



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0110837
(43) 공개일자 2008년12월19일

(51) Int. Cl.
C07D 473/16 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7025546
(22) 출원일자 2008년10월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년10월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/003432
국제출원일자 2007년04월19일
(87) 국제공개번호 WO 2007/121917
국제공개일자 2007년11월01일
(30) 우선권주장
0607945.3 2006년04월21일 영국(GB)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
(72) 발명자
페어허스트, 로빈, 알렉
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호삼 워
블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
테일러, 로저, 존
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호삼 워
블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

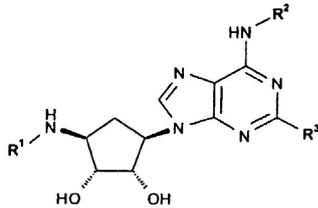
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 아데노신 수용체 활성화제로서의 퓨린 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제법 및 약제로서의 용도를 제공한다.

<화학식 I>



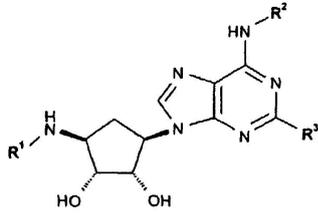
식 중, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

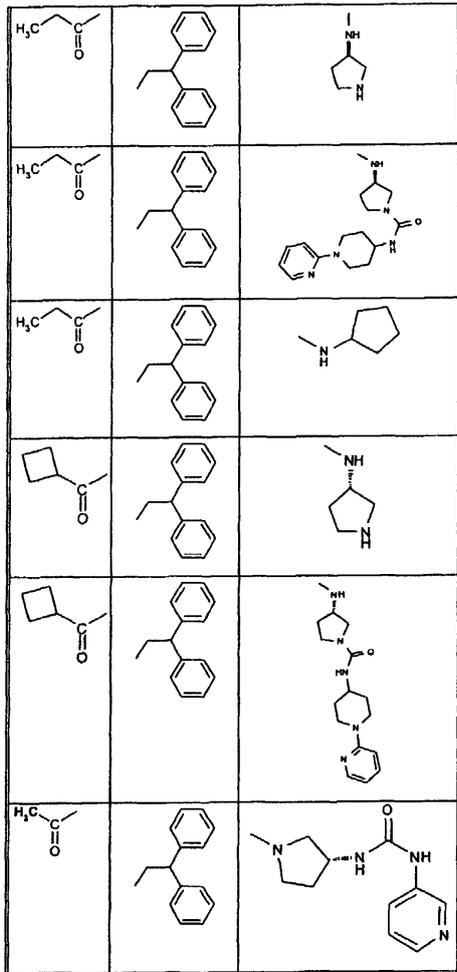
유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

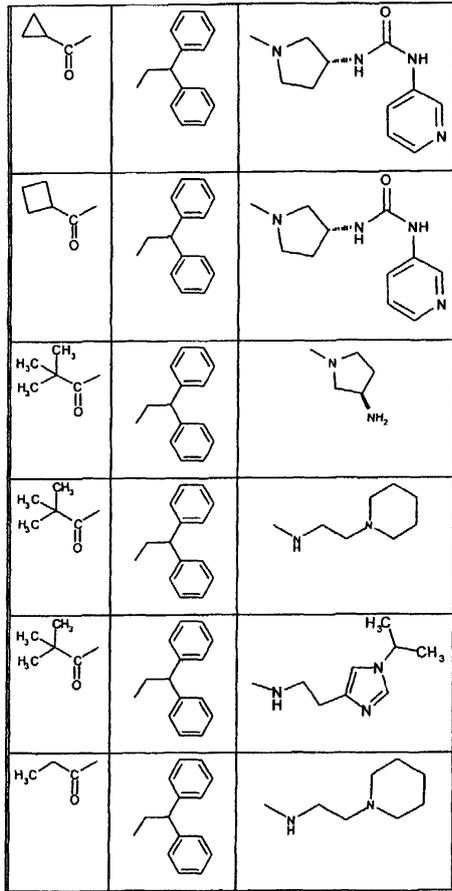
<화학식 I>



식 중, R¹, R² 및 R³은 다음과 같다.

R ¹	R ²	R ³





청구항 2

제1항에 있어서, 약제로서 사용되는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물과 조합되는 화합물로서, 이 화합물 및 상기 약물이 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재하는 것인 화합물.

청구항 4

활성 성분으로서 제1항에 따른 화합물을, 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

아데노신 A2a 수용체 활성화에 의해 매개된 증상의 치료용 의약의 제조를 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 7

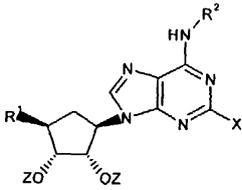
염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 8

(i) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고;

(ii) 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 것을 포함하는, 제1항에 정의된 유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 II>



식 중,

R¹ 및 R²는 제1항에 정의된 바와 같고;

Z는 H 또는 보호기이고;

X는 이탈기이다.

<화학식 III>



식 중, R³은 제1항에 정의된 바와 같다.

명세서

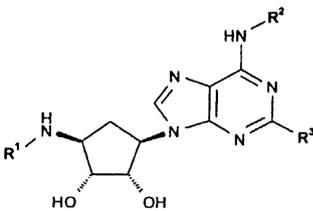
기술분야

<1> 본 발명은 유기 화합물, 그의 제법 및 약제로서의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I

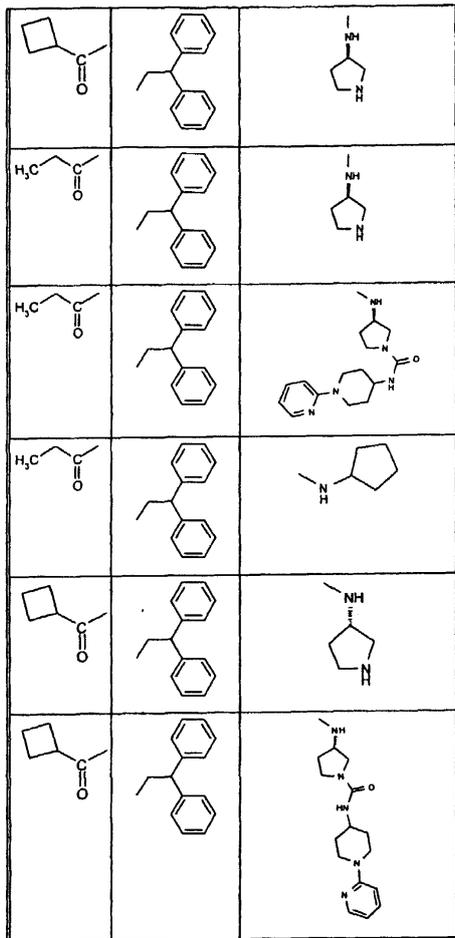


<3>

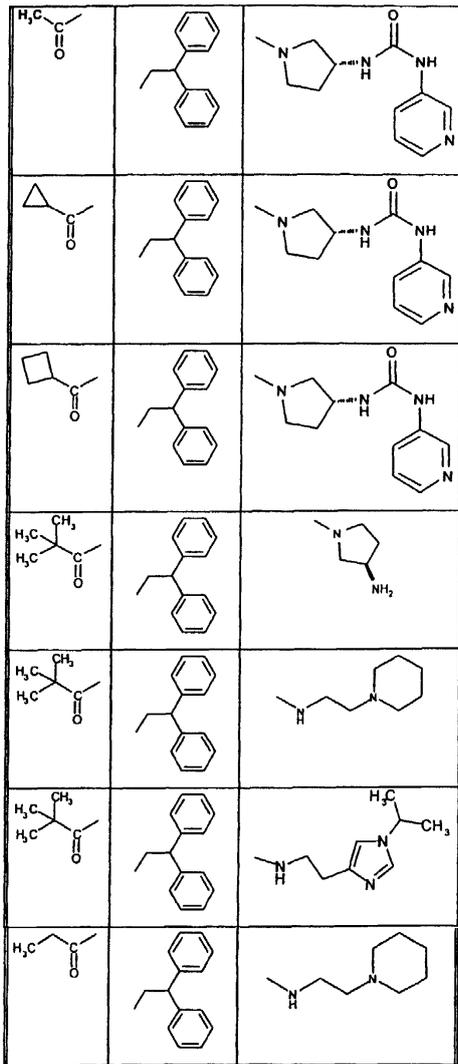
<4> 식 중, R¹, R² 및 R³은 하기 정의된 바와 같다.

R ¹	R ²	R ³

<5>



<6>



<7>

<8> **염 및 이성질체**

<9> 화학식 I로 표시된 화합물은 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염으로는 무기산, 예를 들어 할로겐화수소산, 예를 들어 플루오르화수소산, 염산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산; 및 유기산, 예를 들어 지방족 모노카르복실산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산; 지방족 히드록시산, 예를 들어 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산; 디카르복실산, 예를 들어 말레산 또는 숙신산; 방향족 카르복실산, 예를 들어 벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산, 파라-비페닐 벤조산 또는 트리페닐아세트산; 방향족 히드록시산, 예를 들어 o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산; 신남산, 예를 들어 3-(2-나프탈레닐)프로판산, 파라-메톡시 신남산 또는 파라-메틸 신남산; 및 술폰산, 예를 들어 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산의 제약상 허용되는 산 부가염이 포함된다. 이들 염은 공지된 염 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다.

<10> 입체이성질체는 비대칭 탄소 원자가 존재하는 화합물이다. 이러한 화합물은 개별적인 광학 활성 이성질체 형태들 또는 이들의 혼합물 (예를 들어, 부분입체이성질체 혼합물)로서 존재한다. 본 발명은 개별적인 R 및 S 광학 활성 이성질체들 및 이들의 혼합물을 포함한다. 개별 이성질체들은 당업자에게 잘 알려져 있는 방법, 예를 들어 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분리될 수 있다.

<11> 호변이성질체는 평형 상태로 존재하는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나이며, 한 이성질체 형태로부터 또다른 이성질체 형태로 쉽게 전환된다.

<12> 본 발명의 화합물은 용매화되거나 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 "용매화물"이란 용어는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 표현

하기 위해 사용된다. 상기 용매가 물인 경우에는 "수화물"이란 용어가 사용된다.

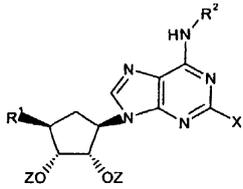
<13> **합성**

<14> 본 발명의 또다른 실시양태는

<15> (i) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키고;

<16> 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계를 포함하는, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 II



<17>

<18> 식 중,

<19> R¹ 및 R²는 청구항 1에 정의된 바와 같고;

<20> Z는 H 또는 보호기이고;

<21> X는 이탈기이다.

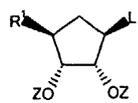
화학식 III

<22> H-R³

<23> 식 중, R³은 청구항 1에 정의된 바와 같다.

<24> 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물을 2,6-디할로퓨린, 예를 들어 2,6-디클로로퓨린과 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.

화학식 IV



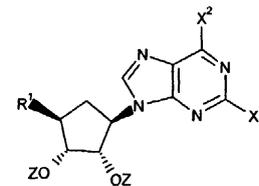
<25>

<26> 식 중,

<27> R¹ 및 Z는 청구항 1에 정의된 바와 같고;

<28> L은 이탈기 또는 그의 보호된 유도체를 나타낸다.

화학식 V



<29>

<30> 식 중,

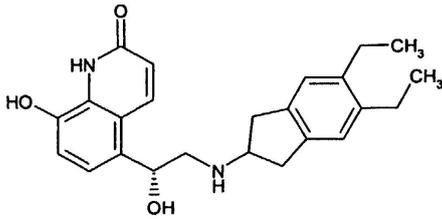
- <31> R^1 및 Z는 청구항 1에 정의된 바와 같고;
- <32> X 및 X^2 는 할로겐이다.
- <33> 화학식 V의 화합물은 통상적인 조건 하에 R^2NH_2 와 반응하여 화학식 II의 화합물을 제공할 수 있다.
- <34> 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 이하 및 실시예에 기재된 반응 및 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 특허 출원 PCT/EP2005/011344에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 반응은, 사용되는 시약 및 물질에 적절하면서 변환의 수행에 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 유기 합성 기술자는, 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 한다는 점을 이해할 것이다. 이를 위해서는, 합성 단계들의 순서를 변형시키거나 특정 공정 반응식을 또다른 공정 반응식보다 우선적으로 선택하여 원하는 본 발명의 화합물을 수득할 수 있는 판단이 때때로 요구될 것이다.
- <35> 하기 반응식에 제시된 합성 중간체 및 최종 생성물 상의 각종 치환기는 (필요한 경우, 적합한 보호기와 함께) 완전히 정교화된 (elaborated) 형태로 존재할 수 있거나, 추후에 당업자에게 친숙한 방법에 의해 최종 형태로 정교화될 수 있는 전구체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 치환기는 합성 절차 전반에 걸쳐 다양한 단계에서 부가되거나, 합성 절차가 완료된 후에 부가될 수 있다. 수많은 경우에서, 한 중간체를 또다른 중간체로 변형시키거나, 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 변형시키기 위해, 통상적으로 이용되는 관능기 조작이 이용될 수 있다. 이러한 조작의 예는, 에스테르 또는 케톤에서 알콜로의 전환; 에스테르에서 케톤으로의 전환; 에스테르, 산 및 아미드의 상호 전환; 알콜 및 아민의 알킬화, 아실화 및 술폰화 등이다. 또한, 치환기는 통상적인 반응, 예를 들어 알킬화, 아실화, 할로겐화 또는 산화에 의해 부가될 수 있다. 이러한 조작은 당업계에 잘 알려져 있고, 수많은 참고자료에는 이러한 조작을 위한 절차 및 방법이 요약되어 있다. 수많은 관능기 조작을 위한 유기 합성 및 유기 합성 분야에서 통상적으로 이용되는 여타 변환에 대한 주요 문헌에 대한 언급 및 예를 제공하는 특정 참고자료로는 문헌 [March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001)]; [Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989)]; [Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995)]; 및 [Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)]이 있다. 또한, 당해 분야에서 임의 합성 경로의 계획시에 또다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물 중에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기를 현명하게 선택하는 것임을 알 것이다. 동일한 분자 내에 있는 다수의 보호기들은, 동일한 분자 내에 존재하는 다른 보호기의 제거 없이 각 보호기가 제거될 수 있거나, 원하는 결과에 따라 여러 보호기가 동일한 반응 단계에 의해 제거될 수 있도록 선택될 수 있다. 훈련된 전문가를 위한 수많은 별법이 기재되어 있는 권위있는 설명서는 문헌 [Protective Groups In Organic Synthesis, Greene and Wuts, Eds., Wiley and Sons (1999)]이다.
- <36> **제약학적 용도**
- <37> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 약제로서 유용하다. 특히, 이들은 아데노신 A2a 수용체를 활성화시킨다 (즉, 이들은 A2a 수용체 효능제로서 작용함). A2a 효능제로서의 이들의 특성은 문헌 [L. J. Murphree et al in Molecular Pharmacology 61, 455-462 (2002)]에 기재된 방법에 의해 입증될 수 있다.
- <38> 하기 실시예의 화합물은 상기 분석에서 1.0 μ M 미만의 K_i 값을 갖는다. 예를 들어, 실시예 6, 10 및 15의 화합물은 각각, 0.004, 0.005 및 0.009 μ M의 K_i 값을 갖는다.
- <39> 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물 (이하, "본 발명의 작용물질"로도 지칭됨)은 아데노신 A2a 수용체의 활성화와 관련하여, 아데노신 A2a 수용체 활성화에 대한 반응에 의해 매개된 증상, 특히 염증성 또는 알레르기성 증상의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대증적 또는 예방적 치료일 수 있다.
- <40> 따라서, 본 발명의 작용물질은 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 유용하고, 이러한 치료에 의해 예를 들어, 조직 손상, 기도 염증, 기관지 과민반응, 리모델링 또는 질환 진행이 감소된다. 본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 및 증상으로는 급성 폐 손상 (ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄성 폐, 기도 또는 폐 질환 (COPD, COAD 또는 COLD), 예를 들어 만성 기관지염 또는 그와 관련된 호흡곤란, 폐기종, 및 또다른 약물 요법, 특히 또다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민반응 악화가 포함된다. 본 발명은 또한, 예를 들어 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 결핵성 기관지염을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 기관지염의 치료에 적용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 또다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 기관지확장증, 및 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면폐, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 담

배 증독증 및 면폐증을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 진폐증 (만성 또는 급성의 기도 폐쇄가 종종 수반되며, 반복되는 먼지 흡입에 의해 발생하는 염증성 (통상적으로는 직업성) 폐 질환)이 포함된다.

- <41> 본 발명이 적용될 수 있는 또다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증 천식, 중등증 (moderate) 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유발성 천식, 직업성 천식, 및 박테리아 감염에 따라 유발된 천식을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 천식이 포함된다. 또한, 천식의 치료에는, 천명 (wheezing) 증상을 나타내며 "천명성 유아" (주요 의학적 관심사로서 확립된 환자 범주이며, 시작 또는 초기 단계의 천식 환자로서 현재 종종 확인됨)로 진단되었거나 진단될 수 있는 (예를 들어, 4세 또는 5세 미만의) 대상체의 치료도 포함되는 것으로 이해해야 한다. (편의상, 상기 특정 천식성 증상을 "천명성-유아 증후군"으로 지칭한다.)
- <42> 천식 치료에서의 예방적 효능은 증후성 발작, 예를 들어 급성 천식 또는 기관지수축 발작의 빈도 또는 중증도의 감소, 폐 기능 개선, 또는 기도 과민반응 개선에 의해 입증될 것이다. 또한, 이는 다른 대증적 치료제, 즉 증후성 발작이 발생한 경우에 이를 억제하거나 중지시키기 위한 치료제 (예를 들어, 소염제 (예를 들어, 코르티코스테로이드) 또는 기관지 확장제)의 필요성이 감소된다는 점에 의해 입증될 수 있다. 특히, 천식에서의 예방적 이점은 "아침 악화 (morning dipping)"의 경향이 있는 대상체에서 명백하게 나타날 수 있다. "아침 악화"는, 상당한 비율의 천식 환자에서 통상적이며, 예를 들어 오전 약 4 내지 6시 사이 (즉, 통상적으로 임의의 대증적 천식 치료제가 앞서 투여된 시점으로부터 상당히 떨어진 시간)에서의 천식 발작을 특징으로 하는 확인된 천식성 증후군이다.
- <43> 또한, 본 발명의 작용물질은 소염 활성, 특히 호산구 활성화의 억제와 관련하여, 호산구 관련 장애, 예를 들어 호산구증가증, 특히 (예를 들어, 폐 조직의 병리적인 호산구 침윤을 수반하는) 기도의 호산구 관련 장애 (기도 및/또는 폐에 영향을 미치는 호산구 과다증가증 포함), 및 예를 들어, 뢰플러 증후군 (Loeffler's syndrome)을 초래하거나 이를 수반하는 호산구-관련 기도 장애, 호산구성 폐렴, 기생동물 (특히, 후생동물) 감염 (열대성 호산구증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염 (척-스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome) 포함), 호산구성 육아종, 및 약물 반응으로 인한, 기도에 영향을 미치는 호산구 관련 장애의 치료에 유용하다.
- <44> 또한, 본 발명의 작용물질은 피부의 염증성 또는 알레르기성 증상, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반, 포진상 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 후천성 수포성 표피박리증, 및 피부의 여타 염증성 또는 알레르기성 증상의 치료에 유용하다.
- <45> 또한, 본 발명의 작용물질은 그밖의 질환 또는 증상, 특히 염증성 성분을 갖는 질환 또는 증상의 치료, 예를 들어 안구의 질환 및 증상, 예를 들어 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염, 코에 영향을 미치는 질환, 자가면역 반응이 관여하거나 자가면역성 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환 (자가면역성 혈액 장애, 예를 들어 용혈성 빈혈증, 무형성 (aplastic) 빈혈, 순적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판감소증 포함), 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 연골염, 피부경화증, 베게너 육아종증 (Wegener granulomatosis), 피부근육염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군 (Steven-Johnson syndrome), 특발성 스프루 (sprue), 자가면역성 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론 질환 (Crohn's disease)), 내분비성 안구병증, 그레이브 질환 (Grave's disease), 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담도성 경화증, (전부 및 후부) 포도막염, 건성 각결막염 및 춘계 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 및 (신성 증후군이 수반되거나 수반되지 않는) 사구체신염 (예를 들어, 특발성 신성 증후군 또는 미소변화 신장병증 포함)의 치료에 유용할 수 있다.
- <46> 또한, 본 발명의 작용물질은 만성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 염증성 장 증후군, 창상 (치유), 당뇨병성 신장병증 (WO 05/107463에 기재되어 있음), 이식 조직에서의 염증 (감소) (US 2005/182018에 기재되어 있음), 병원성 유기체에 의해 유발된 염증성 질환 (WO 03/086408에 기재되어 있음) 및 심혈관 증상 (WO 03/029264에 기재되어 있음)의 치료에 유용할 수 있다.
- <47> 또한, 본 발명의 작용물질은 관상동맥 협착의 중증도의 평가를 위해 사용될 수 있고 (WO 00/078774에 기재되어 있음), 방사성 조영제와 함께 관상동맥 활성의 조영시에 유용할 수 있고, 혈관성형술을 동반하는 보조 요법에서 유용할 수 있다 (WO 00/78779에 기재되어 있음).
- <48> 또한, 본 발명의 작용물질은 기관 허혈 및 재관류 손상의 예방을 위한 프로테아제 억제제와의 조합에 유용하고

(WO 05/003150에 기재되어 있음), 혈소판 응집의 치료를 위한 인테그린 길항제와의 조합에 유용하다 (WO 03/090733에 기재되어 있음).

- <49> 또한, 본 발명의 작용물질은 기관지 상피 세포에서의 창상 치유의 촉진에 유용하다 (문헌 [AJP-Lung 290: 849-855]에 기재되어 있음).
- <50> 본 발명의 작용물질로 치료될 수 있는 또다른 질환 또는 증상에는 당뇨병, 예를 들어 I형 당뇨병 (연소성 당뇨병) 및 II형 당뇨병, 설사 질환, 허혈/재관류 손상, 망막병증, 예를 들어 당뇨병성 망막병증 또는 고압 산소-유도 망막병증, 및 상승된 안압 또는 안방수 분비를 특징으로 하는 증상, 예를 들어 녹내장, 허혈성 조직/재관류 기관 손상, 욕창이 포함되고, 본 발명의 작용물질은 수면 촉진제, 탈수초성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증) 치료제 및 예를 들어, 뇌 출혈성 손상 및 척수 허혈-재관류 손상을 위한 신경보호제로서 사용될 수 있다.
- <51> 염증성 증상, 예를 들어 염증성 기도 질환의 억제에 있어서 본 발명의 작용물질의 효과는 기도 염증 또는 여타 염증성 증상의 동물 모델 (예를 들어, 마우스 또는 래트 모델)에서, 예를 들어 문헌 [Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57]; [Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939]; [Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931]; [Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8]; 및 [Fozard et al (2002) European Journal of Pharmacological 438, 183-188]에 기재된 바와 같이 입증될 수 있다..
- <52> 또한, 본 발명의 작용물질은, 특히 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 (예를 들어, 상기 언급된 질환)의 치료시, 또 다른 약물, 예를 들어 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물과 함께 사용되는 공동 치료제로서, 예를 들어 상기 약물의 치료적 활성의 강화제, 또는 상기 약물의 필요 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 작용물질은 또다른 약물과 함께 고정 제약 조성물의 형태로 혼합될 수 있거나, 또는 또다른 약물과 개별적으로, 동시에 또는 그 전후에 투여될 수 있다.
- <53> 따라서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 작용물질과 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물의 조합을 포함하고, 상기 본 발명의 작용물질 및 상기 약물은 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재한다.
- <54> 적합한 소염성 약물로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예를 들어 부데소니드 (budesonide), 베타클라메타손 (beclamethasone) 디프로피오네이트, 플루티카손 (fluticasone) 프로피오네이트, 시클레소니드 (ciclesonide) 또는 모메타손 (mometasone) 푸로에이트; 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 것들), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예를 들어 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 및 WO 04/26248에 기재된 것들; LTB4 길항제, 예를 들어 BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 에탄올아미드, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228, 및 US 5451700에 기재된 것들; LTD4 길항제, 예를 들어 몬텔루카스트 (montelukast), 프란루카스트 (pranlukast), 자피르루카스트 (zafirlukast), 아콜레이트, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 및 L-648051; PDE4 억제제, 예를 들어 실로밀라스트 (cilomilast) (아리플로 (Ariflo, 등록상표), 글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)), 로플루밀라스트 (Roflumilast) (Byk 굴덴 (Byk Gulden)), V-11294A (나프 (Napp)), BAY19-8004 (바이엘 (Bayer)), SCH-351591 (쉐링-플러 (Schering-Plough)), 아로필린 (Arofylline) (알미랄 프로데스파르마 (Almirall Prodesfarma)), PD189659/PD168787 (파크-데이비스 (Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카 (Asta Medica)), CDC-801 (셀진 (Celgene)), SelCID (상표명) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (버날리스 (Vernalis)), T-440 (다나베 (Tanabe)), KW-4490 (교와 하코 고교 (Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 기재된 것들; 아테노신 A2B 수용체 길항제, 예를 들어 WO 02/42298에 기재된 것들; 및 베타-2-아드레날린 수용체 효능제, 예를 들어 알부테롤 (albuterol) (살부타몰 (salbutamol)), 메타프로테롤 (metaproterenol), 테르부탈린 (terbutaline), 살메테롤 (salmeterol), 페노테롤 (fenoterol), 프로카테롤 (procaterol), 및 특히 포르모테롤 (formoterol), 카르모테롤 (carmoterol) 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 WO 00/75114 (이 문헌은 이 거명을 통해 본원에 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 또는 염 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 이 문헌의 실시예의 화합물, 특히



화학식 I의 화합물 (유리 형태, 또는 염 또는 용매화물 형태), 및 EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/93219, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, EP 1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108765, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140, WO 05/07908, US 2005/5159448, US 2005/171147, WO 05/077361, WO 05/084640, WO 05/089760, WO 05/090287, WO 05/090288, WO 05/092860, WO 05/092887, US 2005/182091, US 2005/209227, US 2005/215542, US 2005/215590, EP 1574501, US 05/256115, WO 05/102350 및 US 05/277632의 화합물들이 포함된다.

<55> 적합한 기관지 확장성 약물로는 항콜린제 또는 항무스카린제, 특히 이프라트로피움 (ipratropium) 브로마이드, 옥시트로피움 (oxitropium) 브로마이드, 티오토로피움 (tiotropium) 염, CHF 4226 (키에시 (Chiesi)), 글리코피롤레이트, 및 EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285 및 WO 05/077361에 기재된 것들이 포함된다.

<56> 적합한 이중 소염성 및 기관지 확장성 약물로는 이중 베타-2 아드레날린 수용체 효능제/무스카린성 길항제, 예를 들어 US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 WO 04/74812, WO 04/089892 및 US 05/256114에 개시된 것들이 포함된다.

<57> 적합한 항히스타민성 약물로는 세티리진 (cetirizine) 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 (clemastine) 푸마레이트, 프로메타진 (promethazine), 로라티딘 (loratidine), 데슬로라티딘 (desloratidine), 디펜히드라민 및 펙소페나딘 (fexofenadine) 히드로클로라이드, 액티바스틴 (activastine), 아스테미졸 (astemizole), 아젤라스틴 (azelastine), 에바스틴 (ebastine), 에피나스틴 (epinastine), 미졸라스틴 (mizolastine) 및 테페나딘 (tefenadine), 및 JP 2004107299, WO 03/099807 및 WO 04/026841에 기재된 것들이 포함된다.

<58> 본 발명의 작용물질과 소염성 약물의 여타 유용한 조합은 케모카인 수용체, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5의 길항제, 특히 CCR-5 길항제, 예를 들어 세링-플러 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D; 다께다 길항제, 예를 들어 N-[[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770); 및 US 6166037 (특히, 청구항 18 및 19), WO 00/66558 (특히, 청구항 8), WO 00/66559 (특히, 청구항 9), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제와의 조합이다.

<59> 상기 기재에 따라, 본 발명은 또한, 아데노신 A2a 수용체 활성화에 대한 반응에 의해 매개된 증상, 예를 들어 염증성 또는 알레르기성 증상, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료가 필요한 대상체, 특히 인간 대상체에 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 아데노신 A2a 수용체 활성화에 대한 반응에 의해 매개된 증상, 예를 들어 염증성 또는 알레르기성 증상, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 아데노신 A2a 수용체 활성화에 대한 반응에 의해 매개된 증상, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료용 의약의 제조에서 사용되는, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 II의 화합물을 제공한다.

<60> **제제화 및 투여**

<61> 본 발명의 작용물질은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어 (예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태로) 경구 투여되거나; 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내 투여)되거나; (예를 들어, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 치료시) 흡입 투여되거나; (예를 들어, 알레르기성 비염 치료시) 비내 투여되거나; (예를 들어, 아토피성 피부염 치료시)

피부로 국소 투여되거나; 또는 (예를 들어, 염증성 장 질환 치료시) 직장내 투여될 수 있다.

<62> 또다른 측면에서, 본 발명은 또한, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을, 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 공동 치료제, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 소염성, 기관지 확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은, 통상적인 희석제 또는 부형제를 사용하고 생약 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 따라서, 경구 투여형에는 정제 및 캡슐이 포함될 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템, 예를 들어 패치의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 여타 분무형 (atomizable) 제제 또는 건조 분말 제제를 구성할 수 있다.

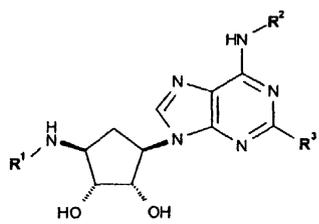
<63> 상기 조성물이 에어로졸 제제를 구성하는 경우, 이는 바람직하게는, 예를 들어 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 추진제 (propellant), 예를 들어 HFA134a 또는 HFA227, 또는 이들의 혼합물을 함유하고, 당업계에 공지된 1종 이상의 공용매, 예를 들어 에탄올 (20 중량% 이하); 및/또는 1종 이상의 계면활성제, 예를 들어 올레산 또는 소르비탄 트리올레이트; 및/또는 1종 이상의 벌크화제, 예를 들어 락토스를 함유할 수 있다. 상기 조성물이 건조 분말 제제를 구성하는 경우, 이는 바람직하게는, 예를 들어 10 μm 이하의 입경을 갖는 화학식 II의 화합물을, 임의로 원하는 입도 분포를 갖는 희석제 또는 담체 (예를 들어, 락토스) 및 수분으로 인한 제품 성능 약화로부터의 보호를 돕는 화합물, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트와 함께 함유한다. 상기 조성물이 연무형 (nebulized) 제제를 구성하는 경우, 이는 바람직하게는, 예를 들어 물, 공용매 (예를 들어, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜) 및 안정화제 (계면활성제일 수 있음)를 함유하는 비히탈 중에 용해되거나 현탁된 화학식 I의 화합물을 함유한다.

<64> 본 발명은 (A) 흡입가능한 형태 (예를 들어, 에어로졸 또는 여타 분무형 조성물 또는 흡입가능한 미립자 형태, 예를 들어 마이크로화된 형태)의 화학식 I의 화합물; (B) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 흡입가능한 의약; (C) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 흡입 장치와 함께 포함하는 의약품; 및 (D) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡입 장치를 포함한다.

<65> 물론, 본 발명을 실시하는 데 사용되는 화학식 I의 화합물의 투여량은, 예를 들어 치료할 특정 증상, 원하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입 투여에 적합한 1일 투여량은 0.005 내지 10 mg 정도이고, 경구 투여에 적합한 1일 용량은 0.05 내지 100 mg 정도이다.

실시예

<66> 하기 표 1에 제시된 화학식 I의 실시예는 본 발명을 예시한다.

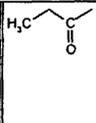
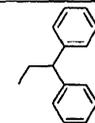
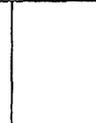
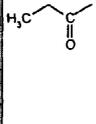
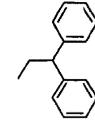
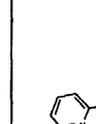
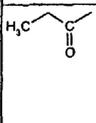
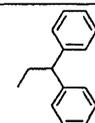
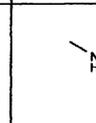
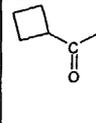
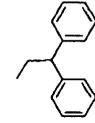
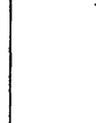
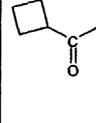
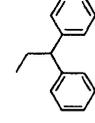
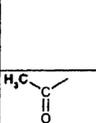
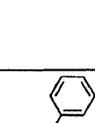
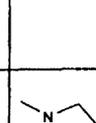


<67>

표 1

실시예	R ¹	R ²	R ³	MH+ 또는 MH+1/2
1				649.4
2				597.3

<68>

3				571.5
4				388.0
5				570.5
6				597.3
7				800.6
8				677.5

<69>

9				703.8
10				717.5
11				599.46
12				641.46
13				666.47
14				625.25
15				800.5

<70>

<71> 중간체 화합물의 제조

<72> 사용된 약어는 다음과 같다: CDI는 1,1'-카르보닐디이미다졸이고, DCM은 디클로로메탄이고, DIPEA는 디이소프로필에틸아민이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, DMF는 디메틸-포름아미드이고, DMSO는 디메틸설폭사이드이고, LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분광법이고, TEA는 트리에틸아민이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라히드로푸란이고, EtOH는 에탄올이고, IPA는 이소-프로필알콜이고, TLC는 박층 크로마토그래피이다.

<73> 중간체 A

<74> (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 트리플루오로아세테이트:

<75> A1: 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드:

<76> 무수 DCM (20 mL) 중 CDI (2.29 g, 14 mmol) 및 트리에틸아민 (3.8 mL, 27 mmol)을 포함하는 현탁액에 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 디히드로클로라이드 (국제 특허 출원 WO 01/94368에 기재된 절차에 의해 제조됨) (2.88 g, 13 mmol)를 5분에 걸쳐 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 4.5시간 동안 실온에서 교반하여 표제 화합물을 DCM 중의 0.43 M 용액으로서 얻었다.

<77> A2: (R)-1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-3-일-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트:

<78> 톨루엔/이소프로판올 (30 mL의 2:1 혼합물) 중 (R)-피롤리딘-3-일-카르복산 tert-부틸 에스테르 (1.2 g, 6.45 mmol)의 용액에 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (A1) (25 mL의 0.43 M 용액, 10.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일간 실온에서 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거

하였다. 이를 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0-100% 아세트니트릴 구배)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<79> MS (ES+) *m/e* 390.3 (MH⁺).

<80> A3: (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 트리플루오로아세테이트:

<81> DCM (10 mL) 중 (R)-1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피롤리딘-3-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (2.13 g, 4.24 mmol)의 용액을 TFA (4 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 용매를 제거하였다. 생성된 조질의 물질을 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0-100% 아세트니트릴 구배)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<82> **중간체 C**

<83> 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드:

<84> DCM (100 mL) 중 CDI (1.1 g, 6.77 mmol)의 교반 용액에 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 (WO 9965895, EP 21973) (1 g, 5.64 mmol, DCM 50 mL 중)을 30분에 걸쳐 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 15 분간 실온에서 교반하여 표제 화합물을 DCM 중의 10 mg/mL 용액으로서 얻었다. 이 화합물을 후속의 반응에서 용액 상태로 사용하였다. 이 용액은 이미다졸-우레아 중간체 C를 다양한 양의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸과 함께 포함한다. 이미다졸-우레아 중간체 및 이소시아네이트 중간체는 우레아로의 전구체로서 동등하게 적합하기 때문에, 상기 용액을 후속 단계에서 사용하였다.

<85> **중간체 J**

<86> N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드:

<87> J1: (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에놀:

<88> 2,6-디클로로퓨린 (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올 (10 g, 70.40 mmol), 트리 스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (3.20 g, 3.50 mmol) 및 중합체-지지된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol)을 오븐-건조된 플라스크 내의 아르곤 분위기 하에 놓았다. 무수 탈산소화 THF (80 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분간 서서히 교반하였다. 트리에틸아민 (20 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 1시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 25:1)에 의해 정제한 후에 표제 화합물이 얻어졌다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz):

8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 271 (MH⁺).

<89>

<90> J2: 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르:

<91> (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에놀 (9.5 g, 35.05 mmol)을 오븐-건조된 플라스크 내의 아르곤 분위기 하에 놓았다. 무수 THF (200 mL)를 첨가한 후에 무수 피리딘 (5.54 g, 70.1 mmol)을 첨가하였다. 온도가 40 °C를 넘지 않도록 에틸 클로로포르메이트 (15.21 g, 140.2 mmol)를 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)과 물 (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물 (150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 메탄올에서 결정화시킨 후에 표제 화합물이 얻어졌다.

¹H nmr

(CDCl₃, 400 MHz): 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 343 (MH⁺).

<92>

<93> J3: 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민:

<94> 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (2.5 g, 7.29 mmol), 디-t-부틸 이미노디카르복실레이트 (1.74 g, 8.02 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.33 g, 0.36 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.29 g, 1.09 mmol)을 오븐-건조된 플라스크 내의 아르곤 분위기 하에 놓았다. 무수 탈산소화 THF (30 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 에틸 아세테이트/이소헥산 4:1)에 의해 정제한 후에 표제 화합물이 얻어졌다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz): 8.70(s,

1H), 6.20(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.40(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(m, 1H),

1.55(s, 18H), MS (ES+) m/e 470 (MH⁺).

<95>

<96> J4: (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올:

<97>

디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민으로부터 출발하여, (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-2-클로로-퓨린-9-일)-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 ZA의 제조시의 중간체)의 제조에 이용된 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz): 8.35(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 1H), 3.85(m,

1H), 3.75(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) m/e

504 (MH⁺).

<98>

<99> J5: (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트:

<100> DCM (4 mL) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (0.550 g, 1.09 mmol)의 용액을 TFA (2 mL)로 처리하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 얻은 표제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

MS (ES+) m/e 304 (MH⁺).

<102> J6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드:

<103> THF (10 mL) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (0.304 g, 1.00 mmol)의 용액을 DIPEA (0.387 g, 3.00 mmol)로 처리한 후에 프로피오닐 클로라이드 (0.093 g, 1.00 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (Isolute, 상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제한 후에 표제 화합물이 얻어졌다.

MS (ES+) m/e 360 (MH⁺).

<105> J7: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드

<106> 아르곤 분위기 하에 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (160 mg, 0.44 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필아민 (69 mg, 0.53 mmol)을 첨가한 후에 2,2-디페닐에틸아민 (96 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 2시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제한 후에 표제 화합물이 얻어졌다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz):

8.00(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 3H),

3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 521

(MH⁺).

<108> 또한, 중간체 J의 최종 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 제조될 수 있다.

<109> JJ1: {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민:

<110> 아르곤 분위기 하에 (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (13.0g, 27.66 mmol)을 THF (250 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필아민 (4.28 g, 33.19 mmol)을 첨가한 후에

2,2-디페닐에틸아민 (6.0 g, 30.43 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 18시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (250 mL)과 0.1 M HCl (250 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 얻었다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 6.00(m, 1H), 5.70(m, 2H), 5.60(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.40(s, 18H), MS (ES+) m/e 631 (MH⁺).

JJ2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올:

THF (60 mL) 중 {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민 (2.9 g, 4.6 mmol)의 용액을 4-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (1.1 g, 9.3 mmol) 및 오스뮴 테트록사이드 (물 중의 4% 용액) (6 mL)로 처리하고, 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 [메탄올:디클로로메탄 (0:100 부피비)으로부터 메탄올:디클로로메탄 (4:96 부피비)으로 점차적으로 변화하는 구배 시스템으로 용리시킴]에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

LCMS (전자분무): m/z [MH⁺] 665.34

JJ3: (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트:

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (10.3 g, 15.50 mmol)을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시켰다. TFA (25 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 얻었다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.90(s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 4.65(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.50(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.15(m, 1H), MS (ES+) m/e 465 (MH⁺).

JJ4: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드:

(1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (9.50 g, 16.42 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (6.36 g, 49.27 mmol)을 무수 THF (150 mL)가 담긴 플라스크에 넣었다. 프로피오닐 클로라이드 (1.52 g, 16.42 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다 (LCMS 분석에 따름). 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (250 mL)과 물 (250 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 고체를 1,2-디클로로에탄에서 재결정화시켜 표제 화합물을 얻었다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 3H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20(t, 3H), MS (ES+) m/e 521 (MH⁺).

중간체 K

시클로부탄카복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드:

무수 THF (1 mL) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드록시클로라이드 (100 mg, 0.2 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.17 mL, 1 mmol) 및 시클로부탄카복실산 클로라이드 (0.023 mL, 0.2 mmol)로 처리하고, 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 [아세트ونی트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (0:100

부피비)로부터 아세트니트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (100:0 부피비)로 점차적으로 변화하는 구배 시스템으로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (51 mg)을 얻었다.

LCMS (전자분무): *m/z*

[MH]⁺ 547.26. ¹H nmr (MeOD, 400 MHz): 8.00(s, 1H), 7.40-7.25(m, 8H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.90(m, 1H).

<124>

<125>

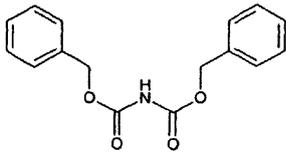
중간체 L

<126>

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 벤질 에스테르:

<127>

L1: 중간체 L1의 제조:



<128>

<129>

THF (100 mL) 중 벤질 카르바메이트 (4.0 g, 27 mmol)의 냉각된 (0 °C) 용액에 요오드화칼륨 (3.2 g의 35 % w/w 분산액 (오일 중), 28 mmol)을 아르곤의 불활성 분위기 하에 10분에 걸쳐 나누어 처리하였다. 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온한 후, 벤질 클로로포르메이트 (5.0 g, 29 mmol)를 첨가하였다. 이를 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 생성된 혼합물을 EtOAc와 2 M HCl 사이에 분배시켰다. 유기성 부분을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축하였다. 생성된 오일을 실리카 상에서 크로마토그래피 (1:3 EtOAc/이소-헥산으로 용리시킴)에 의해 정제하여 얻은 생성물을 DCM/이소-헥산에서 재결정화시켜 표제 생성물을 얻었다.

<130>

L2: 중간체 L2의 제조:

<131>

THF (20 mL) 중 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (J2) (2.0 g, 5.83 mmol), 중간체 L1 (2.2 g, 7.58 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (229 mg, 0.9 mmol)을 포함하는 용액을 30분간 실온에서 교반하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (238 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조질의 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (0→1 % MeOH 구배로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<132>

L3: 중간체 L3의 제조:

<133>

2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일)-(2,2-디페닐-에틸)-아민 (JJ1)의 경우와 유사한 방식으로 이 화합물을 제조하되, (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 J4)을 중간체 L2로 대체하였다.

<134>

L4: 중간체 L4의 제조:

<135>

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (JJ2)의 경우와 유사한 방식으로 이 화합물을 제조하되, {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일)-(2,2-디페닐-에틸)-아민을 중간체 L3으로 대체하였다.

<136>

L5: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-벤질옥시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르:

<137>

아세트니트릴 (2 mL) 중 중간체 L4 (1.03 g, 1.4 mmol) 및 (3R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (1.03 g, 5.5 mmol)의 현탁액을 요오드화나트륨 (약 2 mg)으로 처리한 후, 퍼스널 케미스트리 엠리스 (Personal Chemistry Emrys, 상표명) 옵티마이저 마이크로웨이브 반응기 내에서 마이크로웨이브 조사에 의해 가열하였다 (160 °C). 1시간 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조질의 잔류물을 DCM과 0.2 M HCl 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 부분을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다.

- <138> MS (ES+) *m/e* 745 (MH⁺).
- <139> LG: {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 벤질 에스테르:
- <140> MeOH (3 mL) 중 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-벤질옥시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 L5) (1.24 g, 1.7 mmol)의 용액을 디옥산 중의 4 M HCl (5 mL)로 처리하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% HCl)에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, MeCN을 진공 하에 제거하였다. 남은 수성 부분을 포화 중탄산나트륨 용액에 의해 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 물질을 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축하여 표제 생성물을 얻었다.
- <141> MS (ES+) *m/e* 649 (MH⁺).
- <142> 중간체 V
- <143> 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민:
- <144> 2-이소프로필-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-이미다조[1,5-c]피리미딘-2-음 요오다이드로부터 출발하여, 문헌 [Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363]의 절차에 의해 이 화합물을 제조하였다.
- ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.40(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(d, 6H).
- <145> 실시예의 제조
- <146> 실시예 1
- <148> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-메탄술폰닐아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드:
- <149> 단계 1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트:
- <150> DMSO (8 mL) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J) (2.5 g, 4.80 mmol) 및 (3R)-(+)-(3-Boc-아미노)피롤리딘 (2.5 g, 13.6 mmol)을 포함하는 반응 혼합물을 밤새 100 °C에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% MeOH (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다.
- <151> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드:
- <152> {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (3.22 g, 4.80 mmol)를 MeOH 중의 1.25 M HCl (60 mL, 75 mmol)에 용해시키고, 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조질의 생성물을 최소 부피의 EtOH/포화 탄산나트륨 용액에 용해시키고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% MeOH (물 중))에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다.
- <153> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-메탄술폰닐아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드:
- <154> DCM (1 mL) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (0.03 g, 0.04 mmol)를 포함하는 용액을 TEA (0.012 mL, 0.088 mmol)로 처리한 후에 메탄 술폰닐 클로라이드 (0.03 mL, 0.04 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 방치한 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다.

<155> 실시예 2

<156> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트:

<157> 단계 1: 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트:

<158> NMP/MeCN (0.5 mL의 1:1 혼합물) 중 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K) (80 mg, 0.15 mmol)를 포함하는 용액을 (R)-1-베닐-3-아미노피롤리딘 (129 mg, 0.73 mmol)으로 처리한 후에 요오드화나트륨 (22 mg, 0.15 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 퍼스널 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로웨이브 반응기 내에서 마이크로웨이브 조사에 의해 가열하였다 (200 °C, 135분). 용매를 진공 하에 제거하고, C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴:물:TFA (0.1%) (0→100% 아세토니트릴 구배)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<159> 단계 2: 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트:

<160> EtOH (2 mL) 중 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (52 mg, 0.06 mmol)의 용액을 팔라듐 히드록시드 (탄소상 20%) (47 mg, 90 mol%)로 처리한 후에 암모늄 포르메이트 (20 mg, 0.32 mmol)로 처리하고, 4시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴:물:TFA (0.1%) (0→100% 아세토니트릴)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<161> 실시예 3

<162> N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트:

<163> 실시예 2와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하되, 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K)를 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 (중간체 J)로 대체하였다.

<164> 실시예 4

<165> (R)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 트리플루오로아세테이트:

<166> 이소-프로판올 (5 mL) 중 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 3) (0.693 g, 1.01 mmol)를 포함하는 용액에 TEA (0.282 mL, 2.02 mmol)를 첨가한 후에 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 C) (30 mL, DCM 중의 10 mg/mL 용액, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조질의 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다.

<167> 실시예 5

<168> N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-시클로펜틸아미노-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트:

<169> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 2의 단계 1)의 경우와 유사한 방식으로 이 화합물을 제조하되, 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K)를 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 (중간체 J)로 대체하고, (R)-1-베닐-3-아미노

피롤리딘을 시클로펜틸아민으로 대체하였다.

<170> **실시예 6**

<171> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 히드로클로라이드:

<172> 단계 1: (S)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트:

<173> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K) (120 mg, 0.22 mmol), (S)-3-아미노-1N-Boc-피롤리딘 (408 mg, 2.2 mmol), 요오드화나트륨 (33 mg, 0.22 mmol) 및 NMP/MeCN (0.5 mL의 1:1 혼합물)을 포함하는 반응 혼합물을 퍼스널 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로웨이브 반응기 내에서 마이크로웨이브 조사에 의해 가열하였다 (160 °C, 195분). 이를 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴:물:TFA (0.1%)) (0→100% 아세토니트릴 구배)로 용리시킴에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<174> 단계 2: 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 히드로클로라이드:

<175> (S)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (55 mg, 0.07 mmol)를 MeOH 중의 1.25 M HCl (1 mL)에 용해시키고, 실온에서 2일간 방치하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 얻었다.

<176> **실시예 7**

<177> (S)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-아미드 트리플루오로아세테이트:

<178> IPA (0.5 mL) 중의 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-피롤리딘-3-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 히드로클로라이드 (실시예 27) (20 mg, 0.03 mmol) 및 TEA (9 µL, 0.06 mmol)를 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-아미드 (중간체 C) (1.41 mL, DCM 중의 10 mg/mL 용액)로 처리하고 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<179> **실시예 8**

<180> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 히드로클로라이드:

<181> 단계 1: (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복실산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트:

<182> THF (2 mL) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복실산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.1 g, 0.15 mmol), 피리딘-3-이소시아네이트 (0.02 g, 0.17 mmol) 및 TEA (0.017 g, 0.17 mmol)를 포함하는 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, MeCN을 진공 하에 제거하였다. 남은 수성 부분을 포화 중탄산나트륨 용액에 의해 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 물질을 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 하에 농축하여 표제 생성물을 얻었다.

<183> **MS (ES+) m/e 769 (MH⁺).**

<184> 단계 2: 1-[(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-3-일-우레아:

<185> 에탄올 (1 mL) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트 (35 mg, 46 μmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐 (10 mg)을 아르곤의 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 수소의 활성 분위기 하에 놓은 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 촉매를 에탄올로 세척하였다. 유기성 부분을 합하고, 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

<186> MS (ES+) m/e 635 (MH⁺).

<187> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 히드로클로라이드:

<188> THF (0.5 mL) 및 NMP (0.1 mL) 중 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-3-일-우레아 (11 mg, 17 μmol) 및 DIPEA (7 mg, 54 mmol)의 용액을 THF (0.15 mL) 중의 아세트 클로라이드 (1.5 mg, 19 μmol)로 처리하였다. 이를 30분간 실온에서 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조질의 생성물을 MeOH에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 방치하였다. 반응 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (아이솔루트 (상표명) C18, 0-100% 아세토니트릴 (물 중) - 0.1% HCl)에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다.

<189> MS (ES+) m/e 678 (MH⁺).

<190> 실시예 9 및 10

<191> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 히드로클로라이드 (실시예 8)의 경우와 유사한 방식으로 다음 화합물들을 제조하되, 아세트 클로라이드를 적절한 산 클로라이드로 대체하였다.

<192> 시클로프로판카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 (실시예 9); 및

<193> 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 (실시예 10).

<194> 실시예 11

<195> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드:

<196> 단계 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드:

<197> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (JJ4)의 경우와 유사한 방식으로 이 화합물을 제조하되, 프로피오닐 클로라이드를 트리메틸아세트 클로라이드로 대체하였다.

<198> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드:

<199> NMP/MeCN (0.5 mL의 1:1 혼합물) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액을 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 퍼스널 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로웨이브 반응기 내에서 마이크로웨이브 조사에 의해 가열하였다 (200 °C, 30분). 용매를 진공 하에 제거하고, 이를 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피 (아세토니트릴:물:TFA (0.1%) (0→100% 아세토니트릴 구배)로 용리시킴)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<200> 실시예 12 내지 14

<201> 실시예 11과 유사한 방식으로 다음 화합물들을 제조하되, (R)-피롤리딘-3-일아민을 적절한 아민으로 대체하였다.

<202> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시

-시클로헥틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 12);

<203> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-2,2-디메틸-프로피온아미드 (실시예 13);

<204> 시클로프로판카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸}-아미드 (실시예 14).

<205> 실시예 15

<206> (R)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 트리플루오로아세테이트:

<207> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 2의 단계 1)의 경우와 유사한 방식으로 이 화합물을 제조하되, (R)-1-벤질-3-아미노피롤리딘을 (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 A)로 대체하였다.