(1.6 g, 13 mmol)의 교반된 용액에 아세트산 무수물(62 g, 603 mmol)을 첨가하였다. 22°C에서 10 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:8 EtOAc로 용리함)으로 정제하여 무색 오일로서 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 아세테이트(화합물 **6f**)(13 g)를 수득하였다.

[0396]

화합물 6f: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.83(d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.92(dt, *J* = 7.97, 5.18 Hz, 1H), 4.74(t, *J* = 4.00 Hz, 1H), 4.35–4.27(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.08–1.99(m, 1H), 1.74–1.56(m, 3H), 1.53(s, 3H), 1.34(s, 3H), 0.95(t, *J* = 7.40 Hz, 3H).

[0397]

[(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

**6g**

[0398]

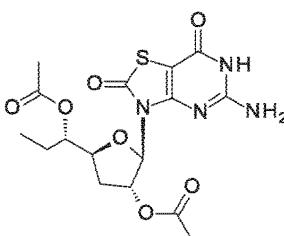
무수 DCM(100 mL) 중 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 아세테이트(화합물 **6f**, 4.8 g, 20 mmol), 아세트산(12.2 g, 200 mmol) 및 아세트산 무수물(10.2 g, 100 mmol)의 용액에 농축된 H₂SO₄(0.5 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 22°C에서 3 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 급랭하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 1:8 EtOAc로 용리함)으로 정제하여 무색 오일로서 [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **6g**)(2.3 g)를 수득하였다.

[0400]

화합물 6g: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.12(s, 1H), 5.19(d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 4.83–4.91(m, 1H), 4.34–4.44(m, 1H), 2.09–2.19(m, 9H), 1.51–1.74(m, 4H), 0.94(t, *J* = 7.40 Hz, 3H).

[0401]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

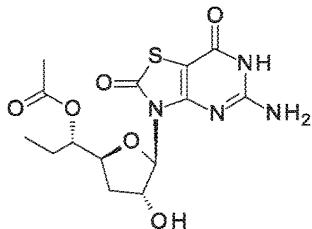
**6h**

[0402]

ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(1.4 g, 7.5 mmol)의 혼탁액에 BSA(7.7 g, 38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 0.5 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액

을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **6g**, 720 mg, 2.5 mmol) 및 TMSOTf(8.3 g, 38 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체로서 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **6h**)(470 mg)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 411.

[0404] [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 아세테이트의 제조

**6**

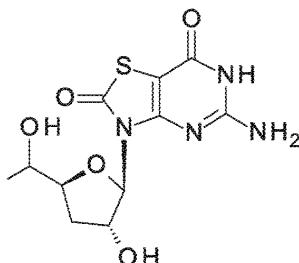
[0405]

[0406] 메탄올(25 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-아세톡시프로필]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **6h**, 210 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃(136 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 반응 생성물을 HOAc(120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 아세테이트(실시예 **6**)(66.7 mg)를 수득하였다.

[0407] 실시예 **6**: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.94(d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 5.00-4.93(m, 2H), 4.37-4.30(m, 1H), 2.63-2.54(m, 1H), 2.05(s, 3H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.74-1.58(m, 2H), 0.93(t, *J* = 7.40 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 369.

[0408] 실시예 7

[0409] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2,7-다이온

**7**

[0410]

[0411] 실시예 1과 유사하게, 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 메틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 7을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 7-A 및 실시예 7-B를 수득하였다.

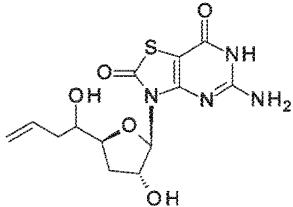
[0412] 실시예 7-A: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91-5.97(m, 1H), 4.91-4.96(m, 1H), 4.07-4.13(m, 1H), 3.86-

3.95(m, 1H), 2.58–2.68(m, 1H), 1.92–2.01(m, 1H), 1.17(d, $J = 6.53$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 313.

[0413] 실시예 7-B: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.97(d, $J = 2.76$ Hz, 1H), 4.90–4.94(m, 1H), 4.06–4.14(m, 1H), 3.73–3.82(m, 1H), 2.46–2.58(m, 1H), 1.86–1.96(m, 1H), 1.17(d, $J = 6.27$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 313.

실시예 8

5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-3-엔일)테트라하이드로푸란-2-일*]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



8

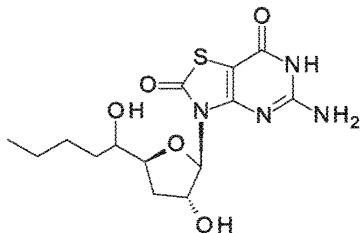
[0416] 실시예 1과 유사하게, 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 알릴 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 8을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 8-A 및 실시예 8-B를 수득하였다.

[0417] 실시예 8-A: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.94–5.99(m, 1H), 5.86–5.92(m, 1H), 5.05–5.15(m, 3H), 4.18–4.26(m, 1H), 3.64(m, 1H), 2.51–2.60(m, 1H), 2.19–2.34(m, 2H), 1.95(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 339.

[0419] 실시예 8-B: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.83–5.99(m, 2H), 4.96–5.21(m, 3H), 4.17(d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 3.80(d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 2.58–2.73(m, 1H), 2.27–2.38(m, 1H), 2.19(td, $J = 7.06, 14.24$ Hz, 1H), 1.89–2.01(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 339.

실시예 9

5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시펜틸)테트라하이드로푸란-2-일*]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



9

[0423] 실시예 1과 유사하게, 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 부틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 9를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 9-A 및 실시예 9-B를 수득하였다.

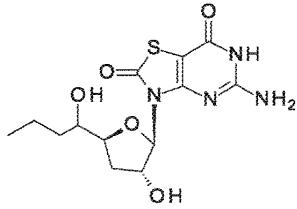
[0424] 실시예 9-A: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.95(d, $J = 3.26$ Hz, 1H), 4.95–5.01(m, 1H), 4.16–4.22(m, 1H), 3.51–3.60(m, 1H), 2.49–2.58(m, 1H), 1.90–2.00(m, 1H), 1.44–1.55(m, 3H), 1.20–1.40(m, 3H), 0.87–

0.98(m, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 355.

[0425] **실시예 9-B:** ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.90–5.95(m, 1H), 4.93–4.99(m, 1H), 4.12–4.20(m, 1H), 3.69–3.77(m, 1H), 2.59–2.67(m, 1H), 1.90–1.98(m, 1H), 1.49–1.60(m, 2H), 1.29–1.44(m, 4H), 0.91–0.97(m, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 355.

[0426] 실시예 10

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



10

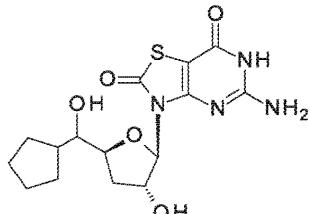
[0429] **실시예 1과 유사하게**, 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 프로필 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. **실시예 10**을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 **실시예 10-A** 및 **실시예 10-B**를 수득하였다.

[0430] **실시예 10-A:** ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93–5.99(m, 1H), 4.92–4.95(m, 1H), 4.13–4.22(m, 1H), 3.53–3.63(m, 1H), 2.48–2.60(m, 1H), 1.87–1.99(m, 1H), 1.50–1.61(m, 1H), 1.36–1.50(m, 3H), 0.91–1.01(m, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 341.

[0431] **실시예 10-B:** ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.90–5.96(m, 1H), 4.92–4.96(m, 1H), 4.11–4.19(m, 1H), 3.71–3.80(m, 1H), 2.56–2.69(m, 1H), 1.89–1.99(m, 1H), 1.46–1.60(m, 2H), 1.34–1.45(m, 2H), 0.96(t, J = 6.90 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 341.

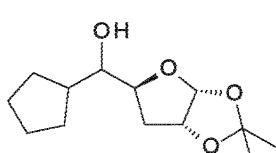
[0432] 실시예 11

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



11

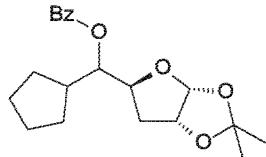
[0434] [(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메탄올의 제조



11a

[0437] THF(20 mL) 중 $(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(4.0 g, 23.2 mmol)의 용액에 -20°C 에서 아르곤하에 사이클로펜틸마그네슘 브로마이드(THF 중 1 M, 30 mL, 30 mmol)를 첨가하였다. -20°C 에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NH_4Cl 용액으로 급랭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고 진공에서 농축하여 무색 오일로서 $(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메탄을 (화합물 11a)(1.2 g, 조질 생성물)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치 (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 243.

[0438] [[$(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트의 제조



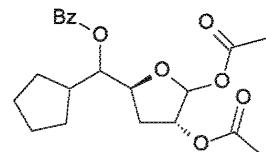
11b

[0439]

[0440] DCM(50 mL) 중 $(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메탄을 (화합물 11a, 1.2 g, 5.0 mmol), TEA(3.2 g, 31.2 mmol) 및 DMAP(100 mg)의 용액에 0°C 에서 벤조일 클로라이드(1.4 g, 10.0 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 25°C 에서 4 시간 동안 교반한 후 포화 NaHCO_3 용액으로 급랭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:5 EtOAc 로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 [[$(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트(화합물 11b)(1.4 g)를 수득하였다.

[0441]

[사이클로펜틸-[(2S,4R)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]메틸] 벤조에이트의 제조



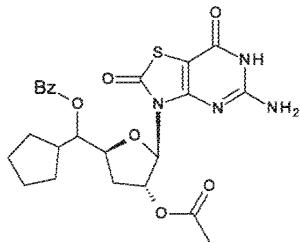
11c

[0442]

[0443] 아세트산(2 mL) 및 아세트산 무수물(2 mL)의 혼합물 중 [[$(3aR,5S,6aR)$ -2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트(화합물 11b, 800 mg, 2.3 mmol)의 용액에 H_2SO_4 (0.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 EtOAc (40 mL)로 희석하고 포화 NaHCO_3 용액을 첨가하여 pH 5.0으로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc 로 용리함)로 정제하여 [사이클로펜틸-[(2S,4R)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]메틸] 벤조에이트(화합물 11c)(480 mg)를 수득하였다.

[0444]

[[$(2S,4R,5R)$ -4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트의 제조

**11d**

[0445]

[0446]

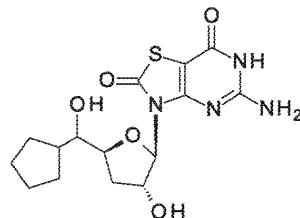
ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온(370 mg, 2.0 mmol)의 혼탁액에 BSA(2.1 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 0.5 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [사이클로펜틸-[*(2S,4R)*-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]메틸] 벤조에이트(화합물 11c, 400 mg, 1.0 mmol) 및 TMSOTf(2.25 g, 10 mmol)를 연속하여 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 상기 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 수집하고, 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:1 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(*2S,4R,5R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트(화합물 11d)(160 mg)를 수득하였다.

[0447]

화합물 11d: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.96–7.99(m, 2H), 7.59–7.61(m, 1H), 7.44–7.50(m, 2H), 5.82–5.93(m, 1H), 5.23–5.26(m, 1H), 4.45–4.52(m, 1H), 3.73–3.76(m, 1H), 2.81–2.85(m, 1H), 2.41–2.43(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.31–1.89(m, 8H).

[0448]

5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)*-5-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온의 제조

**11**

[0449]

[0450]

메탄올(10 mL) 중 [(*2S,4R,5R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로펜틸-메틸] 벤조에이트(화합물 11d, 70 mg, 0.14 mmol)의 용액에 K₂CO₃(136 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc(120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)*-5-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온(실시예 11)(4.7 mg)을 수득하였다.

[0451]

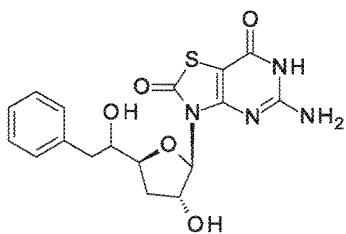
실시예 11: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91–5.93(m, 1H), 4.94–4.98(m, 2H), 4.31–4.36(m, 1H), 2.56–2.61(m, 1H), 2.00–2.06(m, 2H), 1.31–1.72(m, 8H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 369.

[0452]

실시예 12

[0453]

5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)*-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-페닐-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온



12

[0454]

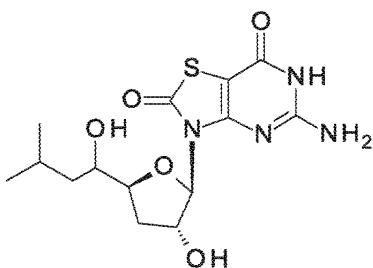
실시예 1과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 벤질 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 12를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 12-A 및 실시예 12-B를 수득하였다.

실시예 12-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.24–7.33(m, 4H), 7.16–7.24(m, 1H), 5.93–5.98(m, 1H), 4.94–4.97(m, 1H), 4.22(dt, $J = 4.02, 7.53$ Hz, 1H), 3.76–3.84(m, 1H), 2.74–2.90(m, 2H), 2.60(td, $J = 7.53, 13.05$ Hz, 1H), 1.97(m, 1H). MS 관측치(ESI^-)[($\text{M}-\text{H}$) $^-$]: 389.

실시예 12-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.51–7.57(m, 1H), 7.09–7.25(m, 4H), 5.91–5.96(m, 1H), 5.10–5.15(m, 1H), 4.93–5.00(m, 2H), 4.39–4.48(m, 1H), 2.74–2.87(m, 1H), 2.28–2.35(m, 2H), 1.82–1.92(m, 1H). MS 관측치(ESI^-)[($\text{M}-\text{H}$) $^-$]: 389.

[0458] 실시예 13

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-하이드록시-5-(1-하이드록시-3-메틸-부틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



13

[0460]

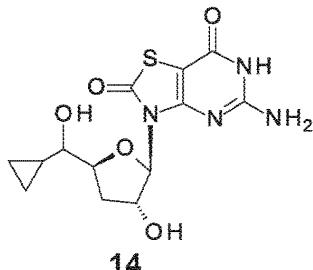
실시예 1과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 이소-부틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 13을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 13-A 및 실시예 13-B를 수득하였다.

실시예 13-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93–5.99(m, 1H), 4.91–4.95(m, 1H), 4.10–4.19(m, 1H), 3.62–3.69(m, 1H), 2.48–2.59(m, 1H), 1.81–1.98(m, 2H), 1.41–1.52(m, 1H), 1.15–1.25(m, 1H), 0.95(t, $J = 6.78$ Hz, 6H). MS 관측치(ESI^-)[($\text{M}-\text{H}$) $^-$]: 355.

실시예 13-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.89–5.96(m, 1H), 4.92–4.98(m, 1H), 4.08–4.17(m, 1H), 3.81–3.89(m, 1H), 2.58–2.69(m, 1H), 1.89–1.99(m, 1H), 1.78–1.89(m, 1H), 1.23–1.40(m, 2H), 0.94(dd, $J = 6.65, 14.18$ Hz, 6H). MS 관측치(ESI^-)[($\text{M}-\text{H}$) $^-$]: 355.

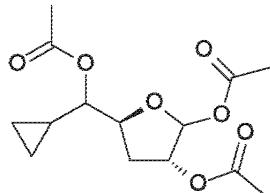
[0464] 실시예 14

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



[0466]

[0467] [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

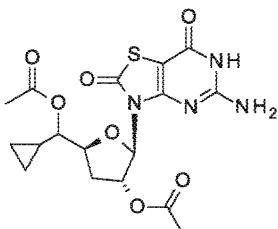


[0468]

[0469] 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드를 사용하여 [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1f)와 유사하게 화합물 14a를 제조하였다.

[0470]

[0470] [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

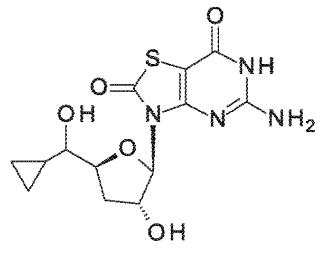


[0471]

[0472] [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1f) 대신에 [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 14a)를 사용하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1g)와 유사하게 화합물 14b를 제조하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 441.

[0473]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조



[0474]

[0475] 실시예 1과 유사하게 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1g) 대신에 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 14b)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 14를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실

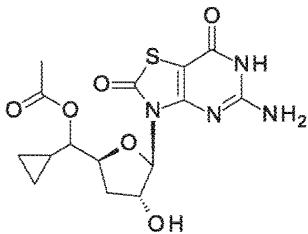
시예 14-A 및 실시예 14-B를 수득하였다.

[0476] 실시예 14-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94–6.00(m, 1H), 4.93–4.96(m, 1H), 4.27–4.35(m, 1H), 2.91–2.98(m, 1H), 2.54–2.66(m, 1H), 1.98–2.06(m, 1H), 0.88–0.99(m, 1H), 0.46–0.56(m, 2H), 0.26–0.39(m, 2H). MS 관측치(ESI^-)[(M-H) $^-$]: 339.

[0477] 실시예 14-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93–5.96(m, 1H), 4.92–5.00(m, 1H), 4.30–4.38(m, 1H), 3.09–3.16(m, 1H), 2.68–2.79(m, 1H), 1.94–2.05(m, 1H), 0.81–0.92(m, 1H), 0.49–0.58(m, 2H), 0.35–0.43(m, 1H), 0.25–0.33(m, 1H). MS 관측치(ESI^-)[(M-H) $^-$]: 339.

실시예 15

[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트



15

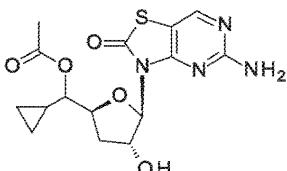
[0480] 메탄올(25 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 14b, 조질물, 220 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (136 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 HOAc(120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 15-A(7.5 mg) 및 실시예 15-B(7.5 mg)를 수득하였다.

[0482] 실시예 15-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94–5.98(m, 1H), 4.83–4.87(m, 1H), 4.39–4.47(m, 2H), 2.62–2.70(m, 1H), 1.92–2.07(m, 4H), 1.03–1.12(m, 1H), 0.60–0.66(m, 1H), 0.38–0.55(m, 3H). MS 관측치(ESI^-)[(M-H) $^-$]: 381.

[0483] 실시예 15-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.89–5.96(m, 1H), 4.94–4.99(m, 1H), 4.60–4.67(m, 1H), 4.37–4.45(m, 1H), 2.75–2.88(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.90–2.00(m, 1H), 0.98–1.08(m, 1H), 0.58–0.66(m, 1H), 0.46–0.53(m, 1H), 0.36(m, 2H). MS 관측치(ESI^-)[(M-H) $^-$]: 381.

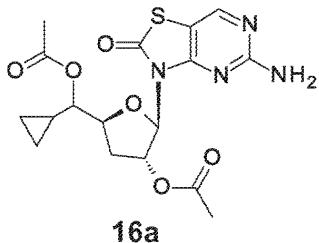
실시예 16

[(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트



16

[0486] [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(16a)의 제조

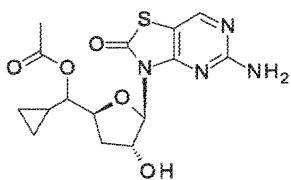


[0488]

[0489] [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시프로필)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1f) 대신에 [(3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 14a)를 사용하여 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a)와 유사하게 화합물 16a를 제조하였다.

[0490]

[(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-사이클로프로필-메틸] 아세테이트의 제조



[0491]

[0492] 실시예 4와 유사하게 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a) 대신에 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 16a)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 16을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 16-A 및 실시예 16-B를 수득하였다.

[0493]

실시예 16-A: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.21(s, 1H), 6.06(d, J = 1.51 Hz, 1H), 4.93-4.98(m, 1H), 4.38-4.52(m, 2H), 2.64-2.76(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.96-2.00(m, 1H), 1.02-1.12(m, 1H), 0.59-0.67(m, 1H), 0.49-0.55(m, 1H), 0.36-0.48(m, 2H). MS 관측치([M+H]⁺): 367.

[0494]

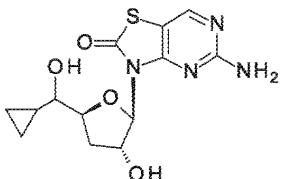
실시예 16-B: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.18-8.25(m, 1H), 5.98-6.07(m, 1H), 4.96-5.03(m, 1H), 4.64-4.72(m, 1H), 4.40-4.51(m, 1H), 2.80-2.91(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.94-2.00(m, 1H), 0.96-1.09(m, 1H), 0.58-0.68(m, 1H), 0.44-0.55(m, 1H), 0.27-0.41(m, 2H). MS 관측치([M+H]⁺): 367.

[0495]

실시예 17

[0496]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2-온



[0497]

[0498]

실시예 2와 유사하게 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 2a) 대신에 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[아세톡시(사이클로프로필)메틸]-2-(5-아미노-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 16a)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 17을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 17-A 및 실시예

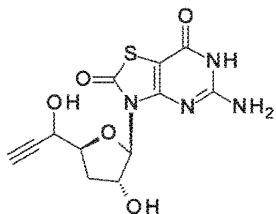
17-B를 수득하였다.

[0499] **실시예 17-A:** ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.22(s, 1H), 6.07(d, $J = 3.01$ Hz, 1H), 4.93–4.98(m, 1H), 4.29–4.40(m, 1H), 2.93–3.01(m, 1H), 2.59–2.69(m, 1H), 2.00–2.09(m, 1H), 0.89–0.98(m, 1H), 0.49–0.58(m, 2H), 0.32–0.41(m, 2H). MS 관측치(ESI^-)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 325.

[0500] **실시예 17-B:** ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.23(s, 1H), 5.99–6.06(m, 1H), 4.96–5.02(m, 1H), 4.33–4.40(m, 1H), 3.10–3.17(m, 1H), 2.74–2.81(m, 1H), 2.00–2.07(m, 1H), 0.83–0.92(m, 1H), 0.49–0.58(m, 2H), 0.36–0.42(m, 1H), 0.26–0.33(m, 1H). MS 관측치[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 325.

[0501] **실시예 18**

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시프로포-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



18

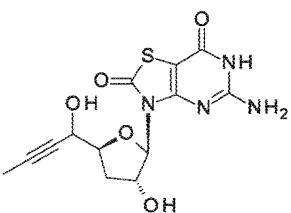
[0503] **실시예 18**과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 에틴일 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. **실시예 18**을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 **실시예 18-A** 및 **실시예 18-B**를 수득하였다.

[0504] **실시예 18-A:** ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.00(d, $J = 2.51$ Hz, 1H), 4.90–4.98(m, 1H), 4.35–4.42(m, 1H), 4.22–4.33(m, 1H), 2.56–2.63(m, 1H), 1.97–2.11(m, 1H). MS 관측치(ESI^-)[$(\text{M}-\text{H})^-$]: 323.

[0505] **실시예 18-B:** ^1H NMR(400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 11.26–11.41(br. s, 1H), 6.90–7.07(br. s, 2H), 5.71–5.77(m, 1H), 5.56–5.64(m, 1H), 5.44–5.50(m, 1H), 4.78–4.86(m, 1H), 4.16–4.23(m, 1H), 4.02–4.13(m, 1H), 2.41–2.47(m, 1H), 1.80–1.92(m, 1H). MS 관측치(ESI^-)[$(\text{M}-\text{H})^-$]: 323.

[0506] **실시예 19**

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시부트-2-인일)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



19

[0507] **실시예 19**과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 프로핀일마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. **실시예 19**를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 **실시예 19-A** 및 **실시예 19-B**를 수득하였다.

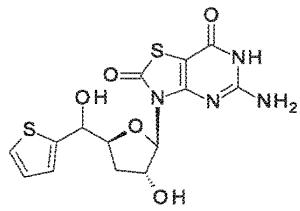
[0508] **실시예 19-A:** ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.97–6.03(m, 1H), 4.92–4.97(m, 1H), 4.32–4.37(m, 1H), 4.22–

4.29(m, 1H), 2.57–2.66(m, 1H), 1.99–2.07(m, 1H), 1.84(d, $J = 2.26$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 337.

[0512] 실시예 19-B: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93–5.98(m, 1H), 4.95–5.01(m, 1H), 4.41–4.46(m, 1H), 4.24–4.32(m, 1H), 2.67–2.77(m, 1H), 1.98–2.07(m, 1H), 1.83(d, $J = 2.01$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 337.

[0513] 실시예 20

[0514] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-[하이드록시(2-티엔일)메틸]테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



[0515]

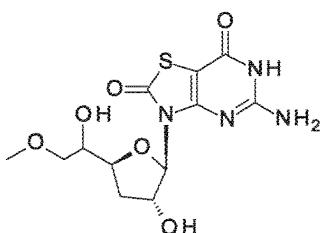
실시예 1과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 2-티엔일 리튬을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 20을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 20-A 및 실시예 20-B를 수득하였다.

[0517] 실시예 20-A: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.33–7.39(m, 1H), 7.07–7.11(m, 1H), 6.98–7.02(m, 1H), 6.02–6.06(m, 1H), 4.90–4.97(m, 2H), 4.46–4.52(m, 1H), 2.52–2.57(m, 1H), 1.71–1.76(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 381.

[0518] 실시예 20-B: 1 H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.30–7.34(m, 1H), 7.02–7.05(m, 1H), 6.98(d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 5.96(d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 5.09–5.14(m, 1H), 4.98–5.04(m, 1H), 4.43–4.49(m, 1H), 2.69–2.77(m, 1H), 1.94–2.02(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 381.

[0519] 실시예 21

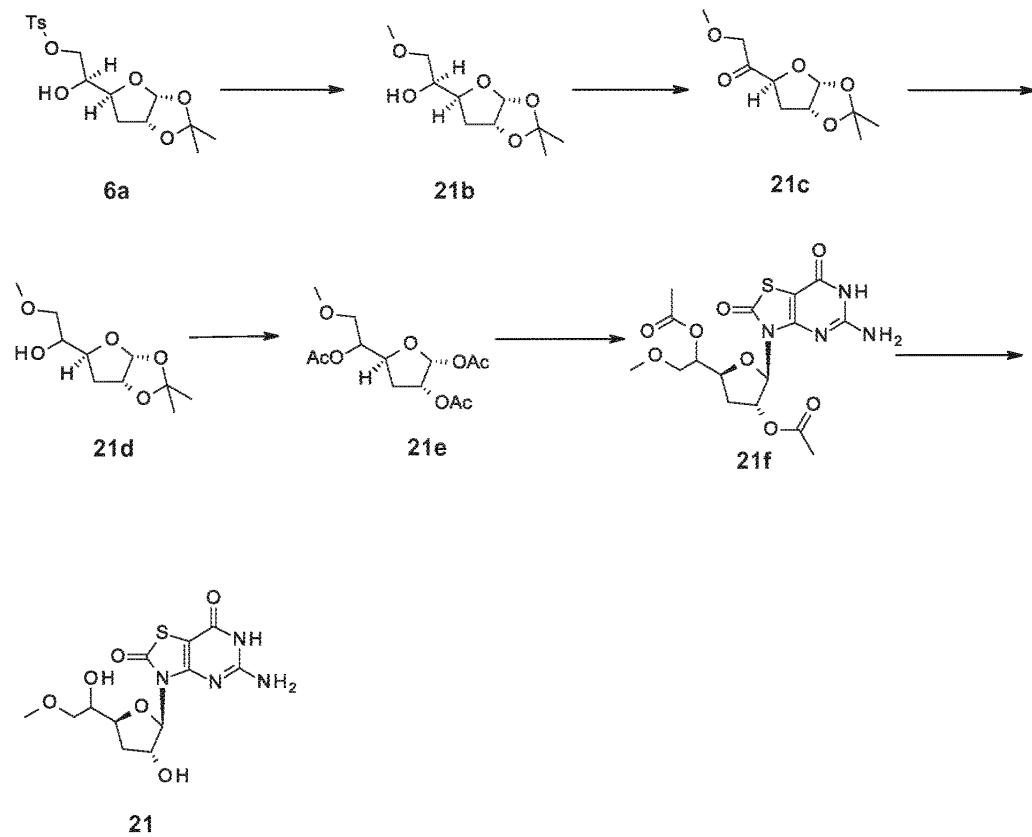
[0520] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



[0521]

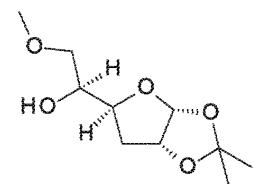
[0522]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0523]

(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄올의 제조



[0525]

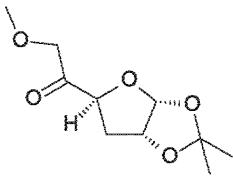
메탄올(50 mL) 중 [(2*S*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-하이드록시-에틸] 4-메틸벤젠설포네이트(화합물 6a, 3.2 g, 8.9 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃(5.4g, 40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄올(화합물 21b)(1.62 g)을 수득하였다.

[0527]

화합물 21b: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.76–5.83(m, 1H), 4.67–4.77(m, 1H), 4.15–4.25(m, 1H), 3.90–4.00(m, 1H), 3.46(d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 3.31–3.42(m, 4H), 2.57–2.68(m, 1H), 2.01–2.10(m, 1H), 1.78–1.90(m, 1H), 1.49(s, 3H), 1.31(s, 3H).

[0528]

1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄온의 제조

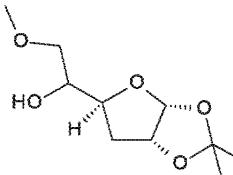
**21c**

[0529]

DCM(50 mL) 중 $(1S)$ -1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄올(**화합물 21b**, 1.62 g, 7.4 mmol)의 용액에 교반하면서 데스-마틴 폐리오디난(4.7 g, 11 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄온(**화합물 21c**)(1.4 g)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 234.

[0530]

1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄올의 제조

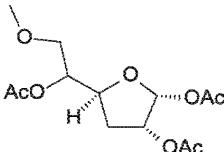
**21d**

[0531]

메탄올(50 mL) 중 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄온(**화합물 21c**, 1.4 g, 6.5 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 보로하이드라이드(494 mg, 13 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc 중에 혼탁한 후 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 무색 오일로서 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄올(**화합물 21d**)(1.24 g, 조질 생성물)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 236.

[0532]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

**21e**

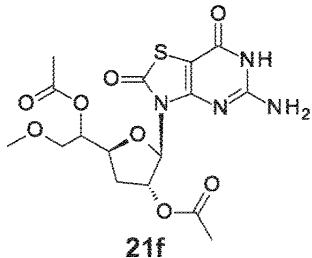
[0533]

아세트산(4 mL) 및 아세트산 무수물(4 mL)의 혼합물 중 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]-2-메톡시-에탄온(**화합물 21d**, 1.24 g, 5.7 mmol)의 용액에 H₂SO₄(0.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH 8.0으로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(**화합물 21e**)(1.5 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 322.

[0534]

[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트

라하이드로푸란-3-일] 아세테이트의 제조

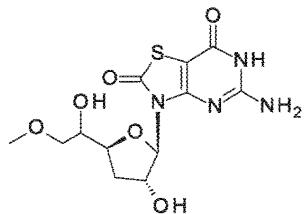


[0538]

[0539] ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온(368 mg, 2.0 mmol)의 혼탁액에 BSA(1.2 mg, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 0.5 시간 동안 아르곤하에 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(2R,3R,5S)-2-아세톡시-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **21e**, 304 mg, 1.0 mmol) 및 TMSOTf(666 mg, 3.0 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 [(2R,3R,5S)-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **21f**)(320 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 427.

[0540]

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시-2-메톡시-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온의 제조



[0541]

[0542] 메탄올(25 mL) 중 [(2R,3R,5S)-5-(1-아세톡시-2-메톡시-에틸)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 **21f**, 상기 제조됨)의 용액에 K₂CO₃(272 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc(240 mg, 4 mmol)를 첨가하여 pH 7 내지 8로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 **21-A**(22.6 mg) 및 실시예 **21-B**(22.3 mg)를 수득하였다.

[0543]

실시예 **21-A**: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.92–5.98(m, 1H), 4.92–4.95(m, 1H), 4.29–4.37(m, 1H), 3.72–3.79(m, 1H), 3.42–3.51(m, 2H), 3.38(s, 3H), 2.56–2.68(m, 1H), 1.91–2.01(m, 1H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 343.

[0544]

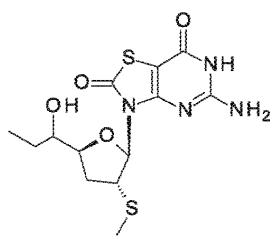
실시예 **21-B**: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91–5.96(m, 1H), 4.92–4.95(m, 1H), 4.20–4.28(m, 1H), 3.85–3.91(m, 1H), 3.49–3.56(m, 1H), 3.39–3.45(m, 1H), 3.37(s, 3H), 2.63–2.73(m, 1H), 1.95–2.03(m, 1H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 343.

[0545]

실시예 22

[0546]

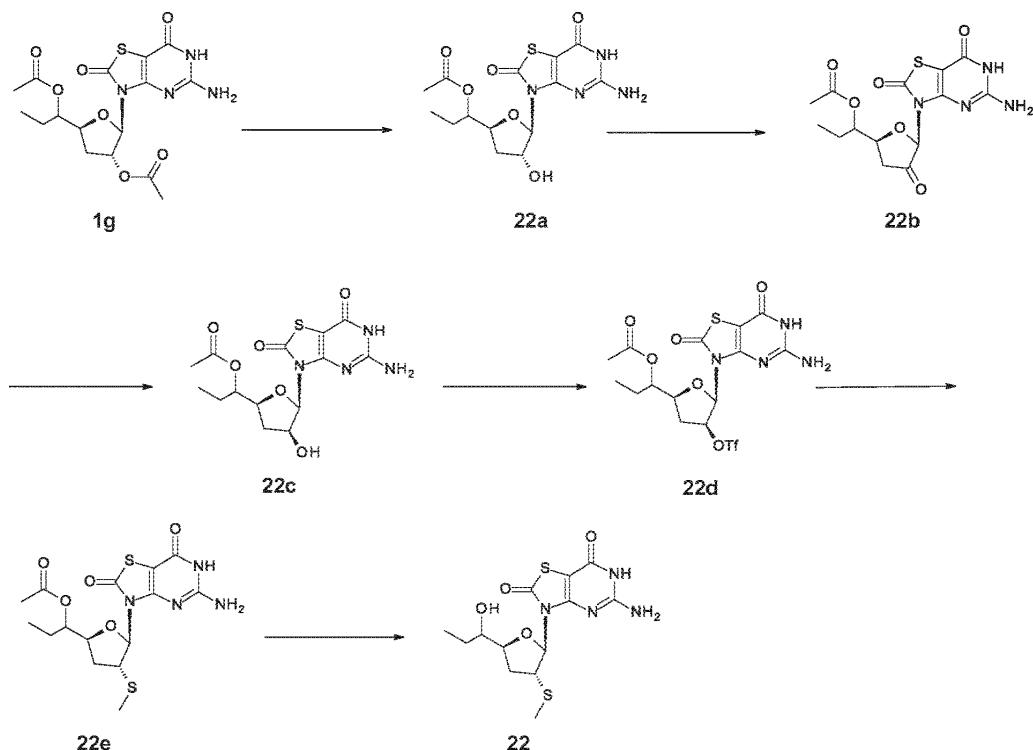
5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온



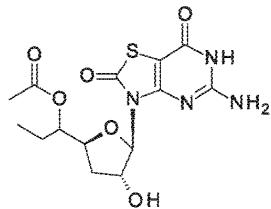
22

[0547]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0549]

1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트의 제조

22a

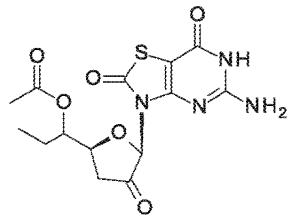
[0551]

메탄올(200 mL) 중 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-아세톡시프로필)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일]테트라하이드로푸란-3-일] 아세테이트(화합물 1g, 7.0 g, 16.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.18 g, 8.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc(1.2 g, 17 mmol)를 첨가하여 pH 6.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 황색 고체로서 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22a)(2.8 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 369.

[0553]

1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프

로필 아세테이트의 제조



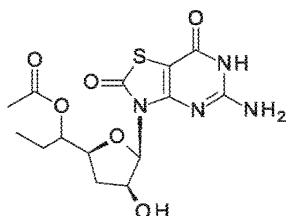
22b

[0554]

[0555] THF(100 mL) 중 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22a, 2.8 g, 7.6 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(4.8 g, 11.3 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:10 메탄올로 용리함)로 정제하여 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22b)(2.8 g, 조질 생성물)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 367.

[0556]

1-[(2S,4S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트의 제조



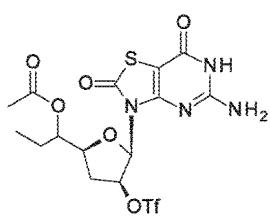
22c

[0557]

[0558] THF(50 mL) 중 1-[(2S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22b, 2.8 g, 7.6 mmol)의 교반된 용액에 리튬 트라이-*t*-부톡시알루미늄 하이드라이드(THF 중 1 M, 15 mL, 15 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:10 메탄올로 용리함)로 정제하여 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22c)(1.76 g, 조질 생성물)를 수득하였다(문헌[Tetrahedron 1984, 40, 125-135] 참조). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 369.

[0559]

1-[(2S,4S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트의 제조



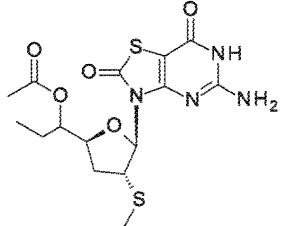
22d

[0560]

[0561] DCM(30 mL) 중 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22c, 1.76 g, 0.46 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(154 mg, 1.9 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(197 mg, 0.7 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(2S,4S,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥

소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22d)(420 mg)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 502.

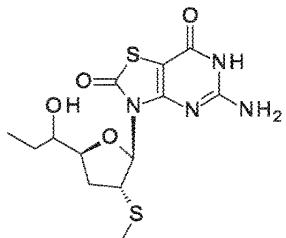
[0562] 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-메틸설플판일-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트의 제조



22e

[0563] [0564] DMF(7 mL) 중 1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22d, 420 mg, 0.83 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 티오메톡사이드(84 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-메틸설플판일-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22e)(조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 399.

[0565] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-하이드록시프로필)-3-메틸설플판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온의 제조



22

[0566]

[0567] 메탄올(25 mL) 중 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-메틸설플판일-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 아세테이트(화합물 22e, 200 mg, 0.5 mmol)의 용액에 K₂CO₃(272 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 HOAc(120 mg, 2 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 22-A(4.7 mg) 및 실시예 22-B(1.8 mg)를 수득하였다.

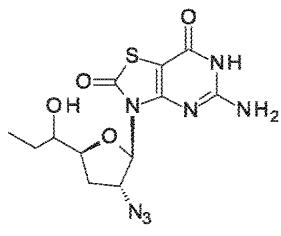
[0568] 실시예 22-A: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.09–6.16(m, 1H), 4.09–4.16(m, 1H), 3.97–4.06(m, 1H), 3.47–3.57(m, 1H), 2.61–2.72(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.95–2.06(m, 1H), 1.41–1.61(m, 2H), 1.01(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 357.

[0569] 실시예 22-B: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.05–6.12(m, 1H), 4.01–4.11(m, 2H), 3.65–3.74(m, 1H), 2.67–2.78(m, 1H), 2.12(s, 3H), 1.98–2.05(m, 1H), 1.52–1.65(m, 1H), 1.31–1.47(m, 1H), 1.01(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 357.

[0570]

실시예 23

[0571] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-아지도-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



23

[0572]

[0573] 실시예 22와 유사하게 나트륨 티오메톡사이드 대신에 나트륨 아지드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 23을 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 23-A 및 실시예 23-B를 수득하였다.

[0574]

실시예 23-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93–5.99(m, 1H), 4.95–5.00(m, 1H), 4.06–4.14(m, 1H), 3.47–3.55(m, 1H), 2.63–2.75(m, 1H), 2.03–2.12(m, 1H), 1.51–1.61(m, 1H), 1.43–1.51(m, 1H), 1.01(t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 352.

[0575]

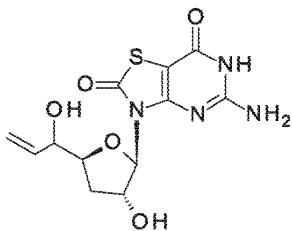
실시예 23-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.92–5.97(m, 1H), 4.94–4.98(m, 1H), 4.02–4.10(m, 1H), 3.62–3.68(m, 1H), 2.72–2.80(m, 1H), 2.06–2.15(m, 1H), 1.53–1.68(m, 1H), 1.33–1.45(m, 1H), 1.00(t, $J = 7.40$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 352.

[0576]

실시예 24

[0577]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(1-하이드록시알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



24

[0578]

[0579] 실시예 1과 유사하게 에틸 마그네슘 대신에 에틸렌 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 24를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 24-A 및 실시예 24-B를 수득하였다.

[0580]

실시예 24-A: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.96–6.01(m, 1H), 5.86–5.96(m, 1H), 5.33–5.43(m, 1H), 5.16–5.22(m, 1H), 4.91–4.95(m, 1H), 4.16–4.23(m, 1H), 4.09–4.16(m, 1H), 2.53–2.63(m, 1H), 1.87–1.95(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 357.

[0581]

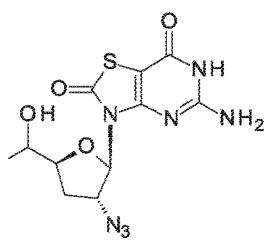
실시예 24-B: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93–5.95(m, 1H), 5.84–5.92(m, 1H), 5.37(td, $J = 1.76$, 17.32 Hz, 1H), 5.17–5.23(m, 1H), 4.93–4.99(m, 1H), 4.29(br. s., 1H), 4.22(d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 2.57–2.68(m, 1H), 1.88–1.98(m, 1H). MS 관측치(ESI $^-$)[(M-H) $^-$]: 357.

[0582]

실시예 25

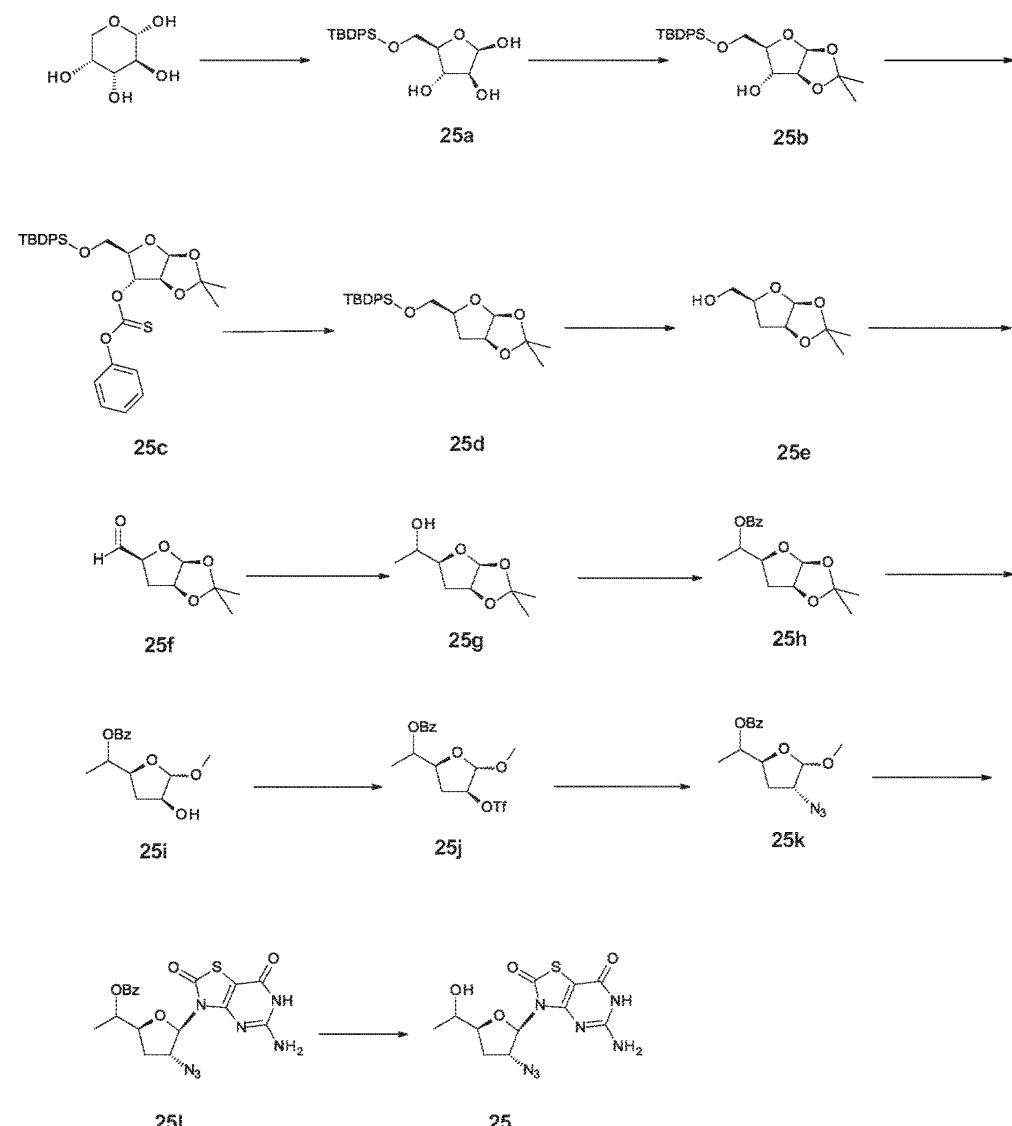
[0583]

5-아미노-3-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-아지도-5-((*S*)-1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일)티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7(3*H*,6*H*)-다이온

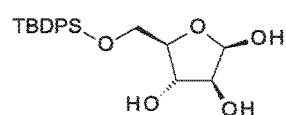
**25**

[0584]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0586]

(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-2,3,4-트라이올의 제조**25a**

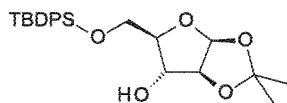
[0588]

DMF(500 ml) 중 D-아라비노즈(50 g, 0.33 mol)의 교반된 용액에 이미다졸(45 g, 0.66 mol) 및 *t*-부틸클로로다이페닐실란(109 g, 0.4 mol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 EtOAc(2000 ml)로

회석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:11 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸란-2,3,4-트라이올(화합물 25a)(33 g)을 수득하였다.

[0590] **화합물 25a:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.66–7.75(m, 4H), 7.38–7.52(m, 6H), 5.44–5.50(m, 1H), 4.30(d, $J = 1.76$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.93–4.00(m, 1H), 3.84–3.89(m, 1H), 3.74–3.78(m, 1H), 1.02–1.09(m, 9H).

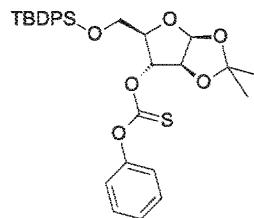
[0591] (3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-올의 제조

**25b**

[0592] 아세톤(250 mL) 중 (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸란-2,3,4-트라이올(화합물 25a, 33 g, 85 mmol)의 교반된 용액에 2,2-다이메톡시프로판(13.2 g, 127 mmol) 및 *p*-톨루엔 살폰산(1 g, 5.8 mmol)을 첨가하였다. 60°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 포화 NaHCO_3 용액을 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:11 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-올(화합물 25b)(20 g)을 수득하였다.

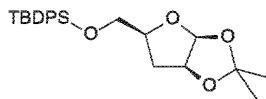
[0594] **화합물 25b:** ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.66–7.71(m, 4H), 7.41(d, $J = 7.78$ Hz, 6H), 5.87–5.93(m, 1H), 4.55–4.60(m, 1H), 4.42–4.49(m, 1H), 4.04–4.10(m, 1H), 3.80–3.89(m, 2H), 1.35(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.09(s, 9H).

[0595] [(3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일]옥시-페녹시-메탄티온의 제조

**25c**

[0596] DCM(200 mL) 중 (3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-올(화합물 25b, 23 g, 50 mmol)의 용액에 DCM 중 *O*-페닐 클로로메탄티오에이트(10.3 g, 60 mmol) 및 피리딘(7.9 g, 100 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 대지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일]옥시-페녹시-메탄티온(화합물 25c)(20 g)을 첨가하였다. MS 관측치(ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 582.

[0598] [(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메톡시-*t*-부틸-다이페닐-실란의 제조

**25d**

[0599]

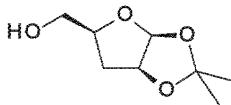
톨루엔(150 mL) 중 [(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-6-일]옥시-페녹시-메탄티온(화합물 25c, 17 g, 30 mmol)의 용액에 트라이(트라이메틸실릴)실란(16.4 g, 66 mmol) 및 아조다이이소부티로니트릴(98 mg, 0.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130°C에서 질소하에 3 시간 동안 가열하였다. 반응을 완료한 후, 반응 생성물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메톡시-*t*-부틸-다이페닐-실란(화합물 25d)(11 g)을 첨가하였다.

[0600]

화합물 25d: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.70(qd, $J = 1.89, 5.87$ Hz, 4H), 7.37-7.46(m, 6H), 5.78-5.83(m, 1H), 4.72-4.78(m, 1H), 4.27-4.35(m, 1H), 3.84(d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 2.25-2.33(m, 1H), 2.13-2.19(m, 1H), 1.35(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.08(s, 9H).

[0601]

[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메탄올의 제조

**25e**

[0602]

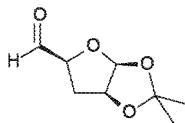
THF(100 mL) 중 [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메톡시-*t*-부틸-다이페닐-실란(화합물 25d, 11 g, 26.6 mmol)의 용액에 교반하면서 TBAF 용액(THF 중 1 M, 6 mL, 6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 상기 반응 용액을 포화 NH_4Cl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:2 EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메탄올(화합물 25e)(5.8 g)을 수득하였다.

[0603]

화합물 25e: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.81-5.89(m, 1H), 4.75-4.83(m, 1H), 4.32-4.41(m, 1H), 3.81-3.91(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 2.21-2.28(m, 1H), 1.97-2.09(m, 1H), 1.57-1.59(s, 6H).

[0604]

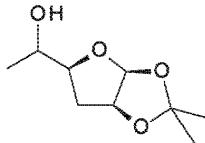
(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드의 제조

**25f**

[0605]

THF(20 mL) 중 [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메탄올(화합물 25e, 2 g, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(7.2 g, 17.2 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-다이메틸-3a,5,6,6a-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(화합물 25f)(1.2 g)를 수득하였다. MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$]: 190.

[0609] 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄올의 제조

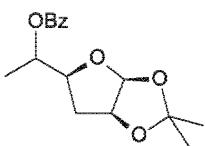


25g

[0610]

[0611] THF(20 mL) 중 (3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(화합물 25f, 800 mg, 1 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드(THF 중 2 M, 0.7 mL, 1.4 mmol)를 -20°C에서 아르곤하에 첨가하였다. -20°C에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, EtOAc(30 mL)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고 진공에서 농축하여 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄올(화합물 25g)(400 mg, 조질 생성물)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 206.

[0612] 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에틸 벤조에이트의 제조



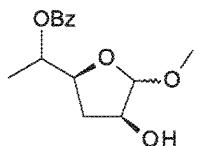
25h

[0613]

[0614] DCM(8 mL) 중 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에탄올(화합물 25g, 200 mg, 1.06 mmol)의 저온 용액에 벤조일 클로라이드(178 mg, 1.28 mmol) 및 DMAP(259 mg, 2 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온으로 자연스럽게 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 회석하고, NH₄Cl의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에틸 벤조에이트(화합물 25h)(170 mg)를 수득하였다.

[0615] 화합물 25h: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.05(s, 2H), 7.56–7.63(m, 1H), 7.46(s, 2H), 5.85(d, *J* = 4.02 Hz, 1H), 5.38–5.52(m, 1H), 4.73–4.83(m, 1H), 4.13–4.25(m, 1H), 2.22(d, *J* = 4.77 Hz, 2H), 1.62(s, 3H), 1.46(d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 1.34(s, 3H).

[0616] 1-[(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트의 제조

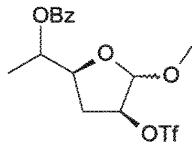


25i

[0617]

[0618] HCl 용액(MeOH 중 0.1 N, 3 mL) 중 1-[(3a*S*,5*S*,6*S*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]에틸 벤조에이트(화합물 25h, 170 mg, 18 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 암모늄 하이드록사이드로 중성화하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc 중에 혼탁한 후 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 1-[(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25i)(148 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 267.

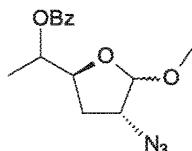
[0619] 1-[(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트의 제조

**25j**

[0620]

[0621] DCM(20 mL) 중 1-[(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25i, 483 mg) 및 DMAP(885 mg, 7.3 mmol)의 용액에 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(665 mg, 2.36 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 오일로서 1-[(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25j)(740 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 400.

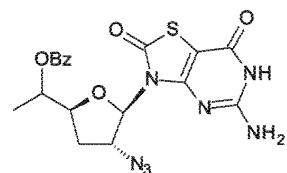
[0622] 1-[(2*S*,4*R*)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트의 제조

**25k**

[0623]

[0624] DMF(2 mL) 중 1-[(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25j, 400 mg, 1 mmol)의 용액에 나트륨 아지드(65 mg, 1.05 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하고, 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 1-[(2*S*,4*R*)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25k)(600 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

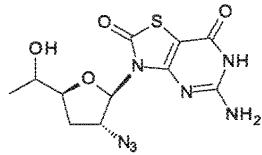
[0625] 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트의 제조

**25l**

[0626]

[0627] ACN(10 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(186 mg, 1 mmol)의 혼탁액에 BSA(630 mg, 3 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, 1-[(2*S*,4*R*)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25k, 300 mg, 1.0 mmol) 및 TMSOTf(1.15 g, 5 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 25l)(600 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 442.

[0628] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-아지도-5-(1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조



25

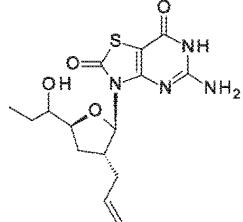
[0629]

[0630] MeOH(8 mL) 중 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]에틸 벤조에이트(화합물 251, 600 mg, 조질)의 용액에 K₂CO₃(187 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-아지도-5-(1-하이드록시에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 25)(30 mg)을 수득하였다.

[0631] 실시예 25: ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.26(s, 1H), 6.96(br. s., 2H), 5.76(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.03(dt, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.71(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.80(dt, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.57-3.67(m, 1H), 2.53-2.68(m, 1H), 2.04(ddd, *J* = 13.2, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 1.05(d, *J* = 6.3 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁻) [(M-H)⁻]: 338.

[0632] 실시예 26

[0633] 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온

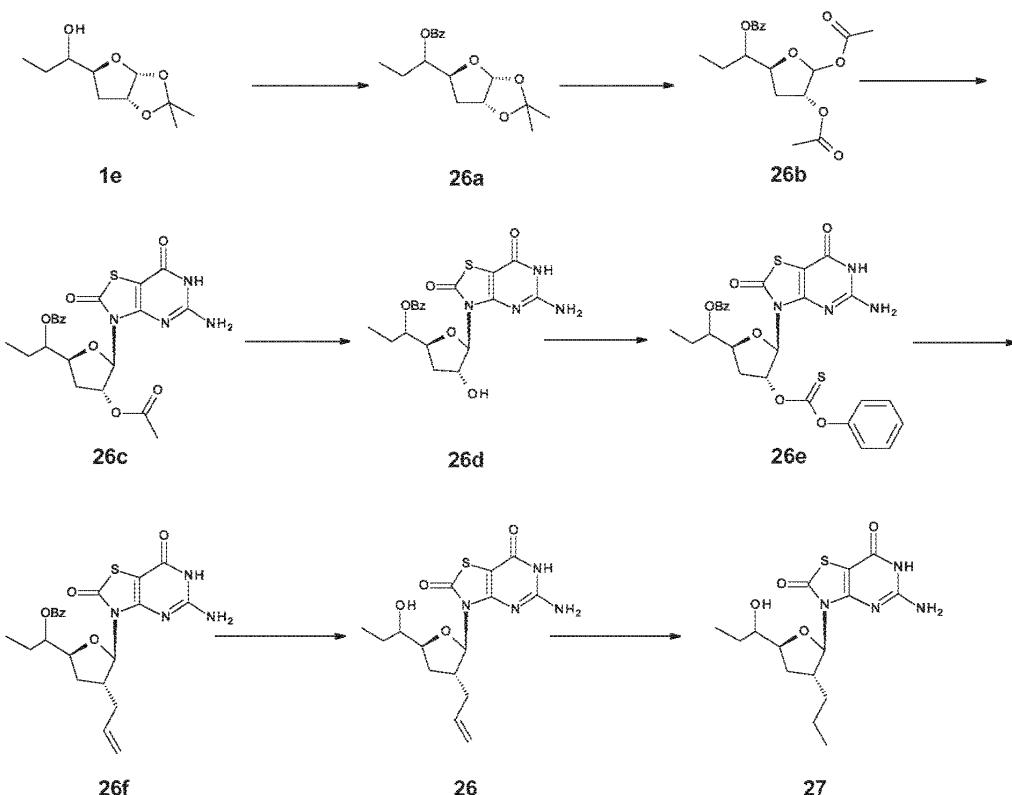


26

[0634]

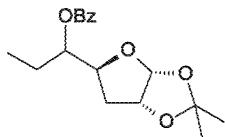
[0635]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0636]

1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필 벤조에이트의 제조

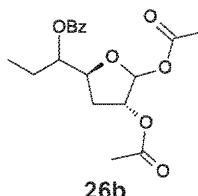
**26a**

[0638]

DCM 중 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 1e, 8.08 g, 40.0 mmol, 조절) 및 피리딘(16.1 mL, 200 mmol)의 교반된 용액에 벤조일 클로라이드(5.0 mL, 43.0 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 1 N 염산 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필 벤조에이트(화합물 26a)(6.86 g)를 수득하였다.

[0640]

1-[(2*S*,4*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트의 제조

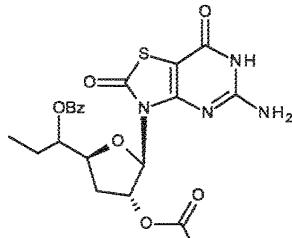
**26b**

[0641]

아세트산(44 mL) 및 클로로포름(11 mL) 중 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필 벤조에이트(화합물 26a, 6.73 g, 22.0 mmol) 및 아세트산 무수물(11 mL)의 교반된 용액에 농축 황산(200 μL)을 적가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 생성된 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석

하고, NaHCO_3 (100 $\text{m}\ell$)의 포화 수용액으로 3회 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:10 EtOAc 로 용리함)로 정제하여 점성 오일로서 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(화합물 26b)(5.1 g)를 수득하였다.

[0643] 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트의 제조



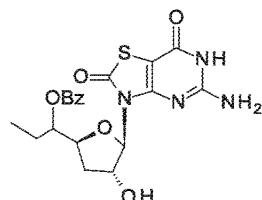
26c

[0644]

[0645] ACN(100 $\text{m}\ell$) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(2.82 g, 16.8 mmol)의 혼탁액에 BSA(10.4 $\text{m}\ell$, 42 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(화합물 26b, 4.9 g, 14.0 mmol) 및 TMSOTf(4.7 $\text{m}\ell$, 2.3 21 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc 와 포화 NaHCO_3 용액(30 $\text{m}\ell$) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (30 $\text{m}\ell$)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:200 메탄올로 용리함)로 정제하여 연황색 고체로서 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(화합물 26c)(5.27 g, 조질 생성물)를 수득하였다. MS 관측치(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 475.

[0646]

[0646] 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트의 제조



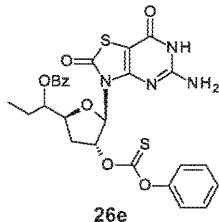
26d

[0647]

[0648] 메탄올(105 $\text{m}\ell$) 중 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(화합물 26c, 4.98 g, 10.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 HOAc (1.2 g, 20.0 mmol)를 첨가하여 pH 7.0으로 조정하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:200 메탄올로 용리함)로 정제하여 연갈색 고체로서 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(화합물 26d)(4.5 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 433.

[0649]

[0649] 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트의 제조

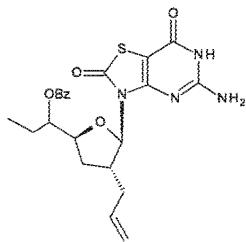


[0650]

[0651] DCM(60 mL) 중 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(**화합물 26d**, 4.32 g, 10.0 mmol)의 용액에 교반하면서 DMAP(2.44 g, 20 mmol) 및 O-페닐 클로로메탄티오에이트(1.6 mL, 12.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:10 내지 1:1 EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(**화합물 26e**)(1.9 g)를 수득하였다. MS 관측치 (ESI⁺)[(M+H)⁺]: 569.

[0652]

1-[(2S,4R,5R)-4-알릴-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트의 제조



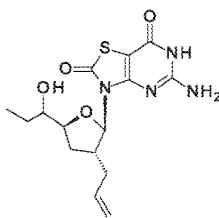
[0653]

[0654]

무수 틀루엔(15 mL) 중 1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(**화합물 26e**, 1.14 g, 2.0 mmol), 2,2'-아조비스이소부티로니트릴(168 mg, 1 mmol) 및 알릴(트라이부틸)스타난(3.08 mL, 10 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기한 후 교반하면서 80°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NH₄F로 실온에서 2 시간 동안 교반하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 갈색 고체로서 1-[(2S,4R,5R)-4-알릴-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(**화합물 26f**)(820 mg)를 수득하였다. MS 관측치 (ESI⁺)[(M+H)⁺]: 457.

[0655]

3-[(2R,3R,5S)-3-알릴-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7-다이온의 제조



[0656]

[0657]

메탄올(25 mL) 중 1-[(2S,4R,5R)-4-알릴-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필 벤조에이트(**화합물 26f**, 800 mg, 1.75 mmol)의 용액에 K₂CO₃(483 mg, 3.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 회색하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 3-[(2R,3R,5S)-3-알릴-

5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 26)(200 mg)을 수득하였다. 실시예 26(100 mg)을 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)로 추가로 정제하여 백색 고체로서 실시예 26-A(32.0 mg) 및 실시예 26-B(30.8 mg)를 수득하였다.

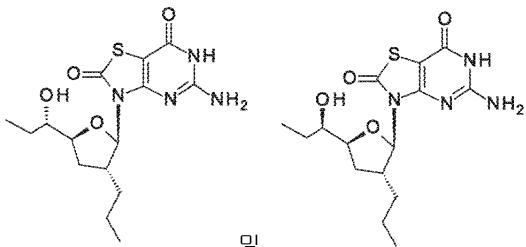
[0658] 실시예 26: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.32(br. s., 1H), 6.89(br. s., 2H), 5.64–5.81(m, 2H), 4.92–5.10(m, 2H), 4.45–4.63(m, 1H), 3.74–3.93(m, 1H), 3.37–3.48(m, 1H), 2.97–3.14(m, 1H), 2.12–2.39(m, 3H), 1.61–1.79(m, 1H), 1.36–1.52(m, 1H), 1.14–1.29(m, 1H), 0.88(q, $J = 7.36$ Hz, 3H). MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 353.

[0659] 실시예 26-A: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.24(br. s., 1H), 6.87(br. s., 2H), 5.66–5.80(m, 2H), 4.95–5.11(m, 2H), 4.45(d, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.82–3.93(m, 1H), 3.39–3.49(m, 1H), 2.95–3.06(m, 1H), 2.14–2.30(m, 3H), 1.66(ddd, $J = 4.89, 7.09, 12.11$ Hz, 1H), 1.34–1.49(m, 1H), 1.18–1.33(m, 1H), 0.88(t, $J = 7.28$ Hz, 3H). MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 353.

[0660] 실시예 26-B: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.28(br. s., 1H), 6.87(br. s., 2H), 5.65–5.79(m, 2H), 4.92–5.10(m, 2H), 4.57(d, $J = 4.77$ Hz, 1H), 3.78(q, $J = 6.78$ Hz, 1H), 3.39–3.50(m, 1H), 3.03–3.15(m, 1H), 2.35(ddd, $J = 5.77, 8.66, 12.42$ Hz, 1H), 2.16(t, $J = 7.15$ Hz, 2H), 1.73(td, $J = 7.34, 12.42$ Hz, 1H), 1.42–1.55(m, 1H), 1.14–1.28(m, 1H), 0.87(t, $J = 7.28$ Hz, 3H). MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 353.

[0661] 실시예 27

[0662] 실시예 27-A 및 실시예 27-B: 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로 푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온 및 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*R*)-1-하이드록시프로필]-3-프로필-테트라하이드로 푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



및

[0663]

[0664] 메탄올 중 실시예 26-A(50 mg, 0.15 mmol)의 용액을 PtO_2 (10 mg)로 수소 대기하에 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 PtO_2 를 제거하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 실시예 27-A(32.1 mg)를 수득하였다.

[0665] 실시예 27-A: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 10.86–11.27(br. s, 1H), 6.81–7.00(br. s, 2H), 5.64–5.72(m, 1H), 4.41–4.49(m, 1H), 3.82–3.91(m, 1H), 2.81–2.95(m, 1H), 2.16–2.30(m, 1H), 1.57–1.69(m, 1H), 1.34–1.50(m, 4H), 1.22–1.34(m, 4H), 0.79–0.94(m, 6H). MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 355.

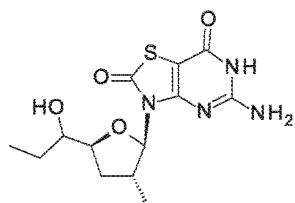
[0666] 실시예 27-B를 실시예 27-A와 유사하게 실시예 26-A 대신에 실시예 26-B를 사용하여 제조하였다.

[0667] 실시예 27-B: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.18–11.47(br. s., 1H), 6.79–7.02(br. s., 2H), 5.61–5.75(m, 1H), 4.57(d, $J = 4.27$ Hz, 1H), 3.69–3.85(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.94–3.08(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.42–1.55(m, 1H), 1.31–1.42(m, 2H), 1.12–1.31(m, 3H), 0.69–0.95(m, 6H). MS 관측치 (ESI^+) [$(\text{M}+\text{H})^+$]: 355.

[0668] 실시예 28

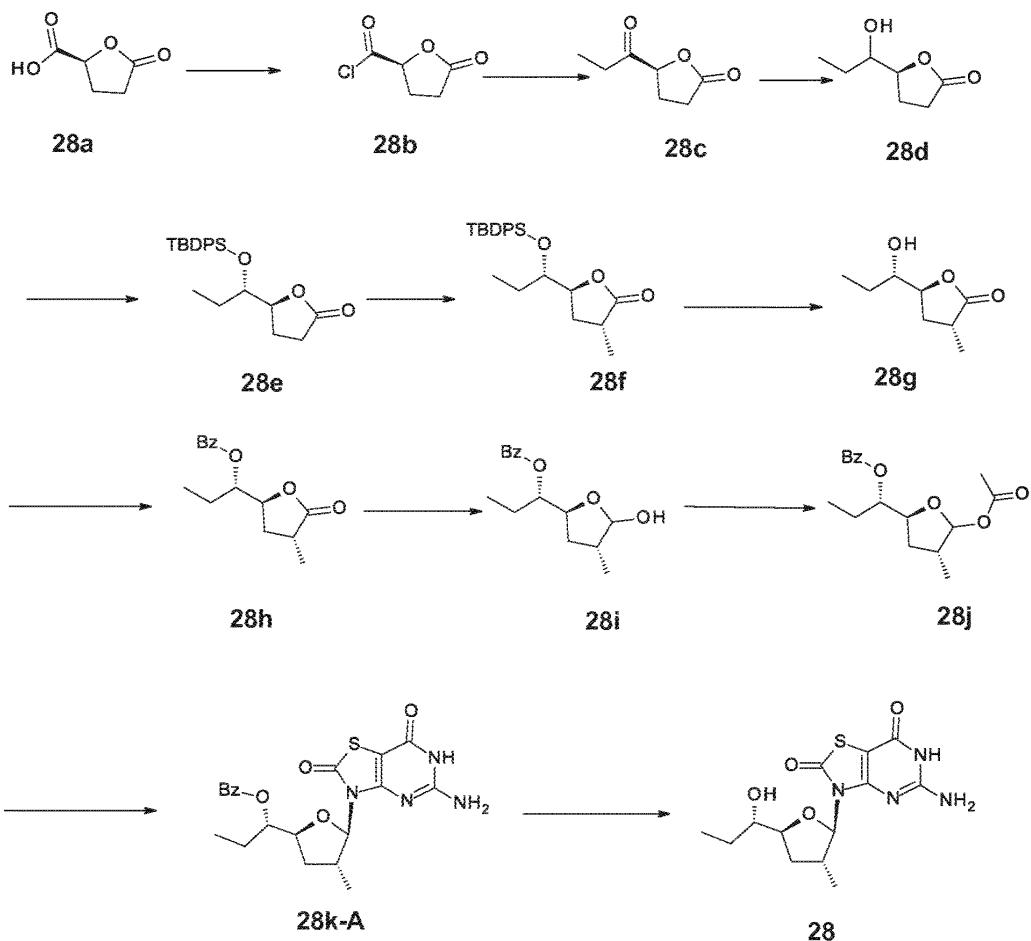
[0669] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로 푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-

d] 피리미딘-2,7-다이온

**28**

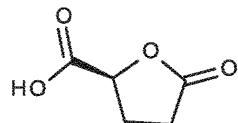
[0670]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0672]

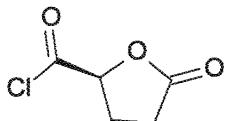
(2S)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카복실산의 제조

**28a**

[0674]

H₂O(500 ml) 중 (S)-2-아미노펜탄이산(100 g, 680 mmol)의 용액에 HCl(140 ml, 1.6 mol)을 첨가하고, 이어서 H₂O(100 ml) 중 NaNO₂(70.4 g, 1.02 mol)를 -5°C 내지 0°C에서 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 50°C 미만에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc(500 ml) 중에 혼탁하고 여과하였다. 여액을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 오일로서 (2S)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카복실산(화합물 28a)(56 g, 조질 생성물)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

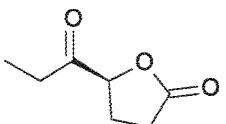
[0676] (2*S*)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카본일 클로라이드의 제조

**28b**

[0677]

[0678] DCM(500 mL) 중 (2*S*)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카복실산(화합물 28a, 70 g, 539 mmol) 및 한 방울의 DMF의 용액에 옥살릴 디아클로라이드(137 g, 1.07 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 진공에서 농축하여 (2*S*)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카본일 클로라이드(화합물 28b)(70 g, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

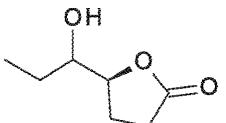
[0679] (5*S*)-5-프로판오일테트라하이드로푸란-2-온의 제조

**28c**

[0680]

[0681] 무수 THF(400 mL) 중 (2*S*)-5-옥소테트라하이드로푸란-2-카본일 클로라이드(화합물 28b, 70 g, 473 mmol)의 용액에 에틸마그네슘 브로마이드(173 mL, 520 mmol, THF 중 3 M)를 서서히 -78°C에서 N₂하에 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, EtOAc(500 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:7 내지 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 오일로서 (5*S*)-5-프로판오일테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28c)(35 g)을 수득하였다.

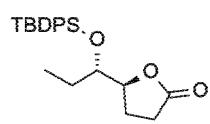
[0682] (5*S*)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-온의 제조

**28d**

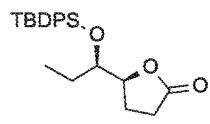
[0683]

[0684] (5*S*)-5-프로판오일테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28c, 35 g, 246.5 mmol)의 용액에 L-셀렉트리드(320 mL, 320 mmol, THF 중 1 M)를 -78°C에서 N₂하에 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2 N HCl(200 mL)로 급랭하고, EtOAc(400 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:7 내지 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 황색 오일로서 (5*S*)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28d)(20 g)을 수득하였다(문헌[Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 617-623] 참조).

[0685] (5*S*)-5-[*(1S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온 및 (5*S*)-5-[*(1R*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온의 제조



및

**28e-S****28e-R**

[0686]

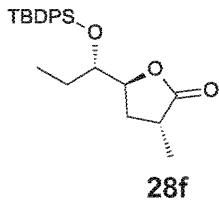
[0687] DMF(100 mL) 중 (5*S*)-5-(1-하이드록시프로필)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28d, 9 g, 62.5 mmol)의 용액에

t-부틸클로로다이페닐실란(42.8 g, 156 mmol) 및 이미다졸(10.6 g, 156 mmol)을 N₂하에 첨가하였다. 50°C에서 12 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 회색하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:3 EtOAc로 용리함)로 정제하여 (5*S*)-5-[1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온(18 g)을 수득하였다. 혼합물(10 g)을 추가로 정제하고 SFC로 분리하여 (5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28e-S)(5.6 g) 및 (5*S*)-5-[(1*R*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28e-R)(2 g)을 수득하였다(문헌[Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294] 참조).

[0688] **화합물 28e-S:** ¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.73-7.69(m, 4H), 7.46-7.39(m, 6H), 4.56(m, 1H), 3.66(m, 1H), 2.64-2.47(m, 2H), 2.20-2.15(m, 1H), 1.72-1.67(m, 1H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.15-1.05(m, 9H), 0.82-0.73(t, 3H).

[0689] **화합물 28e-R:** ¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.72-7.69(m, 4H), 7.48-7.39(m, 6H), 4.54(m, 1H), 3.92(m, 1H), 2.60-2.47(m, 2H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.19-2.12(m, 1H), 1.50-1.41(m, 1H), 1.05(s, 9H), 0.74-0.72(t, 3H).

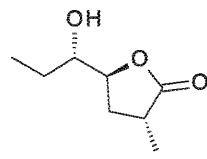
[0690] (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온의 제조



[0691]

-78°C에서 THF(60 mL) 중 (5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28e-S, 3.0 g, 7.8 mmol)의 용액에 리튬 다이이소프로필아미드(THF 중 2 M, 5.9 mL, 11.8 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 반응 생성물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 요오도메탄(5.5 g, 39 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액(40 mL)으로 급랭하고, EtOAc(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:10 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28f)(2.7 g)을 수득하였다(문헌[Tetrahedron. 1997, 53, 6281-6294] 참조).

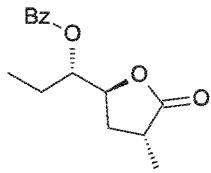
[0693] (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온의 제조



[0694]

THF(10 mL) 중 (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28f, 2.7 g, 6.8 mmol)의 용액을 TBAF(THF 중 1 M, 13.6 mL, 13.6 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:30 내지 1:20 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28g)(1.02 g)을 수득하였다.

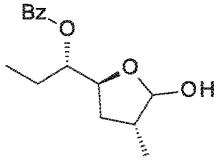
[0696]

[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-메틸-5-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트의 제조**28h**

[0697]

DCM(50 mL) 중 (3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-온(화합물 28g, 1.0 g, 6.3 mmol), TEA(3.2 g, 31.2 mmol) 및 DMAP(100 mg)의 용액에 벤조일 클로라이드(1.8 g, 12.6 mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4 시간 동안 교반한 후 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고, EtOAc(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:5 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-메틸-5-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28h)(1.4 g)를 수득하였다.

[0699]

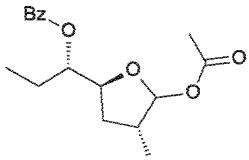
[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트의 제조**28i**

[0700]

[0701]

THF(100 mL) 중 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-메틸-5-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28h, 1.3 g, 5.0 mmol)의 용액에 다이이소부틸 알루미늄 하이드라이드(11 mL, 11 mmol)를 -78°C에서 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액(5 mL)으로 급랭하고, EtOAc(100 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28i)(1.2 g, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0702]

[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-아세톡시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트의 제조**28j**

[0703]

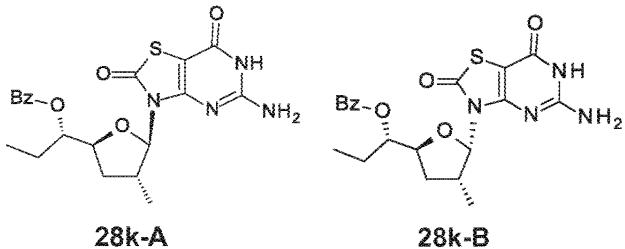
[0704]

페리딘(60 mL) 중 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28i, 조질, 1.2 g, 4.5 mmol)의 용액에 교반하면서 아세트산 무수물(0.918 g, 9 mmol) 및 DMAP(200 mg)를 첨가하였다. 25°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고, EtOAc(40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:20 내지 1:5 EtOAc로 용리함)로 정제하여 무색 오일로서 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-아세톡시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28j)(1.0 g)를 수득하였다.

[0705]

[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28k-A) 및 [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-

d]페리미딘-3-일)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28k-B)의 제조



[0706]

[0707]

ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(872 mg, 4.7 mmol)의 혼탁액에 BSA(913.5 mg, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 2 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-아세톡시]-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28j, 294 mg, 0.95 mmol) 및 TMSOTf(1.44 g, 6.6 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 20°C에서 14 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하고 분리하여 백색 고체로서 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28k-A)(9.7 mg) 및 [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28k-B)(8.4 mg)를 수득하였다.

[0708]

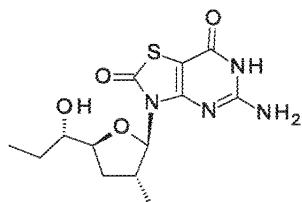
화합물 28k-A: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.97–8.05(m, 2H), 7.55–7.62(m, 1H), 7.41–7.48(m, 2H), 5.77(d, *J* = 4.14 Hz, 1H), 5.19–5.27(m, 1H), 4.35(dt, *J* = 8.38, 6.48 Hz, 1H), 3.16(dd, *J* = 7.40, 4.27 Hz, 1H), 2.57(dt, *J* = 12.33, 8.77 Hz, 1H), 1.67–1.87(m, 3H), 1.16(d, *J* = 7.28 Hz, 3H), 0.95(t, *J* = 7.47 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 431.

[0709]

화합물 28k-B: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.03–8.08(m, 2H), 7.61–7.66(m, 1H), 7.48–7.55(m, 2H), 6.41(d, *J* = 7.65 Hz, 1H), 5.06(td, *J* = 6.65, 4.27 Hz, 1H), 4.75(d, *J* = 7.15 Hz, 1H), 2.72–2.84(m, 1H), 2.25–2.42(m, 1H), 1.97–2.06(m, 1H), 1.75–1.85(m, 2H), 0.97(t, *J* = 7.40 Hz, 3H), 0.89(d, *J* = 6.90 Hz, 3H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 431.

[0710]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조

**28**

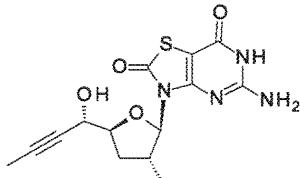
[0711]

MeOH(2 mL) 중 화합물 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 벤조에이트(화합물 28k-A, 120 mg, 0.27 mmol)의 용액에 K₂CO₃(58 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CO₂를 발포하여 pH 7로 조정한 후 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시프로필]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 28)(24 mg)을 수득하였다.

[0713] 실시예 28: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.81(d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 4.03–4.18(m, 1 H), 3.45–3.48(m, 1 H), 3.05–3.11(m, 1 H), 2.37–2.42(m, 1 H), 1.80–1.85(m, 1 H), 1.40–1.62(m, 2 H), 1.11(d, $J = 6.78$ Hz, 3 H), 1.00(t, $J = 7.40$ Hz, 3 H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 327.

[0714] 실시예 29

[0715] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*S*)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



29

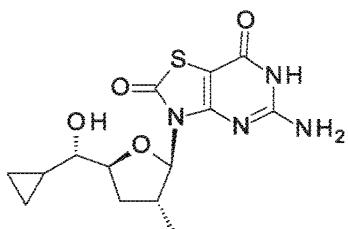
[0716]

[0717] 실시예 28과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 1-프로핀일 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*S*)-1-하이드록시부트-2-인일]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 29)을 수득하였다.

[0718] 실시예 29: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.83–5.85(m, 1H), 4.74–4.78(m, 1H), 4.42–4.44(m, 1H), 4.12–4.13(m, 1H), 3.15–3.17(m, 1H), 1.87–1.89(m, 1H), 1.83–1.84(m, 3H), 1.10–1.12(m, 3H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 337.

[0719] 실시예 30

[0720] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(*S*)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



30

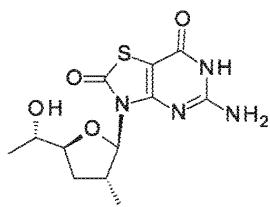
[0721]

[0722] 실시예 28과 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(*S*)-사이클로프로필(하이드록시)메틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 30)을 수득하였다.

[0723] 실시예 30: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.82(d, $J = 6.78$ Hz, 1H), 4.20(dt, $J = 7.87, 5.22$ Hz, 1H), 3.05(d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 2.92(dd, $J = 8.34, 4.58$ Hz, 1H), 2.38–2.47(m, 1H), 1.83(dt, $J = 12.39, 7.73$ Hz, 1H), 1.10(d, $J = 6.90$ Hz, 3 H), 0.87–0.98(m, 1H), 0.46–0.52(m, 2 H), 0.26–0.39(m, 2 H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 339.

[0724] 실시예 31

[0725] 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-[(1*S*)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온



31

[0726]

[0727] 실시예 29와 유사하게 에틸 마그네슘 브로마이드 대신에 메틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-하이드록시에틸]-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(실시예 31)을 수득하였다.

[0728]

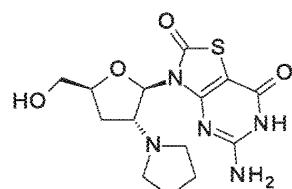
실시예 31: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.81(d, $J = 6.52$ Hz, 1H), 3.90–4.06(m, 1H), 3.74–3.86(m, 1H), 2.97–3.16(m, 1H), 2.25–2.41(m, 1H), 1.68–1.83(m, 1H), 1.15(d, $J = 6.40$ Hz, 3H,), 1.10(d, $J = 6.90$ Hz, 3H). MS 관측치(ESI^+)[($\text{M}+\text{H})^+]$: 313.

[0729]

실시예 32

[0730]

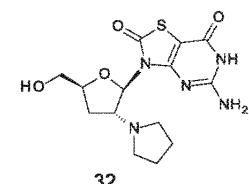
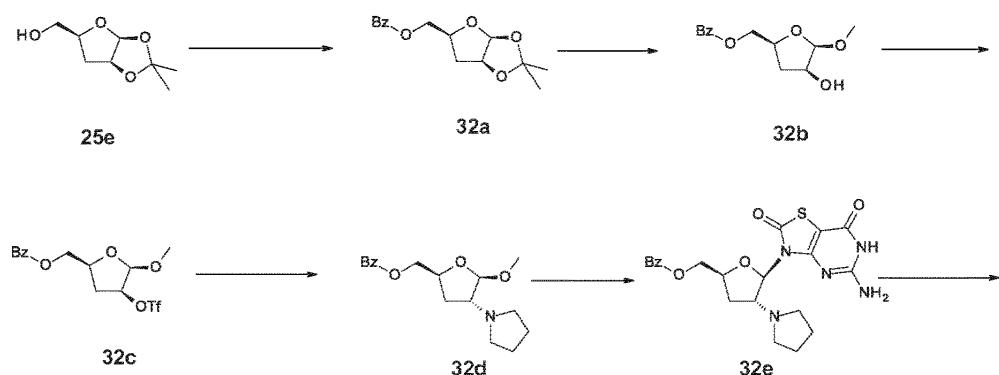
5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-3-피롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



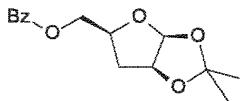
32

[0731]

[0732] 하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0733]

[0734] [(3a*S*,5*S*,6*aS*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메틸 벤조에이트의 제조

32a

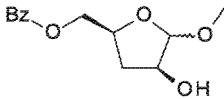
[0735]

DCM 중 [(3a*S*,5*S*,6*aS*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메탄올(화합물 25e, 7.6 g, 43.6 mmol)(조질) 및 TEA(8.6 g, 109 mmol)의 저온 용액에 벤조일 클로라이드(9.1 g, 65.5 mmol)를 교반하면서 0°C에서 적가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온으로 자연스럽게 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 1 N 염산 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 1-[(3a*R*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필 벤조에이트(화합물 32a)(5.8 g)를 수득하였다.

[0737]

화합물 32a: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.06–8.16(m, 2H), 7.54–7.62(m, 1H), 7.42–7.52(m, 2H), 5.88(d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 4.81(d, *J* = 1.00 Hz, 1H), 4.51–4.65(m, 2H), 4.46(dd, *J* = 4.64, 10.16 Hz, 1H), 2.27–2.34(m, 1H), 2.19(s, 1H), 1.63(s, 3H), 1.36(s, 3H).

[0738]

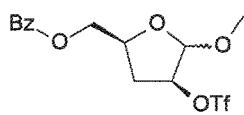
[(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

32b

[0739]

MeOH(50 mL) 중 [(3a*S*,5*S*,6*aS*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]메틸 벤조에이트(화합물 32a, 5.1 g, 18 mmol)의 용액에 H₂SO₄(0.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 80°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 고체 NaHCO₃으로 중화하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 EtOAc 중에 재용해하고, 물로 2회 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 오일로서 [(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32b)(4.1 g, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 270.

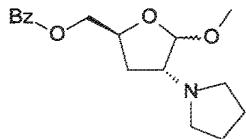
[0741]

[(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설휘닐옥시)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

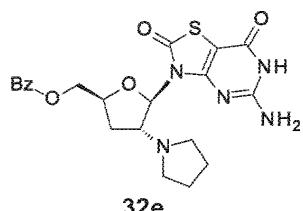
32c

[0742]

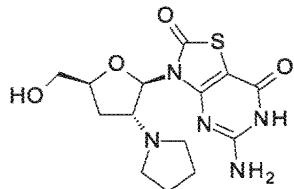
DCM(50 mL) 중 [(2*S*,4*S*)-4-하이드록시-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32b, 4.1 g, 17 mmol), 피리딘(4.8 g, 60 mmol) 및 DMAP(300 mg, 2.5 mmol)의 용액에 트라이플루오로메틸설휘닐 무수물(8.5 g, 30 mmol)을 -30°C에서 첨가하였다. -30°C 내지 0°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 급랭하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 오일로서 [(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설휘닐옥시)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32c)(6.6 g, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 385.

[0744] [(2*S*,4*R*)-5-메톡시-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조**32d**

[0745] DMF(3 ml) 중 [(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32c, 400 mg, 1.04 mmol)의 용액에 페롤리딘(142 mg, 2.0 mmol)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고 EtOAc로 추출하고 유기 층을 합하고 진공에서 농축하여 오일로서 [(2*S*,4*R*)-5-메톡시-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32d)(230 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치 ($\text{ESI}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$): 306.

[0747] [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

[0748] [0749] ACN(5 ml) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(138 mg, 0.75 mmol)의 혼탁액에 BSA(535 mg, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반 시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(2*S*,4*R*)-5-메톡시-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32d, 230 mg, 0.75 mmol) 및 TMSOTf(832 mg, 3.75 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc 와 포화 NaHCO_3 용액(30 ml) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 ml)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32e)(250 mg, 조질 생성물)를 수득하였다. MS 관측치($\text{ESI}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$): 458.

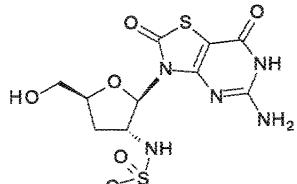
[0750] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조

[0751] MeOH(8 ml) 중 화합물 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32e, 250 mg, 0.54 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (138 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-3-페롤리딘-1-일-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(실시예 32)(10.0 mg)을 수득하였다.

[0753] 실시예 32: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.08(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.30–4.37(m, 1H), 3.78–3.89(m, 2H), 3.54–3.61(m, 1H), 2.57–2.64(m, 2H), 2.50–2.56(m, 2H), 2.42–2.49(m, 1H), 2.20–2.30(m, 1H), 1.79(m, 4H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 354.

[0754] 실시예 33

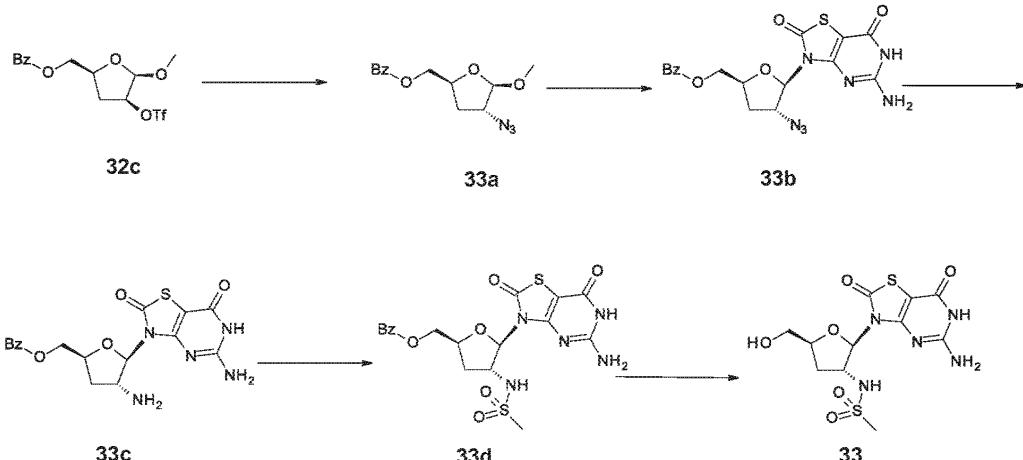
[0755] N -[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]메탄설폰아미드



33

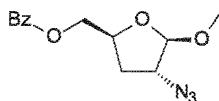
[0756]

[0757] 하기 반응식에 따라 표지 화합물을 제조하였다:



[0758]

[0759] [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조



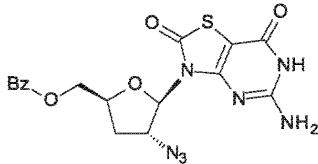
33a

[0760]

[0761] DMF(5 mL) 중 [(2*S*,4*S*)-5-메톡시-4-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 32c, 1.1 g, 2.8 mmol)의 용액에 나트륨 아지드(372 mg, 5.7 mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc 로 추출하고, 유기 층을 합하고 진공에서 농축하여 오일로서 [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33a)(1.1 g, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 경제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0762]

[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조



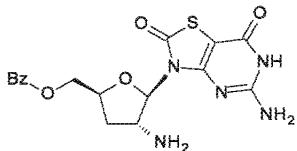
33b

[0763]

[0764] ACN(15 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온(730 mg, 3.97 mmol)의 혼탁액에 BSA(2.8 mg, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(2S,4R,5R)-4-아지도-5-메톡시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33a, 조질, 1.1 g, 3.97 mmol) 및 TMSOTf(4.4 g, 19.5 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(30 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 황색 고체로서 [(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33b)(500 mg, 조질 생성물)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 430.

[0765]

[(2S,4R,5R)-4-아미노-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조



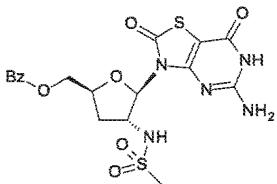
33c

[0766]

[0767] THF(10 mL) 중 화합물 [(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33b, 200 mg, 0.466 mmol) 및 트라이페닐포스핀(364 mg, 1.39 mmol)의 용액에 물(0.5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 80°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 생성물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 [(2S,4R,5R)-4-아미노-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-아지도-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33c)(80 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 404.

[0768]

[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-(메탄설폰아미도)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

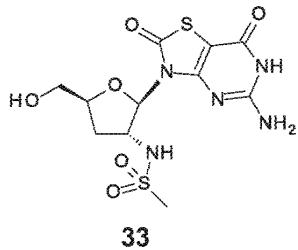


33d

[0769]

[0770] DCM(10 mL) 및 THF(2 mL) 중 화합물 [(2S,4R,5R)-4-아미노-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-(메탄설폰아미도)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33c, 조질, 80 mg, 0.198 mmol)의 용액에 TEA(44 mg, 0.436 mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(27 mg, 0.237 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 [(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-3-일)-4-(메탄설폰아미도)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33d)(80 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 480.

[0771] *N*-[*(2R,3R,5S)*-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]메탄설폰아미드의 제조



[0772]

[0773] MeOH(5 mL) 중 [*(2S,4R,5R)*-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-(메탄설폰아미도)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 33d, 조질, 80 mg, 0.54 mmol)의 용액에 K₂CO₃(80 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 *N*-[*(2R,3R,5S)*-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]메탄설폰아미드(실시예 33)(8.0 mg)를 수득하였다.

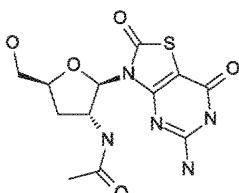
[0774]

실시예 33: 8 mg, ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.45-11.78(br. s., 1H), 7.82(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99(br. s., 2H), 5.79(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.84(m, 2H), 4.15(dt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 3.46(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.37-2.44(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 378.

[0775]

실시예 34

[0776] *N*-[*(2R,3R,5S)*-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]아세트아미드



[0777]

34

[0778]

실시예 33과 유사하게 메틸설폰일 클로라이드 대신에 아실 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 *N*-[*(2R,3R,5S)*-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-일]아세트아미드(실시예 34)를 수득하였다.

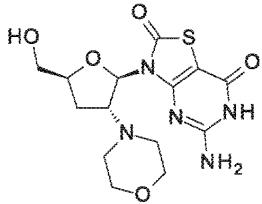
[0779]

실시예 34: ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 6.09(dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 5.08(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92-4.01(m, 1H), 3.66(dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.50-3.53(m, 1H), 3.10-3.23(m, 2H), 1.56-1.61(m, 1H), 1.23-1.38(m, 1H), 0.93(t, *J* = 7.3 Hz, 1H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 342.

[0780]

실시예 35

[0781] 5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)*-5-(하이드록시메틸)-3-모폴리노-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



35

[0782]

실시예 32와 유사하게 피롤리딘 대신에 모폴린을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-모폴리노-테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온(실시예 35)을 수득하였다.

[0784]

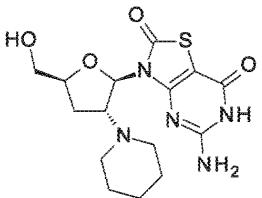
실시예 35: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.17(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26(tt, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.97(m, 1H), 3.65-3.75(m, 6H), 2.52-2.64(m, 4H), 2.37(ddd, J = 13.2, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 2.21(ddd, J = 13.1, 7.8, 5.0 Hz, 1H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 370.

[0785]

실시예 36

[0786]

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(1-페페리딜)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



36

[0787]

실시예 32와 유사하게 피롤리딘 대신에 피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-5-(하이드록시메틸)-3-(1-페페리딜)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온(실시예 36)을 수득하였다.

[0789]

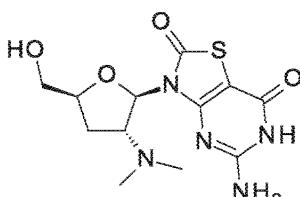
실시예 36: ^1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.16(d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28(d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01(t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.74(dd, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 3.63(dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.54-2.21(m, 6H), 1.63-1.48(m, 6H). MS 관측치(ESI $^+$)[(M+H) $^+$]: 368.

[0790]

실시예 37

[0791]

5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(다이메틸아미노)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온



37

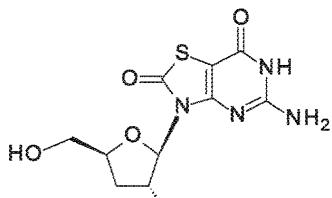
[0792]

실시예 32와 유사하게 피롤리딘 대신에 다이메틸아민을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2R,3R,5S)-3-(다이메틸아미노)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6H-티아졸로[4,5-d]파리미딘-2,7-다이온(실시예 37)을 수득하였다.

[0794] 실시예 37: ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.08(d, $J = 6.52$ Hz, 1H), 4.26–4.32(m, 1H), 3.87–3.95(m, 1H), 3.77(dd, $J = 11.92$, 2.89 Hz, 1H), 3.57(dd, $J = 11.92$, 3.64 Hz, 1H), 2.41(ddd, $J = 13.11$, 8.47, 5.02 Hz, 1H), 2.27(s, 6H), 2.19(ddd, $J = 12.89$, 8.63, 7.59 Hz, 1H). MS 관측치(ESI^+)[($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 328.

[0795] 실시예 38

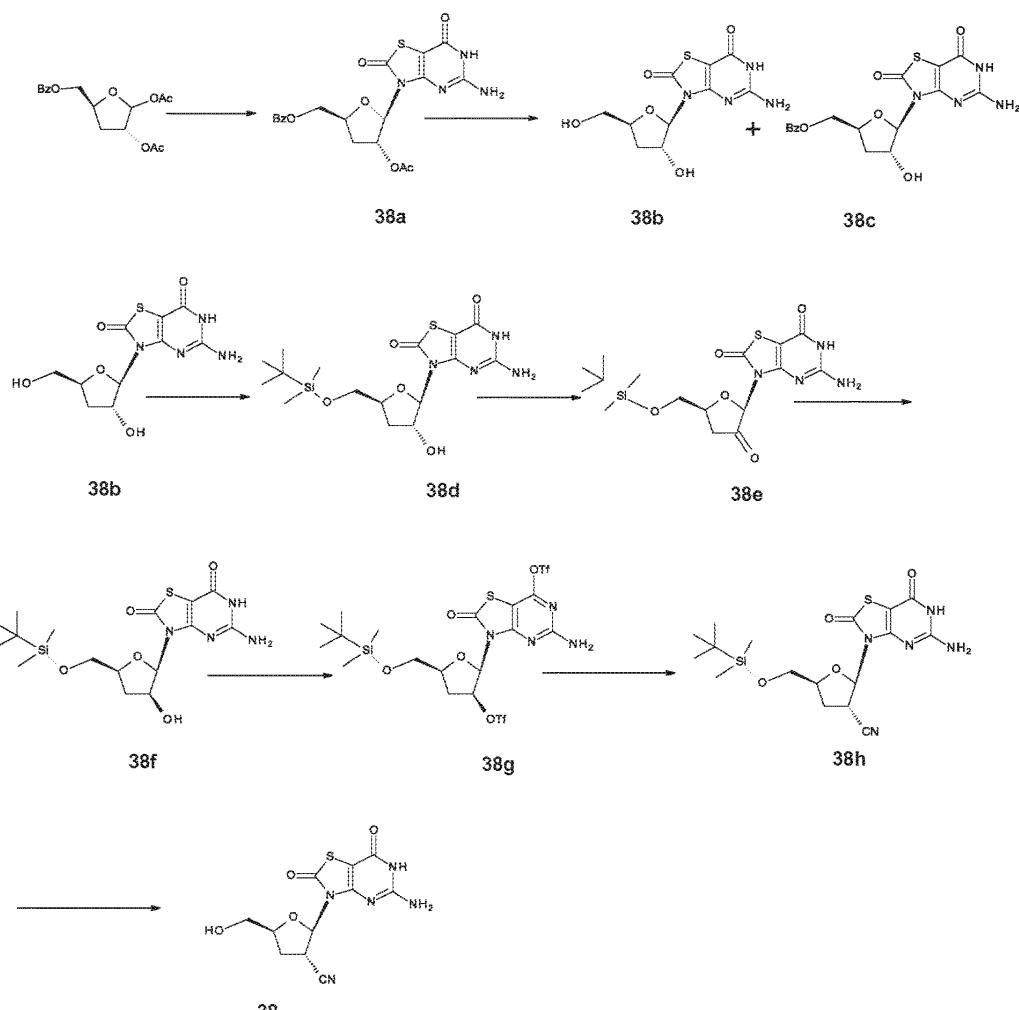
[0796] ($2R,3S,5S$)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴



38

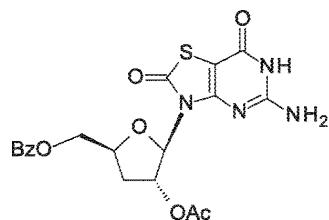
[0797]

[0798] 하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0799]

[0800] [($2S,4R,5R$)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조



38a

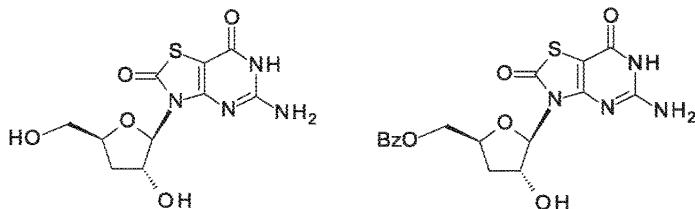
[0801]

[0802]

ACN(20 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(4.42 g, 24.0 mmol)의 혼탁액에 BSA(14.8 mL, 60.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(2*S*,4*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(카스 번호: 4613-71-2, 카탈로그 번호: MD04725, 카보신쓰 리미티드(Carbosynth Limited)에서 시판중, 6.45 g, 20.0 mmol) 및 TMSOTf(5.5 mL, 30.0 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 용액(30 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc(100 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체로서 [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 38a)(5.7 g)를 수득하였다.

[0803]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(화합물 38b) 및 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 38c)의 제조



38b

및

38c

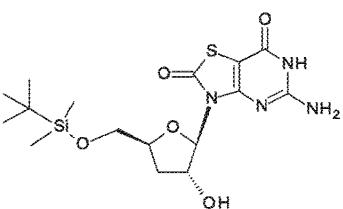
[0804]

[0805]

메탄올(106 mL) 중 [(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 38a, 4.72 g, 10.6 mmol) 및 칼륨 카보네이트(1.46 g, 10.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 아세트산(1.5 mL)을 첨가하여 급랭하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% 메탄올로 용리함)로 정제하여 담색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(화합물 38b)(1.0 g) 및 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 38c)(2.8 g)를 수득하였다.

[0806]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온의 제조



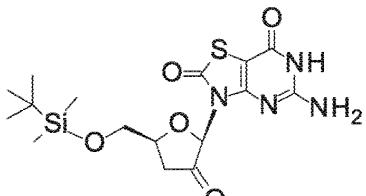
38d

[0807]

[0808] DMF(30 mL) 중 5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)-3-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38b, 3.8 g, 12.7 mmol)의 용액에 교반하면서 이미다졸(2.6 g, 38 mmol) 및 *t*-부틸클로로다이메틸실란(4.2 g, 28 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 EtOAc(200 mL)로 회석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 1:5 EtOAc로 용리함)로 정제하여 5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38d)(3.3 g)을 수득하였다.**

[0809] 화합물 38d: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11.21(s, 1H), 6.94(br. s., 2H), 5.70-5.80(m, 1H), 5.44(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.79(ddt, *J* = 6.6, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.11-4.24(m, 1H), 3.58-3.70(m, 2H), 2.32(ddd, *J* = 12.7, 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.80(ddd, *J* = 12.7, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 0.79-0.92(s, 9H), 0(s, 6H).

[0810] 5-아미노-3-[*(2R,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조*



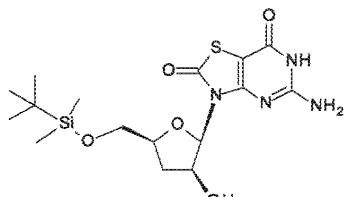
38e

[0811]

[0812] THF(100 mL) 중 5-아미노-3-[*(2R,3R,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38d, 3.3 g, 7.8 mmol)의 용액에 교반하면서 데스-마틴 페리오디난(3.68 g, 8.76 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:10 메탄올로 용리함)로 정제하여 5-아미노-3-[*(2R,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38e)(2.4 g, 조질 생성물)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 413.**

[0813]

5-아미노-3-[*(2R,3S,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온의 제조*



38f

[0814]

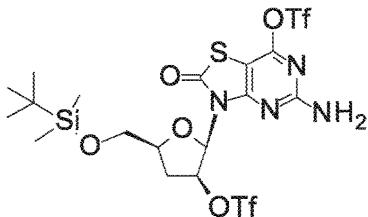
[0815] THF(5 mL) 중 5-아미노-3-[*(2R,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-옥소-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38e, 1.0 g, 2.43 mmol)의 교반된 용액에 리튬 트라이-*t*-부톡시알루미늄 하이드라이드 용액(THF 중 1 M, 2.7 mL, 2.7 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1:10 메탄올로 용리함)로 정제하여 5-아미노-3-[*(2R,3S,5S)-5-[[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-2,7-다이온(화합물 38f)(750 mg, 조질 생성물)을 수득하였다(문헌[Tetrahedron 1984, 40, 125-135] 참조).**

[0816]

화합물 38f: ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 7.00(br. s., 2H), 6.08(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.35(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53-4.65(m, 1H), 3.91-3.99(m, 1H), 3.82-3.89(m, 1H), 3.70(dd, *J* = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.11(t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.84-0.86(m, 9H), 0.84-0.88(m, 10H), 0.84-0.86(m, 9H), 0.01(d, *J* = 2.3 Hz, 6H).

[0817]

[5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일] 트라이플루오로메탄설포네이트의 제조



38g

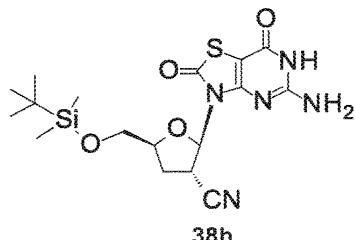
[0818]

[0819]

DCM(15 mL) 중 5-아미노-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2,7-다이온(화합물 38f, 100 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에 DMAP(147 mg, 1.2 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰일 클로라이드(122 mg, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 유기 층을 진공에서 농축하여 [5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일] 트라이플루오로메탄설포네이트(화합물 38g)(120 mg, 조질 생성물)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 679.

[0820]

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-3-카보니트릴의 제조



38h

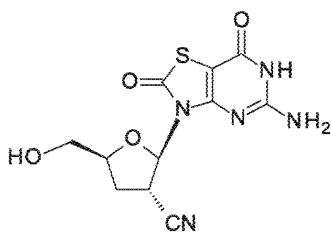
[0821]

[0822]

DMF(2 mL) 중 [5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-3-(트라이플루오로메틸설폰일옥시)테트라하이드로푸란-2-일]-2-옥소-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-일] 트라이플루오로메탄설포네이트(화합물 38g, 조질, 120 mg, 0.2 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 시아나이드(100 mg, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-3-카보니트릴(화합물 38h)(100 mg, 조질 생성물)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 424.

[0823]

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴의 제조



38

[0824]

[0825]

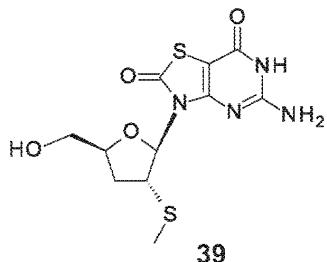
THF(5 mL) 중 (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-5-[[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-3-카보니트릴(화합물 38h, 조질, 100 mg)의 교반된 용액에 TBAF 용액(THF 중 1 M, 6 mL, 6 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 상기 반응 용액을 포화 NH₄Cl 용

액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 $(2R,3S,5S)$ -2-(5-아미노-2,7-다이옥소-6 H -티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-카보니트릴(실시예 38)(9 mg)을 수득하였다.

[0826] 실시예 38: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.11-11.99(br. s., 1H), 7.10(br. s., 2H), 6.15(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.86(br. s., 1H), 4.33(dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.07-4.20(m, 1H), 3.50(d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.44-2.48(m, 1H), 2.23-2.36(m, 1H). MS 관측치(ESI^+)[(M+H) $^+$]: 310.

[0827] 실시예 39

5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(하이드록시메틸)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6 H -티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



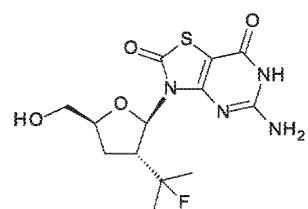
[0829]

실시예 38과 유사하게 나트륨 시아나이드 대신에 나트륨 메틸설판아이드를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 조제용 HPLC로 정제한 후, 백색 고체로서 5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -5-(하이드록시메틸)-3-메틸설판일-테트라하이드로푸란-2-일]-6 H -티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(실시예 39)을 수득하였다.

[0831] 실시예 39: ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.37-11.55(br. s., 1H), 6.91-7.10(br. s., 2H), 5.94(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.75(t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.03-4.15(m, 2H), 3.45-3.55(m, 3H), 2.09(s, 3H), 1.92(ddd, J = 12.8, 6.8, 4.8 Hz, 1H). MS 관측치(ESI^+)[(M+H) $^+$]: 331.

[0832] 실시예 40

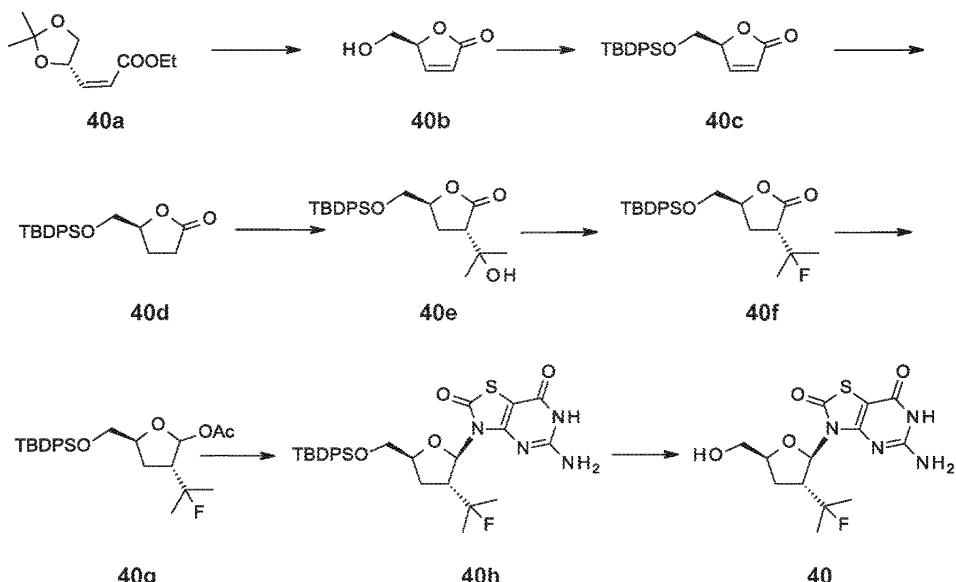
5-아미노-3-[$(2R,3R,5S)$ -3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6 H -티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



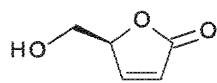
[0834]

[0835]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0836]

(2*S*)-2-(하이드록시메틸)-2*H*-푸란-5-온의 제조

[0838]

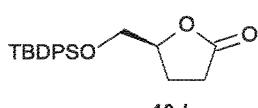
메탄올 중 에틸 (Z)-3-[*(4S*)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-일]프로프-2-엔오에이트(카스 번호: 91926-90-8, 카탈로그 번호: PB1131897, 파르마 블록(난징) 알엔디 캄파니 리미티드(Pharma Block(Nanjing) R&D Co., Ltd)에서 시판중, 4.0 g, 20.0 mmol)의 용액에 촉매량의 농축 황산(메탄올 중 10% 농축 황산)(25 μ l)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리함)로 정제하여 점성 오일로서 (2*S*)-2-(하이드록시메틸)-2*H*-푸란-5-온(화합물 40b)(2.25 g)을 수득하였다.

[0840] (2*S*)-2-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2*H*-푸란-5-온의 제조

[0841]

DCM 중 (2*S*)-2-(하이드록시메틸)-2*H*-푸란-5-온(화합물 40b, 2.11 g, 16.0 mmol) 및 이미다졸(1.63 g, 24.0 mmol)의 용액에 *t*-부틸(클로로)다이페닐실란(5.2 ml, 20.0 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 염수로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1 N 염산으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 백색 고체로서 (2*S*)-2-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2*H*-푸란-5-온(화합물 40c)(4.6 g)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 353.

[0843]

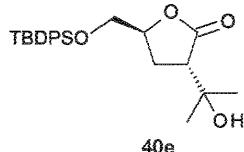
(5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]테0트라하이드로푸란-2-온의 제조

[0844]

EtOAc(40 ml) 중 (2*S*)-2-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2*H*-푸란-5-온(화합물 40c, 2.8 g, 8.0 mmol)의 용

액을 10% 탄소상 팔라듐(280 mg)과 수소 대기하에 밤새 교반하고, 생성된 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 점성 오일로서 (5S)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40d)(2.7 g)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 355.

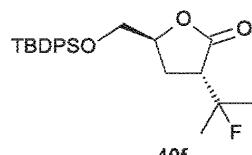
[0846] (3*S*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온의 제조



[0847]

무수 테트라하이드로푸란(28 mL) 중 (5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40d, 5.00 g, 14.0 mmol)의 냉각된 용액에 리튬 비스(트라이메틸실릴)아자나이드(THF 중 1.3 M, 11.8 mL, 15.4 mmol)의 용액을 -78°C에서 아르곤하에 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 증류된 아세톤(1.23 mL, 15.4 mmol)을 상기 혼합물에 적가하고, 생성된 혼합물을 -78°C에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급랭하고, EtOAc(30 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 연황색 오일로서 (3*S*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40e)(5.7 g)을 수득하였다(합성을 위해 문헌[Tetrahedron 1997, 53, 6281-6294]을 참조함). MS 관측치(ESI⁺)[(M+NH₄)⁺]: 430.

[0849] (3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온의 제조

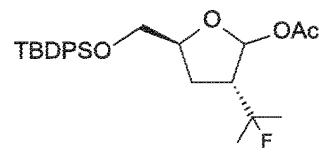


[0850]

-78°C에서 DCM(10 mL) 중 다이에틸아미노설푸르 트라이플루오라이드(414 μL, 3.0 mmol)의 용액에 DCM(10 mL) 중 (3*S*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40e, 1.03 g, 2.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 20% EtOAc로 용리함)로 정제하여 점성 오일로서 (3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40f)(820 mg)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 415.

[0852]

[(3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온] 아세테이트의 제조

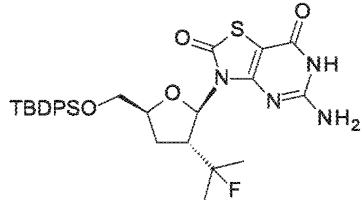


[0853]

-78°C에서 무수 DCM(10 mL) 중 (3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-온(화합물 40f, 820 mg, 1.92 mmol)의 냉각된 용액에 디아이소부틸 알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1.0 M, 6.0 mL, 6.0 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물에 피리딘(790 mg, 10 mmol), 아세트산 무수물(0.93 mL, 10.0 mmol) 및 DMAP(732 mg, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C로 서서히 가온시키고 -20°C에서 수 시간 동안 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 생성된 혼합물을 염수로 급랭하고 EtOAc(30 mL)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 20% EtOAc로 용리함)로

정제하여 점성 오일로서 [(3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-일] 아세테이트(화합물 40g)(360 mg)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 459.

[0855] 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온의 제조



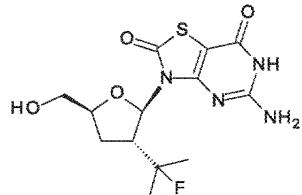
40h

[0856]

5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(162 mg, 0.87 mmol) 및 비스(트라이메틸실릴)아세트아미드(527 mg, 2.61 mmol)의 혼합물을 75°C에서 아르곤하에 교반하면서 혼합물이 투명해질 때까지 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 이전 반응 혼합물에, [(3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-일] 아세테이트(화합물 40g, 280 mg, 1.02 mmol) 및 트라이메틸실릴트라이플루오로메탄설포네이트(290 mg, 1.31 mmol)를 도입하였다. 생성된 혼합물을 75°C에서 아르곤하에 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% 메탄올로 용리함)로 정제하여 갈색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(화합물 40h)(225 mg)을 수득하였다. MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 583.

[0858]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온의 제조



40

[0859]

메탄올 중 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(화합물 40h, 66 mg, 0.12 mmol) 및 NH₄F(133 mg, 3.6 mmol)의 혼합물을 환류하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-플루오로-1-메틸-에틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(실시예 40)(10 mg)을 수득하였다.

[0861]

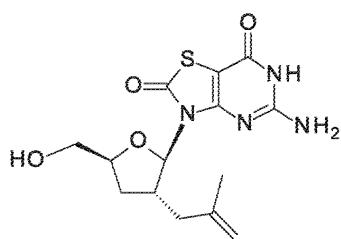
실시예 40: ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.27-11.40(br. s., 1H), 6.90-7.08(br. s., 2H), 6.03-6.10(m, 1H), 4.65-4.74(m, 1H), 3.92-4.03(m, 1H), 3.42-3.53(m, 2H), 3.18-3.30(m, 1H), 2.10-2.23(m, 1H), 1.96-2.06(m, 1H), 1.19-1.42(m, 6H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 345.

[0862]

실시예 41

[0863]

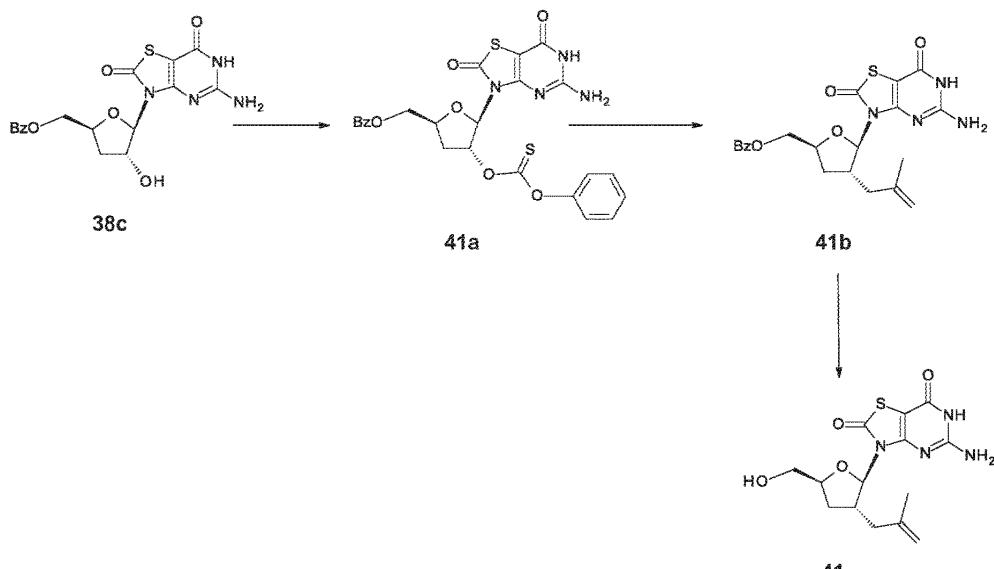
5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-3-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온



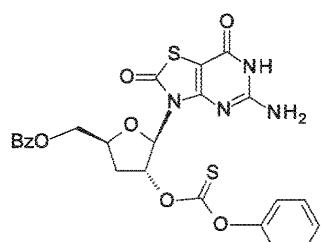
41

[0864]

하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0866]

[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

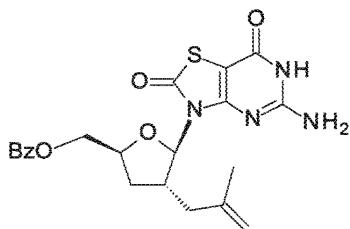
41a

[0868]

DCM(50 mL) 중 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 38c, 2.08 g, 5.0 mmol), 0-페닐 클로로메탄티오에이트(0.80 mL) 및 DMAP(1.22 g, 10.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 담색 고체로서 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 41a)(2.20 g)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 539.

[0870]

[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)-4-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트의 제조

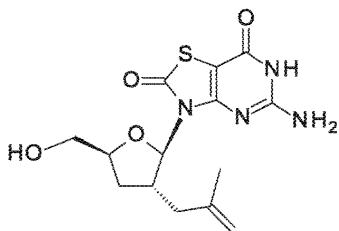
**41b**

[0871]

[0872] 무수 톨루엔(10 mL) 중 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-페녹시카보티오일옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 41a, 324 mg, 0.60 mmol), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(50 mg, 0.30 mmol) 및 트라이부틸(2-메틸알릴)스타난(0.70 mL, 3.0 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기한 후 교반하면서 80°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NH₄F로 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 갈색 고체로서 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 41b)(190 mg)를 수득하였다. MS 관측치(ESI⁻)[(M-H)⁻]: 441.

[0873]

5-아미노-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-3-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온의 제조

**41**

[0874]

[0875]

메탄올 중 [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-(2-메틸알릴)테트라하이드로푸란-2-일]메틸 벤조에이트(화합물 41b, 180 mg, 0.41 mmol)의 용액을 K₂CO₃(150 mg, 1.09 mmol)과 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 아세트산을 첨가하여 급랭하고, 생성된 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 백색 분말로서 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-알릴-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일]-5-아미노-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-2,7-다이온(실시예 41)(41 mg)을 수득하였다.

[0876]

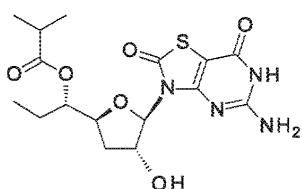
실시예 41: ¹H NMR(400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.03-11.29(m, 1H), 6.76-7.04(m, 2H), 5.68(d, *J* = 6.02 Hz, 1H), 4.62-4.70(m, 3H), 3.96-4.10(m, 1H), 3.47(t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.24-3.30(m, 1H), 2.16-2.25(m, 1H), 2.13(d, *J* = 7.53 Hz, 2H), 1.67-1.76(m, 1H), 1.62(s, 3H). MS 관측치(ESI⁺)[(M+H)⁺]: 339.

[0877]

실시예 42

[0878]

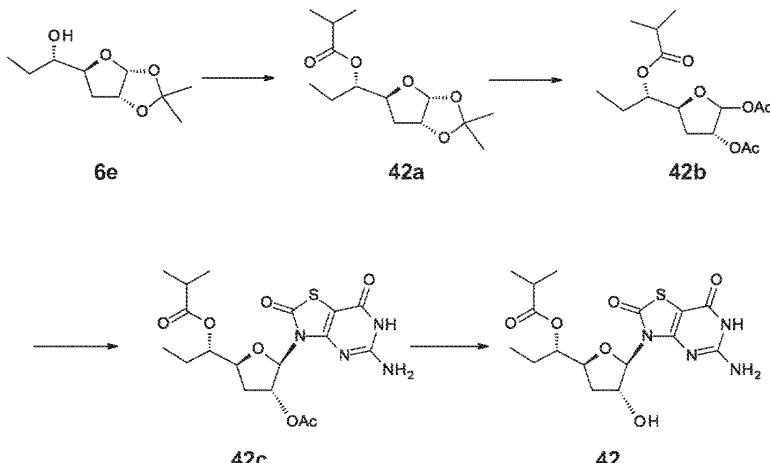
[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]파리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트

**42**

[0879]

[0880]

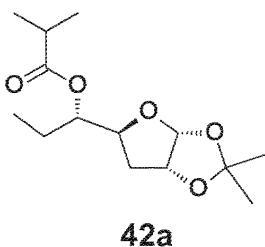
하기 반응식에 따라 표제 화합물을 제조하였다:



[0881]

[0882]

[*(1S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트의 제조



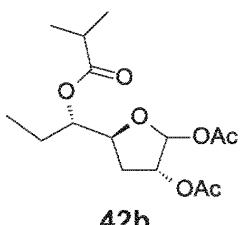
[0883]

[0884]

피리딘 중 (*1S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로판-1-올(화합물 6e, 505.6 mg, 2.5 mmol)의 냉각된 용액에 이소부티릴 클로라이드(0.39 mL, 3.72 mmol)를 적가하면서 빙수 욕으로 냉각하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 30% EtOAc로 용리함)로 정제하여 [*(1S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42a)(470 mg)를 수득하였다.

[0885]

[*(1S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트의 제조



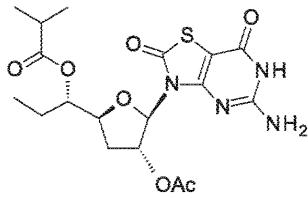
[0886]

[0887]

DCM(10 mL) 중 [(*1S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-다이메틸-3*a*,5,6,6*a*-테트라하이드로푸로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42a, 470 mg, 1.73 mmol), 아세트산 무수물(0.81 mL, 8.64 mmol) 및 아세트산(0.51 mL, 8.64 mmol)의 교반된 용액에 농축 황산(18.4 μL, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 0 내지 20% EtOAc로 용리함)로 정제하여 [(*1S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42b)(105 mg)를 수득하였다.

[0888]

[*(1S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6*H*-티아졸로[4,5-*d*]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트의 제조

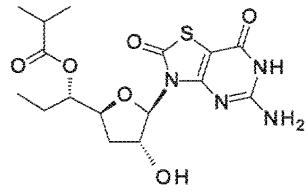
**42c**

[0889]

[0890] ACN(5 mL) 중 5-아미노-3,6-다이하이드로티아졸로[4,5-d]페리미딘-2,7-다이온(63 mg, 0.34 mmol)의 혼탁액에 BSA(252 μ L, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 아르곤하에 0.5 시간 동안 교반시켜 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각한 후, [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-다이아세톡시테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42b, 105 mg, 0.34 mmol) 및 TMSOTf(113 μ L, 0.51 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 70°C에서 14 시간 동안 교반하면서 가열한 후, 생성된 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 5% 메탄올로 용리함)로 정제하여 연황색 고체로서 [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42c)(75 mg)를 수득하였다.

[0891]

[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트의 제조

**42**

[0892]

[0893] 메탄올(0.5 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-아세톡시-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(화합물 42c, 70 mg, 0.16 mmol) 및 K₂CO₃(13.2 mg, 0.096 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 생성물을 아세트산(1 방울)을 첨가하여 급랭하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 조제용 HPLC로 정제하여 담색 고체로서 [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-아미노-2,7-다이옥소-6H-티아졸로[4,5-d]페리미딘-3-일)-4-하이드록시-테트라하이드로푸란-2-일]프로필] 2-메틸프로판오에이트(실시예 42)(18.2 mg)를 수득하였다.

[0894]

실시예 42: ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89–5.95(m, 1H), 4.93–5.01(m, 2H), 4.29–4.38(m, 1H), 2.51–2.63(m, 2H), 1.83–1.93(m, 1H), 1.58–1.76(m, 2H), 1.15(dd, *J* = 4.02, 7.03 Hz, 6H), 0.88–0.95(m, 3H). MS 관측치([ESI]⁺)[(M+H)⁺]: 399.

[0895]

실시예 43

[0896]

HEK293-블루-hTLR-7 세포 어세이

[0897]

안정한 HEK293-블루-hTLR-7 세포주는 인비보겐(InvivoGen)(카탈로그 번호: hkb-hTLR7, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)으로부터 구입하였다. 이러한 세포는 NF-κB의 활성화를 모니터링하여 인간 TLR7의 자극을 연구하기 위해 고안되었다. SEAP(분비된 베아 알칼리 포스파타제) 리포터 유전자를 5개의 NF-κB 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN-β 최소 프로모터의 조절하에 놓았다. SEAP는 HEK-Blue hTLR7 세포를 TLR7 리간드로 자극하여 NF-κB 및 AP-1을 활성화시켜 유도되었다. 따라서, 리포터 발현은 20 시간 동안 인간 TLR7의 자극시 NF-κB 프로모터에 의해 조절되었다. 세포 배양 상청액 SEAP 리포터 활성도는 640 nm의 파장, 알칼리 포스파타제의 존재하에 보라색 또는 청색으로 변하는 검출 배지에서 판티-블루(상표) 키트(카탈로그 번호: rep-qb1, 인비보겐, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 측정하였다.

[0898]

HEK293-블루-hTLR7 세포를 4.5 g/L 글루코스, 50 U/mL 페니실린, 50 mg/mL 스트렙토마이신, 100 mg/mL 노르모신, 2 mM L-글루타민, 10%(v/v) 열-비활성화 소 태아 혈청을 함유하는 둘베코 변형된 이글 배지(DMEM)가 함유된

96-웰 플레이트 중에 180 μl 의 용량으로 250,000 내지 450,000개 세포/ mL 의 밀도로 24 시간 동안 항온처리하였다. 이어서, HEK293-블루-hTLR-7 세포를 1%의 최종 DMSO의 존재하에 연속 희석으로 시험 화합물(20 μl)을 첨가하여 항온처리하고, 20 시간 동안 CO_2 항온처리기에서 37°C 하에 항온처리하였다. 이어서, 각각의 웰로부터의 상청액(20 μl)을 판터-블루 기질 용액(180 μl)과 함께 37°C에서 2 시간 동안 항온처리하고, 분광 광도계를 사용하여 620 내지 655 nm에서 흡광도를 판독하였다. TLR7 활성화가 NF- κ B 활성화를 다운스트림으로 야기하는 신호전달 경로는 넓게 허용되었고, 이에 따라 TLR7 작용제를 평가하기 위해 유사한 리포터 어세이가 또한 넓게 사용되었다(문헌[Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.sci]; 및 문헌[Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196-200(2002)]).

[0899]

본 발명의 화합물의 HEK293-hTLR-7 어세이에서 TLR7 작용 활성도는 하기 표 1에 요약하였다. 실시예는 상기 어세이에서 시험하였고, 약 10 μM 내지 약 90 μM 의 EC50으로 밝혀졌다.

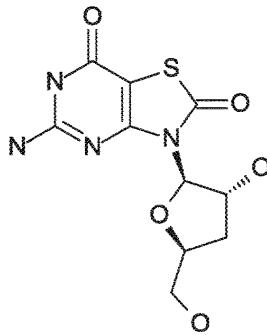
표 1

HEK293-hTLR-7 분석에서 화합물의 활성도

실시예 번호	HEK293- hTLR-7 EC ₅₀ (μM)
ANA-122	446
1-A	52
5-A	48
8-A	87
10-A	63
14-A	48
18-A	12
19-A	38
22-A	14
23-A	26
24-A	70
26	29
26-A	12
27-A	15
28	10
29	29
30	15
31	70
32	67
39	62
42	51

[0900]

화합물 122(본원에서 ANA-122로서 지칭됨)와 같이 특허 WO 2006/066080(A1)에 기술된 기준 화합물을 또한 상기 언급된 HEK293-hTLR-7 어세이에서 TLR7 작용 활성도를 시험하였고, ANA-122의 EC50은 446 μM 로 밝혀졌다.



[0902]

[0903] (ANA-122)

[0904] 실시예 44**[0905] 전구약물의 대사작용: 화학식 II 또는 화학식 IIa**

전구약물 화학식 II 또는 화학식 IIa의, 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물로의 대사 전환을 평가하기 위해 연구를 수행하였다. 화학식 II 또는 화학식 IIa가 전구약물로서 제공되는 경우, 상기 전구약물 화학식 II 또는 화학식 IIa는 신체에서 화학식 I 또는 화학식 Ia의 활성 화합물, 및 본 발명의 다른 화합물로 대사작용 할 수 있다. 간세포는 종종 동물 또는 인간의 신체에서 전구약물의 대산 전환 정도를 추정하기 위해 사용된다.

전구약물 실시예 2-A, 실시예 3-A, 실시예 4-A, 실시예 16-A 및 실시예 17-A의, 상응하는 활성 형태 실시예 1-A 및 실시예 14-A로의 대사 전환을 평가하기 위해 인간 간세포의 존재하에 연구를 수행하였다. 활성 형태 실시예 1-A 및 실시예 14-A의 형성은 연구시 모니터링하였다. 비교를 위해, 팜시클로비르의 웬시클로비르로의 대사 전환을 또한 추정하였다.

[0908] 간세포 혼탁액

저온보존된 간세포 플레이팅 매지(카탈로그 번호: PY-HMD-01)는 알아이엘디 리서치 인스티튜트 포 리버 디지스(상하이) 캄파니 리미티드(RILD Research Institute for Liver Diseases(Shanghai) Co. Ltd)로부터 구입하였다. 저온보존된 인간 간세포(카탈로그 번호: X008005, Lot#:VRR)는 인비트로 테크놀로지즈(In Vitro Technologies; 미국 메릴랜드주 벌티모어 소재)로부터 구입하였다.

[0910] 스톡 간세포 혼탁액은 1.8×10^6 개 세포/ mL 의 농도로 플레이팅 배지 중 저온보존된 간세포로부터 제조하였다.

[0911] 화합물의 작동 용액

[0912] 화합물을 DMSO에 용해하여 50 μM 스톡 용액을 제조하였다. 스톡 용액($10 \mu\text{l}$)을 플레이팅 배지(5 mL)에 희석하여 작동 용액($100 \mu\text{M}$)을 수득하였다.

[0913] 항온처리

[0914] 반응 혼탁액을 간세포 혼탁(시노몰구스 또는 인간)($200 \mu\text{l}$) 및 작동 용액($200 \mu\text{l}$)을 혼합하여 24-웰 세포 배양 플레이트에서 제조하였다. 최종 항온처리물은 웰당 0.9×10^6 개 세포 및 화합물($50 \mu\text{M}$)을 함유하였다. 상기 혼합물을 150 rpm으로 교반하면서 5% CO_2 습식 대기에서 37°C에서 항온처리하였다.

[0915] 분석용 샘플의 제조

[0916] 180분 동안 항온처리한 후, 항온처리 혼합물($200 \mu\text{l}$)을 1.5 mL 튜브로 옮기고 정지액(내부 표준물로서 빙냉 아세토니트릴 + 0.2 μM 틀부타미드)($400 \mu\text{l}$)으로 급랭하였다. 상기 샘플을 12,000 rpm으로 10분 동안 원심분리하고, 생성된 상청액을 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0917] 보정 곡선은 하기 방식으로 제조하였다. 세포 혼탁액(1.8×10^7 개 세포/ mL 의 세포 밀도)($200 \mu\text{l}$)에 간세포 플레이팅 배지($198 \mu\text{l}$) 및 DMSO 중에 적절한 농도의 화합물($2 \mu\text{l}$)을 첨가하였다. 샘플을 격렬하게 혼합하고, 상기 혼합물($200 \mu\text{l}$)을 정지액(상기 참조)($400 \mu\text{l}$)으로 옮겼다. 표준 곡선 범위는 1 μM 내지 25 μM 이다.

[0918] 생물분석

[0919] 화합물을 API5500 LC-MC/MC 계측기에서 ESI-양성 MRM 모드로 정량화하였다. 전구약물 전환 및 대사를 생성의

결과를 하기 표 2에 요약하였다.

표 2

50 μM 의 전구약물의 3 시간 항온처리 후 인간 간세포에서 형성된 대사물의 농도

실시예 번호	대사작용된 생성물	인간 간세포에서 생성물 농도(μM)
2-A	1-A	8.7
3-A	1-A	19.3
4-A	1-A	10.3
16-A	14-A	7.3
17-A	14-A	7.3
팜시클로비르	펜시클로비르	23.5

[0920]

[0921] 인간 간세포에서, 실시예 2-A, 실시예 3-A, 실시예 4-A, 실시예 16-A 및 실시예 17-A의 화합물, 및 팜시클로비르를 대사 작용시켜 실시예 1-A, 실시예 14-A 및 펜시클로비르의 각각의 상응하는 활성 대사물을 수득하였다.

[0922] 실시예 45

[0923] TLR7 작용제 실시예 1-A는 뮤린 TLR7을 활성화시킨다

[0924] 뮤린 TLR7을 활성화시키는 TLR7 작용제 실시예 1-A의 효능을 인비보겐(카탈로그 번호: hkb-mt1r7, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)에서 이용가능한 안정한 HEK293-블루-mTLR7 세포주를 사용하여 평가하였다. 실시예 43에 기재된 바와 같이 HEK293-블루-hTLR7과 유사하게, NF- κ B의 활성화를 모니터링하여 뮤린 TLR7의 자극을 연구하기 위해 HEK293-블루-mTLR7을 설계하였다. SEAP 리포터 유전자는 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어하에 방치하였다. SEAP 발현은 뮤린 TLR7을 TLR7 리간드로 자극시 NF- κ B 및 AP-1의 활성화에 의해 유도되었다. 세포 배양 상청액 중에 SEAP 발현은 655 nm의 광장에서 콴티-블루(상표) 키트(카탈로그 번호: rep-qb1, 인비보겐, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재), 알칼리 포스파타에의 존재하에 보라색/청색으로 변하는 검출 배지를 사용하여 측정하였다.

[0925] HEK293-블루-mTLR7 세포를 4.5 g/L 글루코스, 50 U/ml 폐니실린, 50 mg/ml 스트렙토마이신, 100 mg/ml 노르모신, 2 mM L-글루타민, 10%(v/v) 열-비활성화 소 태아 혈청을 함유하는 둘베코 변형된 이글 배지(DMEM)가 함유된 96-웰 플레이트 중에 180 μl 의 용량으로 2.5×10^5 내지 4.5×10^5 개 세포/ml의 밀도로 24 시간 동안 항온처리하였다. 이어서, HEK293-세포를 연속 희석된 시험 화합물(20 μl)과 함께 항온처리하였다. 각각의 웰로부터의 상청액(20 μl)을 콴티-블루 기질 용액(180 μl)과 함께 37°C에서 2 시간 동안 항온처리하고, 분광 광도계를 사용하여 흡광도를 655 nm에서 측정하였다.

[0926] 도 1에 나타낸 바와 같이, 실시예 1-A는 71.8 μM 의 EC50으로 용량 의존 방식으로 뮤린 TLR7을 활성화한다.

[0927] 실시예 46

[0928] TLR7 작용제 실시예 1-A는 시험관내 뮤린 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)에서 항바이러스 사이토카인을 유도한다

[0929] 백혈구에서 본 발명의 화합물에 의한 TLR7 활성화를 입증하기 위해, 뮤린 PBMC(알셀스 엘엘씨(ALLCells, LLC)로부터 입수가능함)를 실시예 1-A에 의한 자극에 이용하였다. 7×10^8 개 뮤린 PBMC(C57b1/6 균주)를 10% 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지(1.5 ml) 중에 2×10^6 개 세포/ml의 농도로 24-웰 플레이트의 각각의 웰에 시딩하였다. 시딩된 PBMC를 2 내지 10 μM 의 농도 범위에 걸쳐 24 시간 동안 실시예 1-A와 함께 항온처리하였다. 세포 배양 배지(50 μl)를 수집하고, 36플렉스 프로카타 멀티플렉스 키트(Procarta multiplex kit, 이바이오사이

언스(eBioscience) EPX360-26092-901, 이바이오사이언스)로 분석하고, 제조자의 지시에 따라 15개 사이토카인 분석물의 수준을 측정하였다.

[0930] 도 2에 나타낸 바와 같이, 높은 수준의 IFN α , IP10, TNF α , 및 IL-6이 용량 의존 방식으로 실시예 1-A에 의해 유도되는 것을 밝혔다. 자극된 PBMC에서 이러한 사이토카인의 수준 증가는, TLR7 작용제 실시예 1-A가 면역 활성화를 유도하고 감염을 치료할 가능성이 있다는 것을 입증한다.

실시예 47

실시예 4-A는 AAV-HBV 모델에서 HBV DNA 및 HBsAg를 감소시킨다

[0933] 실시예 4-A는 AAV-HBV 마우스 모델을 사용하여 이의 생체내 항바이러스 효능을 평가하였다. HBV 감염에 대한 이 마우스 모델은 C57BL/6 마우스에 복제 가능한 HBV(B형 간염 바이러스) 계놈(AAV-HBV)을 전달하는 재조합 아데노-관련 바이러스(AAV)를 주입하여 생성하였다. 감염 후 2 내지 3 주에, 높은 수준의 HBV 바이러스 마커, 예컨대 HBV 계놈 DNA 및 HBsAg(HBV 표면 항원)를 감염된 마우스의 혈청에서 검출하였다. 지속되는 HBV 바이러스 감염 및 완전히 반응력을 갖는 면역계에 따라, AAV-HBV 모델은 실시예 4-A의 생체내 효능을 조사하기에 적합하다.

[0934] 두가지 독립적인 생체내 연구를 수행하여 100 mg/kg 및 300 mg/kg 각각의 실시예 4-A의 항바이러스 효능을 평가하였다. 각각의 연구를 위해, 10마리의 무병균 4 내지 5주령 수컷 C57BL/6 마우스를 상하이 래보래토리 애니멀 센터 오브 차이니즈 아카데미 오스 사이언시스(Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences: SLAC)로부터 입수하고 동물 관리 시설에서 동물 관리 시설의 지침에 따라 제어된 온도 및 빛 조건하에 개별적으로 통풍이 되는 우리에서 사육하였다. AAV-HBV 바이러스 스톡은 베이징 파이브플러스 몰래클라 메디슨 인스티튜트(Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute; 중국 베이징 소재)로부터 구입하였다. C57BL/6 마우스에 꼬리 혈관 주사를 통해 식염수 완충액 중 재조합 바이러스(200 μ l)를 주입하였다. 주입 14일 후 마우스 혈액을 채취하여 혈청에서 HBsAg, HBeAg, 및 HBV 계놈 DNA의 수준을 모니터하고, 이러한 HBV 바이오 마커 수준에 기초하여 무작위로 군으로 나눴다. 이어서, 군으로 나눈 마우스를 하기 표 3에 나타낸 연구 설계에 따라 처리하였다.

표 3

AAV-HBV 마우스 모델에서의 생체내 연구

연구#	군#	마우스#	처리		
			화합물	용량 (mg/kg)	약물 전달
1	1	5	비히클	0	PO, QOD, 42D
	2	5	실시예 4-A	100	
2	3	5	비히클	0	PO, QOD, 42D
	4	5	실시예 4-A	300	

[0935]

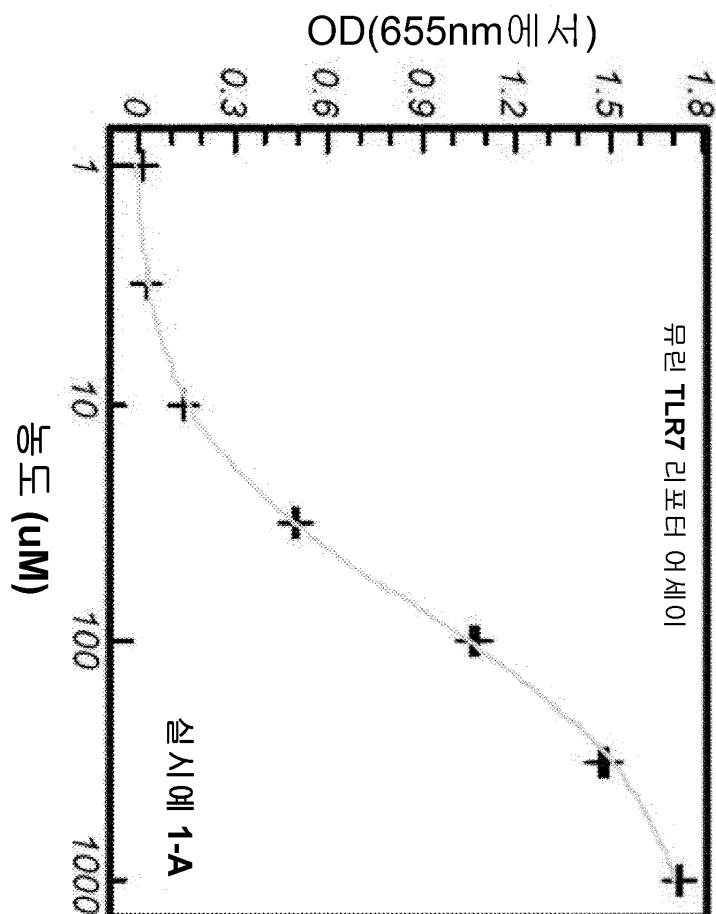
[0936] 군 1 및 3의 마우스를 비히클 위약(물 중 2% 클루셀 LF, 0.1% 폴리소르베이트 80, 및 0.1% 파라벤)으로 처리하고; 군 2 및 4의 마우스에게 격일로(QOD) 실시예 4-A를 각각 100 mg/kg 및 300 mg/kg 경구 복용시켰다. 모든 마우스를 총 6주 동안 처리하였다. 혈청 샘플을 주당 2회 수집하여 HBV 바이오마커 수준을 모니터링하였다. 혈청 HBsAg는 제조자의 지시에 따라 CLIA 키트(오토바이오 디아그노스틱스 캄파니 리미티드(Autobio Diagnostics Co., Ltd), 중국 정저우 소재)를 사용하여 측정하였다. HBsAg에 대한 정량의 하한치(LLQ)는 0.1 ng/ml였다. 500배(HBsAg의 경우) 혈청 회석물을 사용하여 표준 곡선의 선형 내에서 값을 수득하였다. 혈청 HBV DNA는 제조자의 지시에 따라 MagNA 퓨어 96 DNA 및 바이러스 NA 소 용량 키트(로슈)를 사용하여 추출하였다. DNA 샘플은 뉴클레오티드 2969 내지 3096으로부터 128bp HBV 계놈 영역의 특정한 증폭 및 검출을 위해 HBV-특이적 프라이머 및 프로브 세트를 사용하여 실시간 정량적 PCR(qPCR)에 의해 분석하였다. HBV DNA의 경우 LLQ는 20 카피/ μ l였다.

[0937]

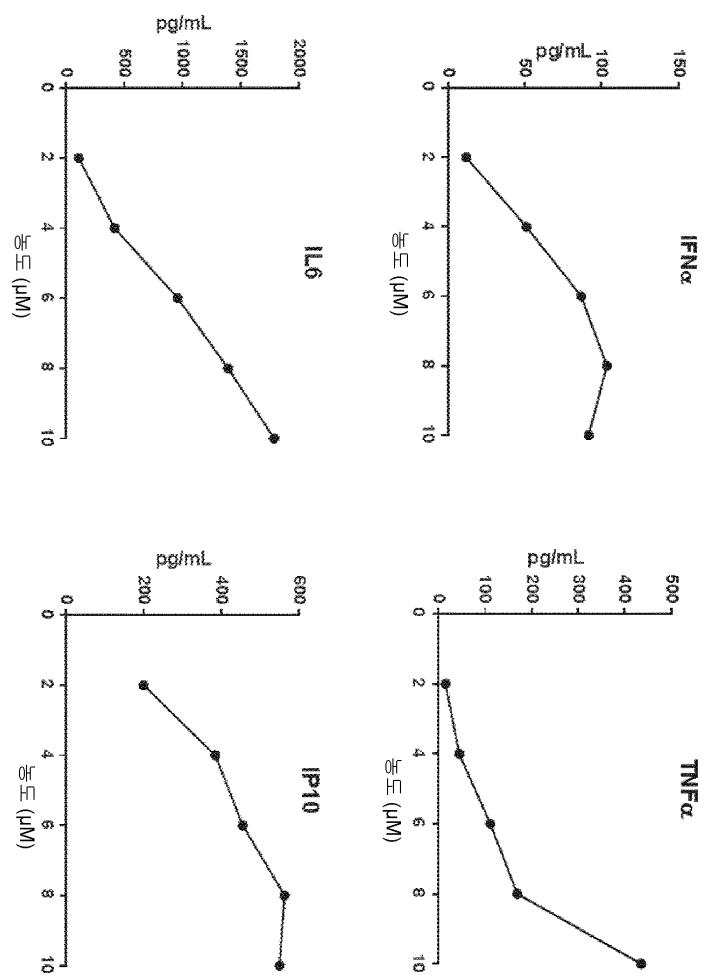
도 3에 나타낸 바와 같이, 6주 처리 후, 100 mg/kg의 실시예 4-A는 HBV DNA에서 2-로그 초과까지 감소 및 HBsAg에서 1.5-로그 감소를 유도하였다. 300 mg/kg과 같이 복용량이 많을수록, 실시예 4-A는 처리 종료시 3-로그 초과까지 HBV DNA를 감소시키고 2.7-로그까지 HBsAg를 감소시켰다. 상기 연구의 결과는, 실시예 4-A의 생체내 항바이러스 효능을 분명하게 입증하고, 감염에 대한 신규한 요법을 개발하기 위한 본 발명의 화합물의 가능성을 강조하였다.

도면

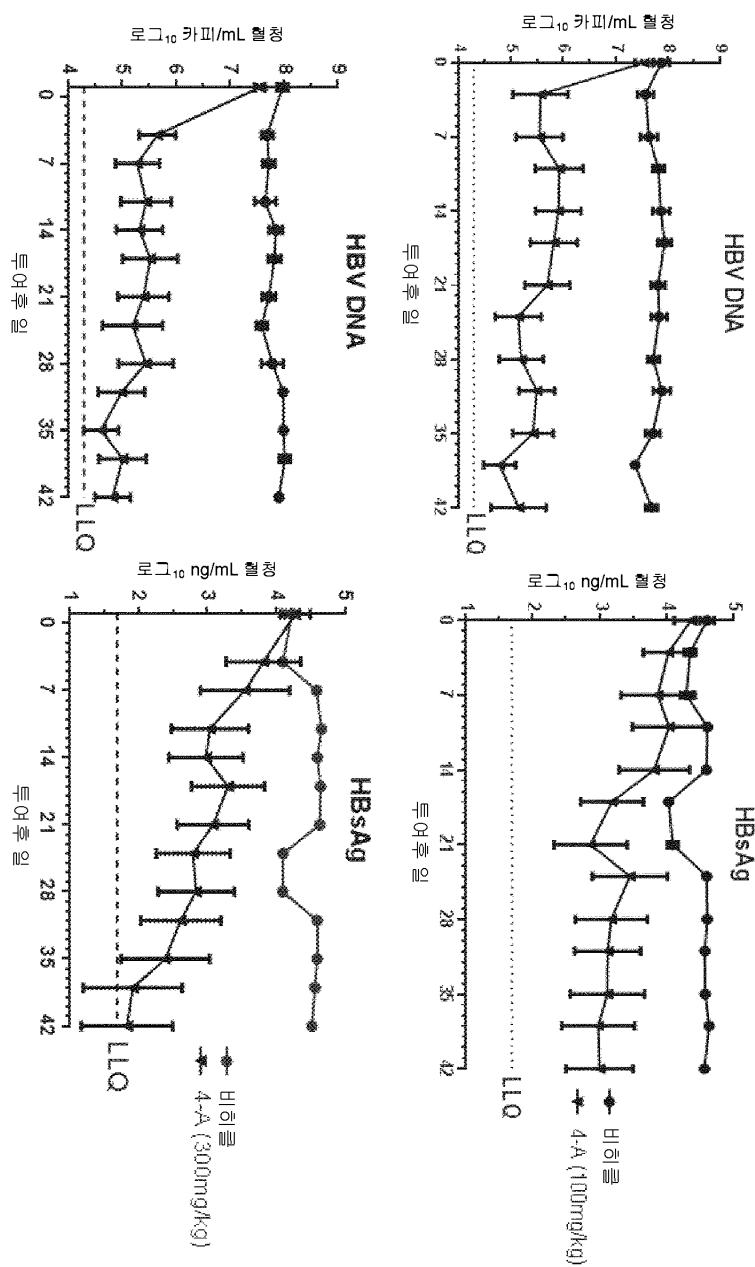
도면1



도면2



도면3



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 24

【변경전】

제 21 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설폰일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에탄일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.

【변경후】

제 23 항에 있어서,

R^4 가 하이드록시, 메틸, n-프로필, 플루오로이소프로필, 아세틸옥시, 메틸설판일, 아지도, 시아노, 알릴, 2-메틸알릴, 메틸설퐧일아미노, 다이메틸아미노, 아세틸아미노, 피롤리딘일, 모폴린일 또는 피페리딘일이고;

R^5 가 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 비닐, 알릴, 벤질, 에틴일, 1-프로핀일, 메톡시메틸 또는 티오페닐이고;

R^6 이 수소, 아세틸 또는 이소부티릴인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체.