



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0110923
(43) 공개일자 2008년12월19일

- (51) Int. Cl.
C07D 473/16 (2006.01) A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7028380
(22) 출원일자 2008년11월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/003436
국제출원일자 2007년04월19일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/121921
국제공개일자 2007년11월01일
- (30) 우선권주장
0607953.7 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

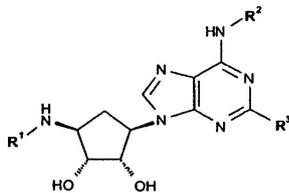
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 아데노신 A 2 A 수용체 효능제로서 사용하기 위한 퓨린 유도체

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염, 및 그의 제법 및 제약으로서의 용도가 개시된다.

<화학식 I>



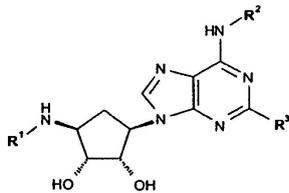
식 중, R¹, R² 및 R³은 본원에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

당성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 염증성 장 증후군, 상처 치유, 당뇨병성 신장병증, 이식 조직에서의 염증 감소, 병원성 유기체에 의해 유발된 염증성 질환, 심혈관 상태로 이루어진 군으로부터 선택되는 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 의해 매개되는 상태 치료용 의약 제조, 관상동맥 협착의 중증도 평가, 방사성 조영제와 함께 관상동맥 활성의 조영, 혈관성형술을 동반하는 보조 요법, 기관 허혈 및 재관류 손상의 치료를 위한 프로테아제 억제제와의 조합, 기관지 상피 세포에서의 상처 치유, 혈소판 응집의 치료를 위한 인테그린 길항제와의 조합, 기관지확장증의 치료를 위한, 및 수면촉진제, 탈수조성 질환 치료제 및 신경보호제로서의 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 용도.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 수소, C₁-C₈-알킬카르보닐, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐, -SO₂-C₁-C₈-알킬, C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐, 또는 R⁴로 임의 치환된 -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이고;

R²는 수소, 또는 C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이고;

R³은 수소, 할로, C₂-C₈-알케닐 또는 C₂-C₈-알키닐이거나, 또는

R³은 아미노로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R³은 히드록시, C₆-C₁₀-아릴 또는 R⁵로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노이거나, 또는

R³은 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶이거나, 또는

R³은 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶이거나, 또는

R³은 아미노, C₁-C₈-알킬아미노, 디(C₁-C₈-알킬)아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐 또는 C₃-C₈-시클로알킬아미노-카르보닐이고;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환되고;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 아미

노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹이 C₁-C₈-알킬카르보닐, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐, -SO₂-C₁-C₈-알킬, C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐, 또는 R⁴로 임의 치환된 -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이고;

R²가 수소, 또는 C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이고;

R³이 할로 또는 C₂-C₈-알킬닐이거나, 또는

R³이 아미노로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R³이 히드록시, C₆-C₁₀-아릴 또는 R⁵로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노이거나, 또는

R³이 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶이거나, 또는

R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶이거나, 또는

R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐이고;

R⁴, R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 C₁-C₈-알킬로 임의 치환되고;

R⁷ 및 R⁸이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 할로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬-술폰닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물의 용도.

청구항 3

제1항에 있어서,

R¹이 C₁-C₄-알킬카르보닐, C₃-C₅-시클로알킬카르보닐, -SO₂-C₁-C₄-알킬, C₇-C₁₀-아르알킬카르보닐, 또는 1개의 위치에서 R⁴로 임의 치환된 -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₄-알킬이고;

R²가 수소, 비치환된 C₁-C₆-알킬, 또는 1개의 위치에서 C₆-C₁₀-아릴로 치환된 C₁-C₅-알킬이고;

R³이 할로 또는 C₂-C₆-알킬닐이거나, 또는

R³이 1개의 위치에서 아미노로 임의 치환된 C₃-C₆-시클로알킬로 1개의 위치에서 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R³이 1개 또는 2개의 위치에서 히드록시, 페닐 또는 R⁵로 치환된 C₁-C₄-알킬아미노이거나, 또는

R³이 1개의 위치에서 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶이거나, 또는

R³이 1개의 위치에서 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶이거나, 또는

R^3 이 1개의 위치에서 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노카르보닐이고;

R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 1개의 위치에서 C_1-C_4 -알킬로 임의 치환되고;

R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 1개 또는 2개의 위치에서 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알킬술포닐 또는 5 또는 6원 N-헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물의 용도.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 이 수소, C_1-C_8 -알킬카르보닐, C_3-C_8 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1-C_8$ -알킬, C_7-C_{14} -아르알킬카르보닐, 또는 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -알킬이고;

R^2 가 수소, 또는 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;

R^3 이 수소, 할로, C_2-C_8 -알케닐 또는 C_2-C_8 -알키닐이거나, 또는

R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R^3 이 히드록시, C_6-C_{10} -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노이거나, 또는

R^3 이 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는

R^3 이 아미노, C_1-C_8 -알킬아미노, 디(C_1-C_8 -알킬)아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노카르보닐 또는 C_3-C_8 -시클로알킬아미노-카르보닐이고;

R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;

R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물의 용도.

청구항 5

제4항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_8 -알킬카르보닐, C_3-C_8 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1-C_8$ -알킬, C_7-C_{14} -아르알킬카르보닐, 또는 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -알킬이고;

R^2 가 수소, 또는 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;

R^3 이 할로 또는 C_2-C_8 -알키닐이거나, 또는

R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R^3 이 히드록시, C_6-C_{10} -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노이거나, 또는

R^3 이 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는

R^3 이 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노카르보닐이고;

R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;

R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물의 용도.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_4 -알킬카르보닐, C_3-C_6 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1-C_4$ -알킬, C_7-C_{10} 아르알킬카르보닐, 또는 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -알킬이고;

R^2 가 수소, 또는 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_6 -알킬이고;

R^3 이 할로 또는 C_2-C_5 -알킬닐이거나, 또는

R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R^3 이 히드록시, C_6-C_8 -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노이거나, 또는

R^3 이 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는

R^3 이 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노카르보닐이고;

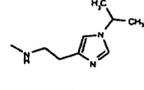
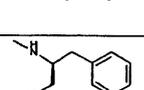
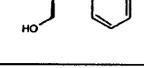
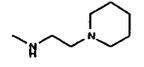
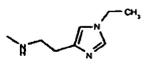
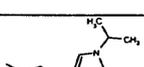
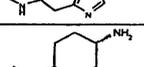
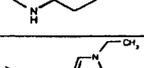
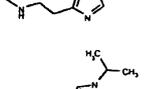
R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;

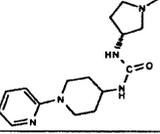
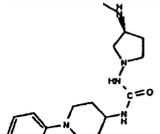
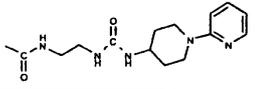
R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물의 용도.

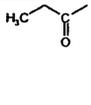
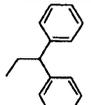
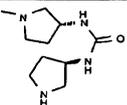
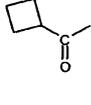
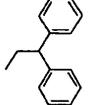
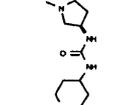
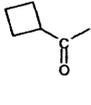
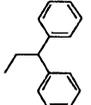
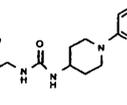
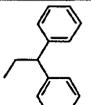
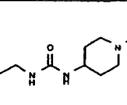
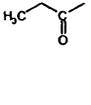
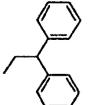
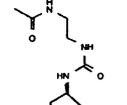
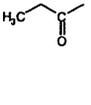
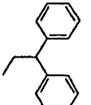
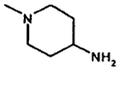
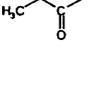
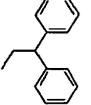
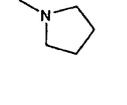
청구항 7

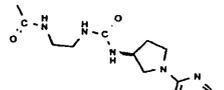
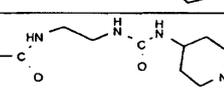
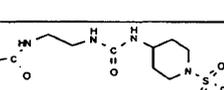
제1항에 있어서, R¹, R² 및 R³이 하기 표에 나타낸 바와 같은 화학식 I의 화합물의 용도.

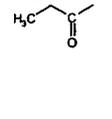
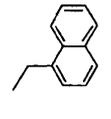
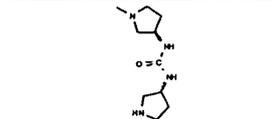
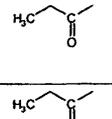
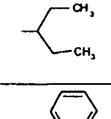
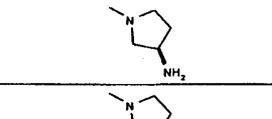
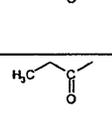
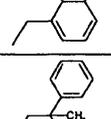
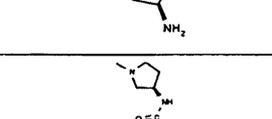
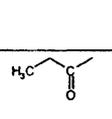
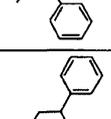
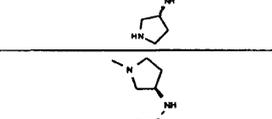
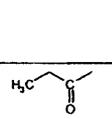
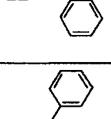
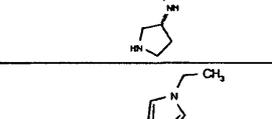
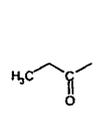
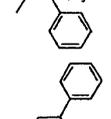
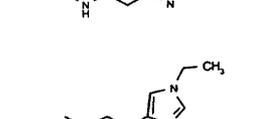
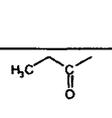
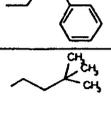
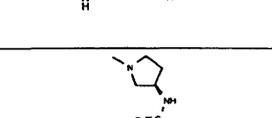
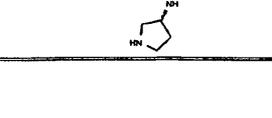
R ¹	R ²	R ³
	-H	-Cl
	-H	
	-H	
		-Cl

		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		$\text{---C}\equiv\text{C---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
		
		
		
		
		
		
	-H	
		

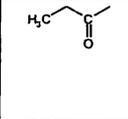
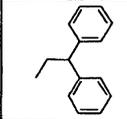
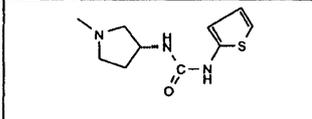
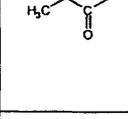
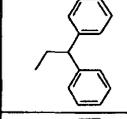
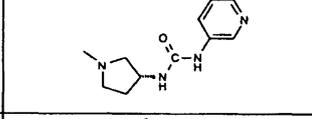
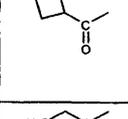
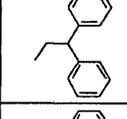
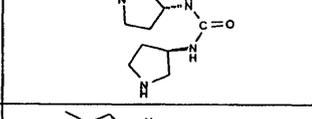
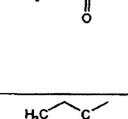
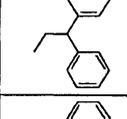
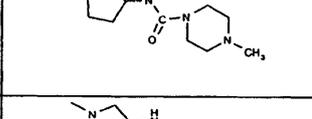
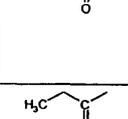
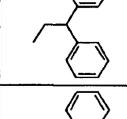
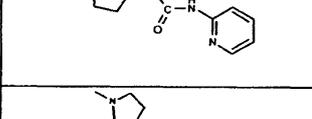
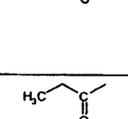
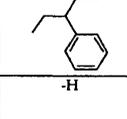
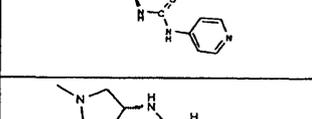
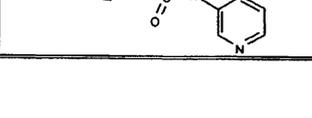
		
		
		
		
		
		
		
		
		

R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		
		
		
		

		
		
		
		
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		-Cl
		

R ¹	R ²	R ³
	-H	

명세서

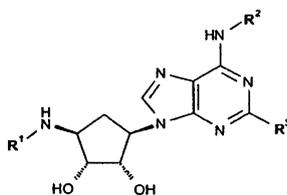
기술분야

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

발명의 상세한 설명

<2> 한 측면에서, 본 발명은, 남성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 염증성 장 증후군, 상처 치유, 당뇨병성 신장병 증, 이식 조직에서의 염증 감소, 병원성 유기체에 의해 유발된 염증성 질환, 심혈관 상태로 이루어진 군으로부터 선택되는 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 의해 매개되는 상태 치료용 의약 제조, 관상동맥 협착의 중증도 평가, 방사성 조영제와 함께 관상동맥 활성의 조영, 혈관성형술을 동반하는 보조 요법, 기관 허혈 및 재관류 손상의 치료를 위한 프로테아제 억제제와의 조합, 기관지 상피 세포에서의 상처 치유, 및 혈소판 응집의 치료를 위한 인테그린 길항제와의 조합을 위한 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

화학식 I



<3>

<4> 식 중,

<5> R¹은 수소, C₁-C₈-알킬카르보닐, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐, -SO₂-C₁-C₈-알킬, C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐, 또는 R⁴로 임의 치환된 -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이고;

- <6> R^2 는 수소, 또는 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;
- <7> R^3 은 수소, 할로, C_2-C_8 -알케닐 또는 C_2-C_8 -알키닐이거나, 또는
- <8> R^3 은 아미노로 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <9> R^3 은 히드록시, C_6-C_{10} -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노이거나, 또는
- <10> R^3 은 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는
- <11> R^3 은 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 $-NH-R^6$ 이거나, 또는
- <12> R^3 은 아미노, C_1-C_8 -알킬아미노, 디(C_1-C_8 -알킬)아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노카르보닐 또는 C_3-C_8 -시클로알킬아미노-카르보닐이고;
- <13> R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬술포닐, 아미노카르보닐, C_1-C_8 -알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시로 임의 치환되고;
- <14> R^7 및 R^8 은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬술포닐, 아미노카르보닐, C_1-C_8 -알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환되고, 상기 고리는 또한 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬술포닐, 아미노카르보닐, C_1-C_8 -알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시로 임의 치환된다.
- <15> 본원에서 사용된 용어는 하기의 의미를 갖는다.
- <16> "임의 치환된"은, 언급된 기가 하나 이상의 위치, 바람직하게는 1개 또는 2개의 위치에서 하기에 열거된 라디칼 중 어느 하나 또는 임의의 조합으로 치환될 수 있음을 의미한다.
- <17> 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다. 바람직하게는, 할로는 염소이다. R^3 이 할로인 경우, 바람직하게는 클로로이다. R^3 이 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 치환된 R^6 이고, R^7 이 할로로 치환된, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리인 경우, 상기 헤테로시클릭 고리는 2개의 위치에서 클로로로 치환된다.
- <18> 본원에서 사용된 " C_1-C_8 -알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C_1-C_8 -알킬은 C_1-C_6 -알킬이다. R^2 가 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬인 경우, R^2 는 바람직하게는 비치환된 C_1-C_6 -알킬, 특히 펜틸 또는 헥실, 보다 특히 $-CH(C_2H_5)_2$ 또는 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 이거나, 또는 R^2 는 C_6-C_{10} -아릴로 치환된 C_1-C_5 -알킬, 특히 1개의 위치에서 나프틸로 치환되거나 2개의 위치에서 페닐로 치환된 C_2-C_5 -알킬 (보다 특히 펜틸)이다.
- <19> 본원에서 사용된 " C_2-C_8 -알케닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄를 나타낸다. 바람직하게는, C_2-C_8 -알케닐은 C_2-C_4 -알케닐이다.
- <20> 본원에서 사용된 " C_2-C_8 -알키닐"은 2 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄를 나타낸다. 바람직하게는, C_2-C_8 -알키

닐은 C₂-C₆-알킬닐이다. R³이 C₂-C₈-알킬닐인 경우, C₂-C₆-알킬닐, 특히 헥시닐, 보다 특히 -C≡C-C₄H₉가 바람직하다.

- <21> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알콕시"는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알콕시를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알콕시는 C₁-C₄-알콕시이다.
- <22> 본원에서 사용된 "C₃-C₈-시클로알킬"은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 예를 들어 모노시클릭기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 (이들 중 임의의 것은 하나 이상의, 일반적으로 1개 또는 2개의 C₁-C₄-알킬기로 치환될 수 있음), 또는 바이시클릭기, 예컨대 바이시클로헵틸 또는 바이시클로옥틸을 나타낸다. 바람직하게는, C₃-C₈-시클로알킬은 C₃-C₆-시클로알킬이다. R³이 C₃-C₈-시클로알킬로 치환된 아미노인 경우, C₃-C₈-시클로알킬은 바람직하게는 C₃-C₆-시클로알킬, 보다 특히 시클로헥실이다.
- <23> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬아미노" 및 "디(C₁-C₈-알킬)아미노"는 각각 상기에서 정의된 1개 또는 2개의 C₁-C₈-알킬기 (동일하거나 상이할 수 있음)로 치환된 아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알킬아미노 및 디(C₁-C₈-알킬)아미노는 각각 C₁-C₄-알킬아미노 및 디(C₁-C₄-알킬)아미노이다. R³이 C₁-C₈-알킬아미노로 임의 치환된 경우, C₁-C₈-알킬아미노는 바람직하게는 C₁-C₄-알킬아미노, 특히 에틸아미노 또는 프로필아미노이다.
- <24> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬카르보닐" 및 "C₁-C₈-알콕시카르보닐"은 각각 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부착된 상기에서 정의된 C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알콕시를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알킬카르보닐 및 C₁-C₈-알콕시카르보닐은 각각 C₁-C₄-알킬카르보닐 및 C₁-C₄-알콕시카르보닐이다.
- <25> 본원에서 사용된 "C₃-C₈-시클로알킬카르보닐"은 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부착된 상기에서 정의된 C₃-C₈-시클로알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐은 C₃-C₅-시클로알킬카르보닐이다. R¹이 C₃-C₈-시클로알킬카르보닐인 경우, C₃-C₅-시클로알킬카르보닐, 특히 시클로프로필카르보닐 또는 시클로부틸카르보닐이 바람직하다.
- <26> 본원에서 사용된 "C₃-C₈-시클로알킬아미노"는 탄소 원자에 의해 아미노기의 질소 원자에 부착된 상기에서 정의된 C₃-C₈-시클로알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₃-C₈-시클로알킬아미노는 C₃-C₅-시클로알킬아미노이다.
- <27> 본원에서 사용된 "C₆-C₁₀-아릴"은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고, 예를 들어 페닐과 같은 모노시클릭기 또는 나프틸과 같은 바이시클릭기일 수 있는 1가 카르보시클릭 방향족기를 나타낸다. 바람직하게는, C₆-C₁₀-아릴은 페닐 또는 나프틸이다. R²가 C₆-C₁₀-아릴로 치환된 C₁-C₈-알킬인 경우, C₆-C₁₀-아릴은 바람직하게는 페닐 또는 나프틸이다.
- <28> 본원에서 사용된 "C₇-C₁₄-아르알킬"은 상기에서 정의된 C₆-C₁₀-아릴로 치환된, 상기에서 정의된 알킬, 예를 들어 C₁-C₄-알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₇-C₁₄-아르알킬은 C₇-C₁₀-아르알킬, 예컨대 페닐-C₁-C₄-알킬, 특히 벤질이다.
- <29> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬아미노카르보닐" 및 "C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐"은 각각 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부착된 상기에서 정의된 C₁-C₈-알킬아미노 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알킬아미노카르보닐 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐은 각각 C₁-C₄-알킬아미노카르보닐 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐이다. R³이 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐인 경우, C₁-C₃-알킬아미노카르보닐, 특히 프로필아미노카르보닐이 바람직하다.
- <30> 본원에서 사용된 "C₆-C₁₀-아릴카르보닐" 및 "C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐"은 각각 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부

착된 상기에서 정의된 C₆-C₁₀-아릴 및 C₇-C₁₄-아르알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₆-C₁₀-아릴카르보닐 및 C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐은 각각 C₆-C₈-아릴카르보닐 및 C₇-C₁₀-아르알킬카르보닐이다. R¹이 C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐인 경우, C₇-C₁₀-아르알킬카르보닐, 특히 벤질카르보닐, 즉, 페닐아세트아미도가 바람직하다.

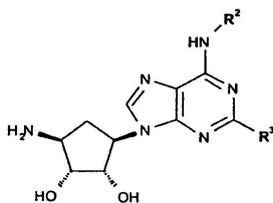
- <31> 본원에서 사용된 "질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리"는, 예를 들어 푸란, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 이소트리아졸, 테트라졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 옥사졸, 이속사졸, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 트리아진, 옥사진 또는 티아졸일 수 있다. 바람직한 헤테로시클릭 고리로는 피페라진, 피롤리딘, 모르폴리노, 이미다졸, 이소트리아졸, 피라졸, 테트라졸, 티아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸 및 아제티딘을 들 수 있다. 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나, 하나 이상의 위치, 바람직하게는 1개 또는 2개의 위치에서 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 또는 하나 이상의 위치, 바람직하게는 1개 또는 2개의 위치에서 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 치환될 수 있다. 특히 바람직한 치환기로는 메틸, 에틸, d 프로필 및 아미노를 들 수 있다. R³이 R⁵로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노인 경우, R⁵는 바람직하게는 비치환된 이미다졸릴, 비치환된 피페리디닐, 또는 1개의 위치에서 C₁-C₃-알킬로 치환된 이미다졸릴이다. R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶인 경우, R⁶은 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐이고, 이와 관련하여 R⁷은 바람직하게는 비치환된 티오펜일, 비치환된 피리디닐, 비치환된 피롤리디닐, 클로로로 이치환된 피리디닐, 1개의 위치에서 메틸로 치환된 피페라지닐, 1개의 위치에서 피리디닐로 치환된 피페리디닐, 또는 1개의 위치에서 피리디닐로 치환된 피페리디닐이다. R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶인 경우, R⁶은 바람직하게는 비치환된 피롤리디닐이거나, 또는 R⁶은 1개의 위치에서 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 치환된 피롤리디닐이고, 여기서 R⁷은 비치환된 피리디닐이다. R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐인 경우, R⁸은 바람직하게는 비치환된 피페리디닐, 1개의 위치에서 메틸술포닐로 치환된 피페리디닐, 1개의 위치에서 피리디닐로 치환된 피페리디닐, 또는 1개의 위치에서 피리디닐로 치환된 피롤리디닐이다.
- <32> 본 명세서 전반에 걸쳐 및 하기 특허청구의 범위에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한 "포함하다"라는 단어 또는 "포함하는"과 같은 변화형은 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하지만, 임의의 그밖의 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- <33> 유리 형태 또는 염 형태의 바람직한 화학식 I의 화합물로는
- <34> R¹이 C₁-C₈-알킬카르보닐, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐, -SO₂-C₁-C₈-알킬, C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐, 또는 R⁴로 임의 치환된 -C(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이고;
- <35> R²가 수소, 또는 C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이고;
- <36> R³이 할로 또는 C₂-C₈-알킬닐이거나, 또는
- <37> R³이 아미노로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <38> R³이 히드록시, C₆-C₁₀-아릴 또는 R⁵로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노이거나, 또는
- <39> R³이 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶이거나, 또는
- <40> R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶이거나, 또는
- <41> R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐이고;

- <42> R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 C_1-C_8 -알킬로 임의 치환되고;
- <43> R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 할로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬-술포닐, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물을 들 수 있다.
- <44> 유리 형태 또는 염 형태의 특히 바람직한 화학식 I의 화합물로는
- <45> R^1 이 C_1-C_4 -알킬카르보닐, C_3-C_5 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1-C_4$ -알킬, C_7-C_{10} -아르알킬카르보닐, 또는 1개의 위치에서 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_4$ -알킬이고;
- <46> R^2 가 수소, 비치환된 C_1-C_6 -알킬, 또는 1개의 위치에서 C_6-C_{10} -아릴로 치환된 C_1-C_5 -알킬이고;
- <47> R^3 이 할로 또는 C_2-C_6 -알킬닐이거나, 또는
- <48> R^3 이 1개의 위치에서 아미노로 임의 치환된 C_3-C_6 -시클로알킬로 1개의 위치에서 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <49> R^3 이 1개 또는 2개의 위치에서 히드록시, 페닐 또는 R^5 로 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노이거나, 또는
- <50> R^3 이 1개의 위치에서 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는
- <51> R^3 이 1개의 위치에서 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 $-NH-R^6$ 이거나, 또는
- <52> R^3 이 1개의 위치에서 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 치환된 C_1-C_4 -알킬아미노카르보닐이고;
- <53> R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 1개의 위치에서 C_1-C_4 -알킬로 임의 치환되고;
- <54> R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 1개 또는 2개의 위치에서 할로, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알킬술포닐 또는 5 또는 6원 N-헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물을 들 수 있다.
- <55> 제2 측면에서, 본 발명은
- <56> R^1 이 수소, C_1-C_8 -알킬카르보닐, C_3-C_8 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1-C_8$ -알킬, C_7-C_{14} -아르알킬카르보닐, 또는 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -알킬이고;
- <57> R^2 가 수소, 또는 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;
- <58> R^3 이 수소, 할로, C_2-C_8 -알케닐 또는 C_2-C_8 -알킬닐이거나, 또는
- <59> R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3-C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <60> R^3 이 히드록시, C_6-C_{10} -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노이거나, 또는
- <61> R^3 이 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는

- <62> R^3 이 아미노, C_1 - C_8 -알킬아미노, 디(C_1 - C_8 -알킬)아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1 - C_8 -알킬아미노카르보닐 또는 C_3 - C_8 -시클로알킬아미노카르보닐이고;
- <63> R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;
- <64> R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <65> 유리 형태 또는 염 형태의 바람직한 화학식 I의 화합물로는
- <66> R^1 이 C_1 - C_8 -알킬카르보닐, C_3 - C_8 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1$ - C_8 -알킬, C_7 - C_{14} -아르알킬카르보닐, 또는 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1$ - C_8 -알킬이고;
- <67> R^2 가 수소, 또는 C_6 - C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1 - C_8 -알킬이고;
- <68> R^3 이 할로 또는 C_2 - C_8 -알킬닐이거나, 또는
- <69> R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3 - C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <70> R^3 이 히드록시, C_6 - C_{10} -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1 - C_8 -알킬아미노이거나, 또는
- <71> R^3 이 아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 R^6 이거나, 또는
- <72> R^3 이 $-NH-C(=O)-NH-R^7$ 로 임의 치환된 $-NH-R^6$ 이거나, 또는
- <73> R^3 이 $-NH-C(=O)-NH-R^8$ 로 임의 치환된 C_1 - C_8 -알킬아미노카르보닐이고;
- <74> R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;
- <75> R^7 및 R^8 이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물을 들 수 있다.
- <76> 유리 형태 또는 염 형태의 특히 바람직한 화학식 I의 화합물로는
- <77> R^1 이 C_1 - C_4 -알킬카르보닐, C_3 - C_6 -시클로알킬카르보닐, $-SO_2-C_1$ - C_4 -알킬, C_7 - C_{10} 아르알킬카르보닐, 또는 1개의 위치에서 R^4 로 임의 치환된 $-C(=O)-C(=O)-NH-C_1$ - C_4 -알킬이고;
- <78> R^2 가 수소, 또는 C_6 - C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1 - C_6 -알킬이고;
- <79> R^3 이 할로 또는 C_2 - C_5 -알킬닐이거나, 또는
- <80> R^3 이 아미노로 임의 치환된 C_3 - C_8 -시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <81> R^3 이 히드록시, C_6 - C_8 -아릴 또는 R^5 로 임의 치환된 C_1 - C_4 -알킬아미노이거나, 또는

- <82> R³이 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶이거나, 또는
- <83> R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 -NH-R⁶이거나, 또는
- <84> R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 임의 치환된 C₁-C₄-알킬아미노카르보닐이고;
- <85> R⁴, R⁵ 및 R⁶이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고;
- <86> R⁷ 및 R⁸이 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환된 화합물을 들 수 있다.
- <87> 특히 바람직한 특정 화학식 I의 화합물은 하기 실시예에 기재되어 있는 화합물이다.
- <88> 화학식 I로 나타낸 화합물은 산 부가염, 특히 제약상 허용가능한 산 부가염을 형성할 수 있다. 화학식 Ia의 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가염으로는 무기산, 예를 들어 할로겐화수소산, 예컨대 불화수소산, 염화수소산, 브롬화수소산 또는 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산; 및 유기산, 예를 들어 지방족 모노카르복실산, 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산, 지방족 히드록시산, 예컨대 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산, 디카르복실산, 예컨대 말레산 또는 숙신산, 방향족 카르복실산, 예컨대 벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산, 파라-비페닐 벤조산 또는 트리페닐아세트산, 방향족 히드록시산, 예컨대 o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산, 신남산, 예컨대 3-(2-나프탈레닐)프로판산, 파라-메톡시 신남산 또는 파라-메틸 신남산, 및 술폰산, 예컨대 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산의 부가염을 들 수 있다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다.
- <89> 산성 기, 예를 들어 카르복실기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 염기, 특히 제약상 허용가능한 염기, 예컨대 당염기에 공지된 염기와 염을 형성할 수 있고; 적합한 이들 염으로는 금속 염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염, 또는 암모니아 또는 제약상 허용가능한 유기 아민 또는 헤테로시클릭 염기, 예컨대 에탄올아민, 벤질아민 또는 피리딘과의 염을 들 수 있다. 이러한 염은 공지된 염-형성 절차에 의해 화학식 Ia의 화합물로부터 제조될 수 있다.
- <90> 비대칭 탄소 원자가 존재하는 이들 화합물에서, 상기 화합물은 개별적인 광학 활성 이성질체 형태 또는 그의 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물로 존재한다. 본 발명은 개별적인 R 및 S 광학 활성 이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 모두 포함한다.
- <91> 또다른 측면에서, 본 발명은
- <92> (i) (A) 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 II의 화합물을 염기의 존재하에 하기 화학식 III 또는 화학식 IIIa의 화합물과 반응시키거나

화학식 II



- <93>
- <94> (식 중, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같음)

화학식 III

- <95> R¹-x*

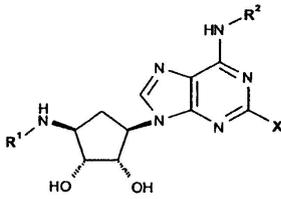
화학식 IIIa



<97> (식 중, R¹은 수소, C₁-C₈-알킬카르보닐, C₃-C₈-시클로알킬카르보닐 또는 C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐이고, X^a는 이탈기이고, K는 수소, C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알콕시임);

<98> (B) R³이 아미노로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 치환된 아미노이거나, 또는 R³이 히드록시, C₆-C₁₀-아릴 또는 R⁵로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노이거나, 또는 R³이 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷로 임의 치환된 R⁶인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 Va 또는 화학식 Vb의 화합물과 반응시키거나

화학식 IV



<99> (식 중, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로임)

화학식 Va



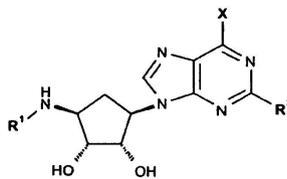
화학식 Vb



<103> (식 중, R^{3a}는 아미노로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬이거나, 또는 R^{3a}는 히드록시, C₆-C₁₀-아릴 또는 R⁵ (여기서, R⁵는 상기에서 정의된 바와 같음)로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이고, R^{3b} 및 R^{3c}는 함께, 하나 이상의 질소 원자를 함유하고 아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R⁷ (여기서, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같음)로 임의 치환된 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리를 형성함);

<104> (C) 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 VI의 화합물을 염기의 존재하에 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키거나

화학식 VI



<105> (식 중, R¹ 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로임)

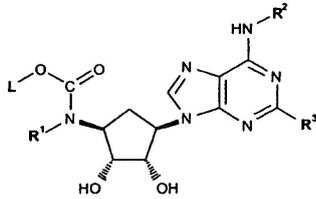
화학식 VII



<108> (식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같음);

<109> (D) 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 VIII의 화합물을 탈보호하거나

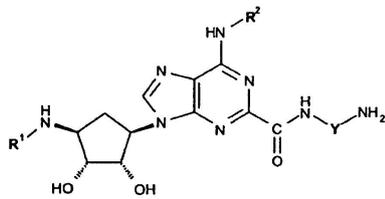
화학식 VIII



<110> (식 중, R¹, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고, L은 C₁-C₈-알킬임);

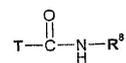
<112> (E) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸ (여기서, R⁸은 상기에서 정의된 바와 같음)로 치환된 C₁-C₈-알킬아미노-카르보닐 또는 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 IX의 화합물을 염기의 존재하에 하기 화학식 X 또는 화학식 XI의 화합물과 반응시키거나

화학식 IX



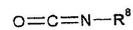
<113> (식 중, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같고, Y는 C₁-C₈-알킬 또는 C₃-C₈-시클로알킬임)

화학식 X



<115>

화학식 XI

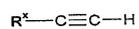


<116>

<117> (식 중, T는 C₆-C₁₀-아릴옥시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, R⁸은 상기에서 정의된 바와 같음);

<118> (F) R³이 C₂-C₈-알킬닐인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, R¹ 및 R²가 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물을 염기 및 촉매의 존재하에 하기 화학식 XII의 화합물과 반응시키거나

화학식 XII

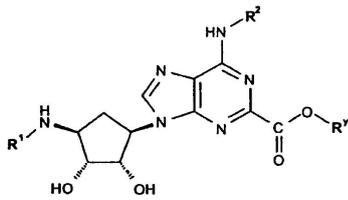


<119>

<120> (식 중, R^x는 C₁-C₈-알킬임);

<121> (G) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 XIIa의 화합물을 임의로 염기의 존재하에 하기 화학식 XIIb의 화합물과 반응시키거나

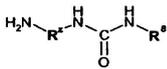
화학식 XIIa



<122>

<123> (식 중, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같고, R^y는 C₁-C₈-알킬임)

화학식 XIIb



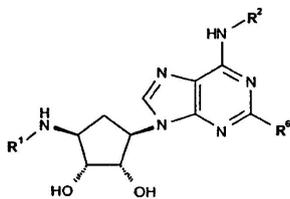
<124>

<125> (식 중, R⁷는 C₁-C₈-알킬이고, -NH-C(=O)-NH-R⁸은 상기에서 정의된 바와 같음);

<126> (H) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸ (여기서, R⁸은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 고리는 C₁-C₈-알킬술포닐로 치환됨)로 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁸ (여기서, R⁸은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리임)로 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐인 화학식 I의 화합물을 염기의 존재하에 술포닐화제와 반응시키거나;

<127> (I) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷ (여기서, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같음)로 치환된 R⁶인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 XIIc의 화합물을 하기 화학식 Xa 또는 화학식 XIa의 화합물과 반응시키거나

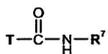
화학식 XIIc



<128>

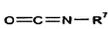
<129> (식 중, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같고, R⁶은 1개의 위치에서 아미노로 치환된, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리임)

화학식 Xa



<130>

화학식 XIa

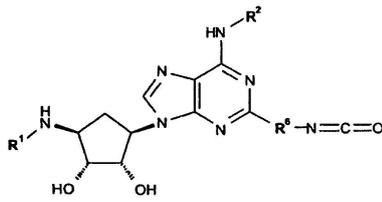


<131>

<132> (식 중, T는 C₆-C₁₀-아릴옥시 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, R⁸은 상기에서 정의된 바와 같음);

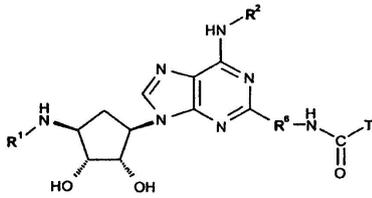
<133> (J) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷ (여기서, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같음)로 치환된 R⁶인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 하기 화학식 XIIId 또는 XIIe의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 하기 화학식 XIIIf의 화합물과 반응시키거나

화학식 XIId



<134>

화학식 XIIE



<135>

<136> (식 중, R¹, R² 및 R⁶은 상기에서 정의된 바와 같고, T는 C₆-C₁₀-아릴옥시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리임)

화학식 XIIf



<137>

<138> (식 중, R^{3d} 및 R^{3e}는 함께, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 N-헤테로시클릭 고리를 형성하고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술폰닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환됨);

<139> (K) R³이 -NH-C(=O)-NH-R⁷ (여기서, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같음)로 치환된 R⁶인 화학식 I의 화합물의 제조의 경우, 화학식 XIId 또는 XIIE (식 중, R¹, R² 및 R⁶은 상기에서 정의된 바와 같고, T는 C₆-C₁₀-아릴옥시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리임)의 화합물을 하기 화학식 XIIg의 화합물과 반응시키는 단계

화학식 XIIg



<140>

<141> (식 중, R⁷은 상기에서 정의된 바와 같음); 및

<142> (ii) 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 염 형태의 생성된 화학식 Ia의 화합물을 회수하는 단계

<143> 를 포함하는, 유리 형태 또는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<144> 공정 변형법 (A)는 아민을 산 할라이드, 산 무수물 또는 혼합 무수물, 예를 들어 카르복실산 및 탄산 무수물 (또는 이들의 아미드-형성 유도체, 예컨대 카르복실산) 또는 술폰일 할라이드, 예를 들어 메실 할라이드와 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 이탈기는 임의의 적합한 이탈기, 예를 들어 할로, -SO₂-C₁-C₈-알킬 또는 -SO₂-C₆-C₁₀-아릴일 수 있다. 상기 반응은 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민 (DIPEA)의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 (THF)을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 10 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

<145> 공정 변형법 (B)는 할라이드, 특히 방향족 할라이드를 아민과 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 상기 반응은 염기로 촉매, 예컨대 요오드화나트륨, 및 염기, 예컨

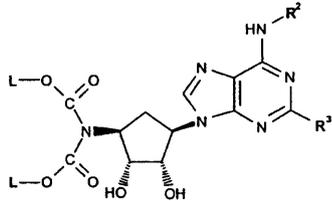
대 트리에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 디클로로벤젠, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴 또는 N-메틸-피롤리돈 (NMP) 또는 이들의 혼합물을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 100 °C 내지 250 °C, 바람직하게는 120 °C 내지 220 °C, 특히 약 170 °C이고, 이는 예를 들어 마이크로파 조사로 가열된다.

- <146> 공정 변형법 (C)는 할라이드를 아민과 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 상기 반응은 바람직하게는 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 임의로 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 70 °C, 바람직하게는 40 °C 내지 60 °C, 특히 약 50 °C이다.
- <147> 공정 변형법 (D)는, 예를 들어 강 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용하여 에스테르 결합을 분해하는 공지된 절차를 이용하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄 (DCM)을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.
- <148> 공정 변형법 (E)는 아민을 아실-이미다졸 또는 이소시아네이트와 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 화학식 X 중 T는 바람직하게는 이미다졸릴이다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 톨루엔 및/또는 이소프로필 알코올을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.
- <149> 공정 변형법 (F)는 할라이드를 알칼리과 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 촉매는 바람직하게는 팔라듐 촉매 (CuI 염과 함께 사용)이고, 염기는 바람직하게는 부틸아민이다. 상기 반응은 유기 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF)를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 40 °C 내지 200 °C, 바람직하게는 80 °C 내지 160 °C, 특히 약 120 °C이다.
- <150> 공정 변형법 (G)는 카르복실산 알킬 에스테르를 아민과 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 염기는 바람직하게는 이미다졸이다. 상기 반응은 유기 용매, 예컨대 1,2-디클로로에탄, 이소-프로판올 또는 이들의 혼합물을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 실온 내지 250 °C, 바람직하게는 50 °C 내지 100 °C이다.
- <151> 공정 변형법 (H)는 헤테로사이클을 술폰닐화하는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 술폰닐화제는 바람직하게는 알킬술폰닐할라이드, 예를 들어 메실클로라이드이다. 염기는 바람직하게는 트리에틸아민이다. 상기 반응은 바람직하게는 불활성 분위기에서 유기 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF)를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.
- <152> 공정 변형법 (I)는 아민을 아실-이미다졸, 이소시아네이트 또는 아릴카르바메이트와 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 화학식 X 중 T는 바람직하게는 이미다졸릴이다. 상기 반응은 바람직하게는 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 N-메틸-피롤리돈 (NMP)을 사용하여 편리하게 수행된다. 아민을 아실-이미다졸 또는 이소시아네이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다. 아민을 아릴카르바메이트, 예를 들어 페닐 카르바메이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 실온 내지 120 °C, 바람직하게는 80 °C 내지 110 °C, 특히 약 110 °C이다.
- <153> 공정 변형법 (J)는 N-헤테로사이클을 아실-이미다졸, 이소시아네이트 또는 아릴카르바메이트와 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 화학식 XIIe 중 T는 바람직하게는 이미다졸릴이다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 N-메틸-피롤리돈 (NMP)을 사용하여 편리하게 수행된다. N-헤테로사이클을 아실-이미다졸 또는 이소시아네이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다. N-헤테로사이클을 아릴카르바메이트, 예를 들어 페닐 카르바메이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 실온 내지 120 °C, 바람직하게는 80 °C 내지 110 °C, 특히 약 110 °C이다.
- <154> 공정 변형법 (K)는 아민을 아실-이미다졸, 이소시아네이트 또는 아릴카르바메이트와 반응시키는 공지된 절차를 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수행될 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 아민을 아실-이미다졸 또는 이소시아네이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다. 아민을 아릴카르바메이트, 예를 들어 페닐 카르바메이트와 반응시키는 경우, 적합한 반응 온도는 120 °C, 바람직하게는 80 °C 내지 110 °C, 특히 약 110 °C이다.
- <155> 보호된 관능기 또는 보호기에 대한 참조로, 예를 들어 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999]에 기재된 바와 같이 관능기의 특성에

따라 보호기를 선택할 수 있으며, 상기 문헌은 또한 보호기를 수소로 대체하는 적합한 방법을 기재하고 있다.

<156> 화학식 II의 화합물은 에스테르 결합을 분해하는 공지된 방법을 이용하여 하기 화학식 XIII의 화합물을 탈보호하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 바람직하게는, 상기 반응은 강 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행된다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XIII



<157>

<158> 식 중, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸이다.

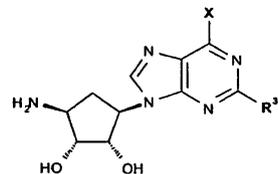
<159> 화학식 III 또는 IIIa의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<160> 화학식 IV의 화합물은 화학식 II (식 중, R³은 할로임)의 화합물을 염기의 존재하에 화학식 III 또는 IIIa (식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 이탈기, 바람직하게는 할로이고, K는 수소 또는 C₁-C₈-알킬임)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 염기는 바람직하게는 디이소프로필에틸아민이다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

<161> 화학식 Va 또는 Vb의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<162> 화학식 VI (식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로임)의 화합물은 하기 화학식 XIV의 화합물을 염기의 존재하에 화학식 III 또는 IIIa (식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 이탈기, 바람직하게는 할로이고, K는 수소 또는 C₁-C₈-알킬임)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XIV



<163>

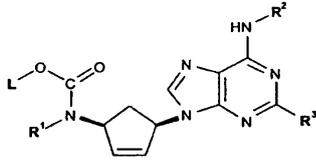
<164> 식 중, R³은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로이다.

<165> 화학식 VII의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<166> 화학식 VIII의 화합물은 하기 화학식 XV의 화합물을 바람직하게는 제-산화제, 예컨대 N-메틸모르폴린 N-옥시드 (NMO)와 함께, 또는 별법으로 AD-혼합-α 또는 AD-혼합-β를 사용하여 화학양론적 양 또는 촉매량의 디히드록실화제, 예컨대 사산화오스뮴 (OsO₄)과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다.

상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 THF를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XV

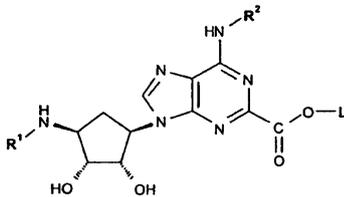


<167>

<168> 식 중, R¹, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고, L은 C₁-C₈-알킬이다. 바람직하게는, L은 t-부틸이다.

<169> 화학식 IX의 화합물은 하기 화학식 XVI의 화합물을 하기 화학식 XVII의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 적합한 반응 온도는 80 °C 내지 130 °C, 바람직하게는 90 °C 내지 120 °C, 특히 약 105 °C이다.

화학식 XVI



<170>

<171> 식 중, R¹ 및 R²는 상기에서 정의된 바와 같고, L은 C₁-C₈-알킬이다.

화학식 XVII



<172>

<173> 식 중, Y는 C₁-C₈-알킬 또는 C₃-C₈-시클로알킬이다.

<174> 화학식 X, Xa, XI 또는 XIa의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<175> 화학식 XII의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<176> 화학식 XIIa의 화합물은 본원에 기재된 화학식 XVI의 화합물의 제조 방법을 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다.

<177> 화학식 XIIb의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<178> 화학식 XIIc의 화합물은 본원에 기재된 화학식 I (식 중, R³은 R⁶임)의 화합물의 제조 방법을 이용하거나, 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다.

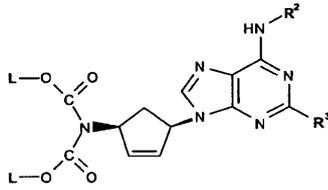
<179> 화학식 XIIId 또는 XIIe의 화합물은 화학식 I (식 중, R³은 아미노로 치환된 R⁶임)의 화합물을 적합한 아실화제와 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다.

<180> 화학식 XIIIf 또는 XIIIg의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<181> 화학식 XIII의 화합물은 하기 화학식 XVIII의 화합물을 바람직하게는 재-산화제, 예컨대 N-메틸모르폴린 N-옥시드 (NMO)와 함께, 또는 별도로 AD-혼합-α 또는 AD-혼합-β를 사용하여 화학양론적 양 또는 촉매량의 히드록실화제, 예컨대 사산화오스뮴 (OsO₄)과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수

있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XVIII

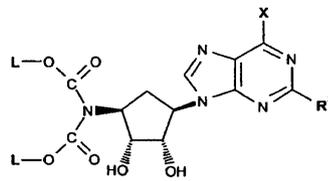


<182>

<183> 식 중, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이다. 바람직하게는, L¹ 및 L²는 t-부틸이다.

<184> 화학식 XIV의 화합물은 하기 화학식 XIX의 화합물을 강 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 디클로로메탄을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XIX

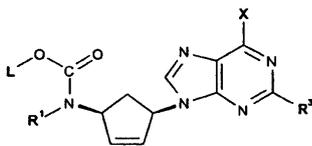


<185>

<186> 식 중, R³ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸이다.

<187> 화학식 XV의 화합물은 하기 화학식 XX의 화합물을 화학식 VII (식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같음)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 바람직하게는 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 30 °C 내지 70 °C, 바람직하게는 40 °C 내지 60 °C, 특히 약 50 °C이다.

화학식 XX

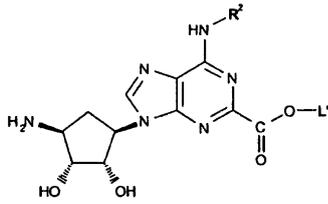


<188>

<189> 식 중, R³은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로이고, L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이다.

<190> 화학식 XVI의 화합물은 하기 화학식 XXI의 화합물을 화학식 III 또는 IIIa (식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 이탈기, 바람직하게는 할로이고, K는 수소 또는 C₁-C₈-알킬임)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 바람직하게는 염기, 예를 들어 디이소프로필에틸아민의 존재하에 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXI



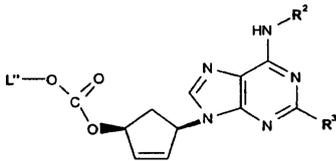
<191>

<192> 식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같고, L'은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이지만, 바람직하게는 메틸이다.

<193> 화학식 XVII의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<194> 화학식 XVIII의 화합물은 하기 화학식 XXII의 화합물을 바람직하게는 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 하기 화학식 XXIII의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

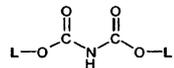
화학식 XXII



<195>

<196> 식 중, R² 및 R³는 상기에서 정의된 바와 같고, L''은 C₁-C₈-알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

화학식 XXIII

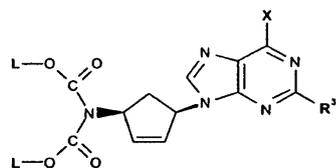


<197>

<198> 식 중, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질, 바람직하게는 벤질이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸 또는 벤질이다.

<199> 화학식 XIX의 화합물은 하기 화학식 XXIV의 화합물을 바람직하게는 재-산화제, 예컨대 N-메틸모르폴린 N-옥시드 (NMO)와 함께, 또는 별법으로 AD-혼합-α 또는 AD-혼합-β를 사용하여 화학양론적 양 또는 촉매량의 히드록실화제, 예컨대 사산화오스뮴 (OsO₄)과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXIV



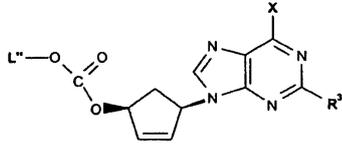
<200>

<201> 식 중, R³ 및 X는 상기에 기재된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸이다.

<202> 화학식 XX의 화합물은 하기 화학식 XXV의 화합물을 바람직하게는 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐-포스핀)팔라

라뎀 및 트리페닐포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 하기 화학식 XXVa의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

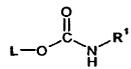
화학식 XXV



<203>

<204> 식 중, R³은 상기에서 정의된 바와 같고, L''은 C₁-C₈-알킬이다.

화학식 XXVa

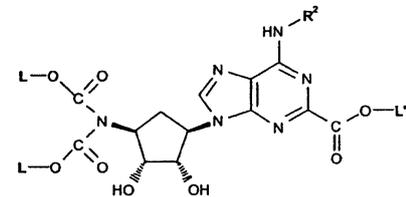


<205>

<206> 식 중, R¹은 상기에서 정의된 바와 같고, L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이다. 바람직하게는, L은 t-부틸 또는 벤질이다.

<207> 화학식 XXI의 화합물은 하기 화학식 XXVI의 화합물을 에스테르 결합을 분해하는 공지된 절차를 이용하여 강산, 예를 들어 염산과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 디옥산을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXVI

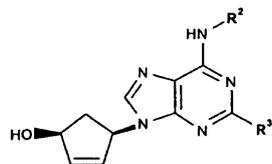


<208>

<209> 식 중, R²은 상기에서 정의된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이고, L'은 C₁-C₄-알킬이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸 또는 벤질이고, L'은 메틸 또는 에틸이다.

<210> 화학식 XXII의 화합물은 하기 화학식 XXVII의 화합물을 염기, 예컨대 디이소프로필아민, 및 촉매, 예컨대 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재하에 아실화제, 예컨대 카르복실산 C₁-C₈-알킬 에스테르, 예를 들어 3-옥시-벤조트리아졸-1-카르복실산 에틸 에스테르와 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 THF를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXVII



<211>

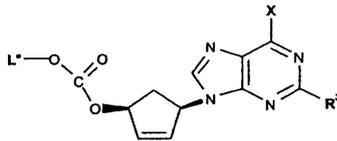
<212> 식 중, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같다.

<213> 화학식 XXIII의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재

된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<214> 화학식 XXIV의 화합물은 하기 화학식 XXVIII의 화합물을 바람직하게는 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 화학식 XXIII (식 중, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이고, 바람직하게는 각각의 L은 t-부틸 또는 벤질임)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

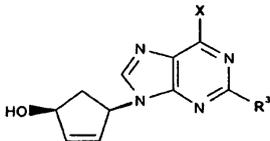
화학식 XXVIII



<215>
<216> 식 중, R³ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같고, L"은 C₁-C₈-알킬이다.

<217> 화학식 XXV의 화합물은 하기 화학식 XXIX의 화합물을 염기, 예컨대 디이소프로필아민, 및 촉매, 예컨대 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재하에 아실화제, 예컨대 카르복실산 C₁-C₈-알킬 에스테르, 예를 들어 3-옥시-벤조트리아졸-1-카르복실산 에틸 에스테르와 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXIX

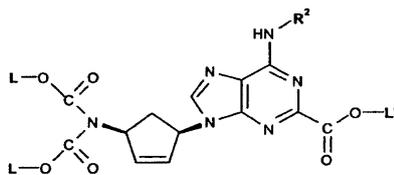


<218>
<219> 식 중, R³ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같다.

<220> 화학식 XXVa의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차, 예를 들어 문헌 [Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125]에 기재된 방법에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<221> 화학식 XXVI의 화합물은 하기 화학식 XXX의 화합물을 바람직하게는 재-산화제, 예컨대 N-메틸모르폴린 N-옥시드 (NMO)와 함께, 또는 별법으로 AD-혼합-α 또는 AD-혼합-β를 사용하여 화학양론적 양 또는 촉매량의 히드록실화제, 예컨대 사산화오스뮴 (OsO₄)과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXX

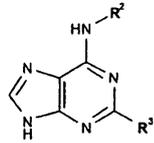


<222>
<223> 식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같고, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬이고, L'은 C₁-C₄-알킬 또는 벤질, 바람직하게는 벤질이다. 바람직하게는, 각각의 L은 t-부틸이고, L'은 메틸 또는 에틸이다.

<224> 화학식 XXVII의 화합물은 하기 화학식 XXXI의 화합물을 염기, 예컨대 수소화나트륨, 및 촉매, 예컨대 테트라키

스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화 테트라히드로푸란 또는 디메틸설폭시드 (DMSO)를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 40 °C 내지 60 °C, 바람직하게는 약 50 °C이다.

화학식 XXXI



<225>

<226>

식 중, R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같다.

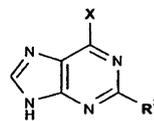
<227>

화학식 XXVIII의 화합물은 화학식 XXIX (식 중, R³ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같음)의 화합물을 염기, 예컨대 디이소프로필아민, 및 촉매, 예컨대 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재하에 아실화제, 예컨대 카르복실산 C₁-C₈-알킬 에스테르, 예를 들어 3-옥시-벤조트리아졸-1-카르복실산 에틸 에스테르와 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 THF를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

<228>

화학식 XXIX의 화합물은 하기 화학식 XXXII의 화합물을 염기, 예컨대 수소화나트륨, 및 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화된 테트라히드로푸란 또는 디메틸설폭시드 (DMSO)를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 40 °C 내지 60 °C, 바람직하게는 약 50 °C이다.

화학식 XXXII



<229>

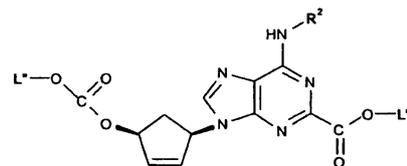
<230>

식 중, R³ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같다.

<231>

화학식 XXX의 화합물은 하기 화학식 XXXIII의 화합물을 바람직하게는 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐-포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 화학식 XXIII (식 중, 각각의 L은 C₁-C₈-알킬 임)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화된 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

화학식 XXXIII



<232>

<233>

식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같고, L"은 C₁-C₈-알킬 또는 벤질이고, L'은 C₁-C₄-알킬이다. 바람직하게는, 각각의 L"은 t-부틸 또는 벤질이고, L'은 메틸 또는 에틸이다.

<234>

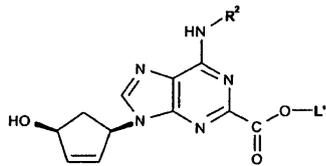
화학식 XXXI의 화합물은 화학식 XXXII (식 중, R³은 상기에서 정의된 바와 같고, X는 할로임)의 화합물을 화학식 VII (식 중, R²는 하기에 정의된 바와 같음)의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유

사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 40 °C 내지 60 °C, 바람직하게는 약 50 °C이다.

<235> 화학식 XXXII의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<236> 화학식 XXXIII의 화합물은 하기 화학식 XXXIV의 화합물을 하기 화학식 XXXV의 화합물과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 바람직하게는 염기, 예를 들어 피리딘의 존재하에 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화된 테트라히드로푸란을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 실온이다.

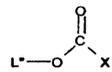
화학식 XXXIV



<237>

<238> 식 중, R² 및 L¹은 상기에서 정의된 바와 같다.

화학식 XXXV

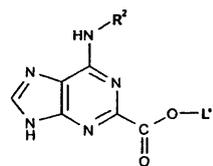


<239>

<240> 식 중, L¹은 C₁-C₈-알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이고, X는 할로, 바람직하게는 클로로이다.

<241> 화학식 XXXIV의 화합물은 하기 화학식 XXXVI의 화합물을 염기, 예컨대 수소화나트륨, 및 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 트리페닐-포스핀으로부터 생성된 촉매의 존재하에 (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올과 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 탈산소화된 테트라히드로푸란 또는 디메틸 술폭시드를 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 60 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 약 80 °C이다.

화학식 XXXVI



<242>

<243> 식 중, R²는 상기에서 정의된 바와 같고, L¹은 C₁-C₄-알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

<244> 화학식 XXXV의 화합물은 시판되거나, 이들 화합물을 제조하는 공지된 절차에 의해서 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 수득될 수 있다.

<245> 화학식 XXXVI의 화합물은 화학식 XXXVI (식 중, R³은 상기에서 정의된 바와 같고, L은 C₁-C₈-알킬임)의 염 화합물을 실릴화제, 예를 들어 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드와 반응시키거나, 또는 하기 실시예에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 상기 반응은 불활성 분위기, 예를 들어 아르곤에서 유기 용매, 예를 들어 건조 클로로포름을 사용하여 편리하게 수행된다. 적합한 반응 온도는 60 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 약 80 °C이다. 이에 따라 형성된 실릴화 중간체를 메탄올로 처리하여 유리 염기를 수득한다.

<246> 유리 형태의 화학식 I의 화합물은 통상적인 방식으로 염 형태로 전환될 수 있고, 그 반대도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태의 화합물은 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 수화물 또는 용매화물의 형태로 수득할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 통상적인 방식으로 반응 혼합물로부터 회수되고 정제될 수 있다. 입체이성질체와 같

은 이성질체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 상응하게 비대칭적으로 치환된, 예컨대 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 비대칭 합성 또는 분별 결정화에 의해 수득할 수 있다.

- <247> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 제약으로서 유용하다. 특히, 이들은 아데노신 A_{2A} 수용체를 활성화, 즉, A_{2A} 수용체 효능제로서 작용한다. A_{2A} 효능제로서의 이들의 특성은 문헌 [L. J. Murphree et al in Molecular Pharmacology 61, 455-462 (2002)]에 기재된 방법을 이용하여 입증할 수 있다.
- <248> 하기 실시예의 화합물은 상기 분석에서 1.0 μM 미만의 K_i 값을 갖는다. 예를 들어, 실시예 1, 2, 4, 6, 12, 14, 20, 33, 38, 39, 42, 47, 55 및 61의 화합물은 각각 0.582, 0.018, 0.057, 0.008, 0.003, 0.690, 0.008, 0.052, 0.002, 0.003, 0.002, 0.002, 0.004 및 0.009 μM의 K_i 값을 갖는다.
- <249> 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화와 관련하여, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 (이하, 다르게는 "본 발명의 작용제"로 지칭됨)은 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 특히 염증성 또는 알레르기성 상태의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대증적이거나 예방적일 수 있다.
- <250> 따라서, 본 발명의 작용제는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 유용하여, 예를 들어 조직 손상, 기도 염증, 기관지 과민반응, 리모델링 또는 질환 진행을 감소시킨다. 본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 및 상태로는 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 이와 관련된 호흡곤란, 폐기종, 및 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민반응 악화를 들 수 있다. 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 추가 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 기관지확장증, 및 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면폐, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 담배 중독증 및 면폐증을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 진폐증 (만성 또는 급성의 기도 폐쇄가 종종 수반되며, 반복적인 먼지 흡입에 의해 발생하는 염증성, 통상적으로는 직업성 폐 질환)을 들 수 있다.
- <251> 본 발명이 적용될 수 있는 다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유발성 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염으로 유발된 천식을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 천식을 들 수 있다. 또한, 천식의 치료는, 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 치료를 포함하는 것으로 이해된다 (편의상, 상기 특정 천식성 상태를 "천명성-유아 증후군"으로 지칭함).
- <252> 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 요법, 즉, 증후성 발작이 발생한 경우 이를 억제하거나 중지시키기 위한 또는 억제하거나 중지하도록 의도된 요법, 예를 들어 소염제 (예를 들어, 코르티코-스테로이드) 또는 기관지확장제의 필요성이 감소된다는 점에 의해 입증될 수 있다. 특히, 천식에서의 예방적 이점은 "아침에 악화되는(morning dipping)" 경향이 있는 대상체에서 명백할 것이다. "아침에 악화되는" 것은 상당한 비율의 천식 환자에서 통상적이며, 예를 들어 오전 약 4 내지 6시 사이에, 즉, 일반적으로 이전에 투여된 임의의 대증적 천식 요법으로부터 실질적으로 먼 시간에서의 천식 발작을 특징으로 하는 확인된 천식성 증후군이다.
- <253> 또한, 본 발명의 작용제는 소염 활성, 특히 호산구 활성화의 억제와 관련하여, 호산구 관련 장애, 예를 들어 호산구증가증, 특히 기도 및/또는 폐에 영향을 주는 과다호산구증가증을 비롯한 (예를 들어, 폐 조직의 병리적인 호산구 침윤을 수반하는) 기도의 호산구 관련 장애의 치료 뿐만 아니라, 예를 들어 뢰플러 증후군(Loeffler's syndrome)으로 인한 또는 이를 수반하는 호산구-관련 기도 장애, 호산구성 폐렴, 기생동물 (특히, 후생동물) 감염 (열대성 호산구증가증 포함), 기관지 폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염 (척-스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome) 포함), 호산구성 육아종, 및 약물-반응에 의해 유발되는 기도에 영향을 주는 호산구 관련 장애의 치료에 유용하다.
- <254> 또한, 본 발명의 작용제는 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 후천성 표피수포증, 및 기타 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태의 치료에 유용하다.

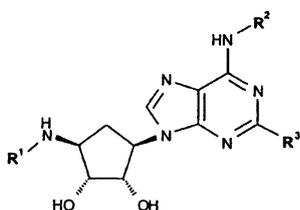
- <255> 또한, 본 발명의 작용제는 그 밖의 질환 또는 상태, 특히 염증성 요소를 갖는 질환 또는 상태의 치료, 예를 들어 안구의 질환 및 상태, 예컨대 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염, 코에 영향을 미치는 질환, 예를 들어 알레르기성 비염, 및 자가면역 반응이 관여하거나 자가면역성 요소 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 예를 들어 자가면역성 혈액 장애 (예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판감소증), 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 연골염, 피부경화증, 베게너 육아종(Wegener granulomatosis), 피부근염, 만성 활성 간염, 중증근무력증, 스티븐-존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome), 특발성 스프루(sprue), 자가면역성 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비성 안구병증, 그레이브스병, 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변, (전부 및 후부) 포도막염, 건성 각결막염 및 춘계 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 (신증후군, 예를 들어 특발성 신증후군 또는 미소변화 신장병증이 수반되거나 수반되지 않는) 사구체신염의 치료에 사용될 수 있다.
- <256> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 05/107463에 기재된 바와 같이 낭성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 염증성 장 증후군, 상처 치유, 당뇨병성 신장병증, US 2005/182018에 기재된 바와 같은 이식 조직에서의 염증 감소, WO 03/086408에 기재된 바와 같은 병원성 유기체에 의해 유발된 염증성 질환 및 WO 03/029264에 기재된 바와 같은 심혈관 상태의 치료에 사용될 수 있다.
- <257> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 00/078774에 기재된 바와 같이 관상동맥 협착의 중증도를 평가하는 데 사용될 수 있고, WO 00/78779에 기재된 바와 같이 방사성 조영제와 함께 관상동맥 활성의 조영시 및 혈관성형술을 동반하는 보조 요법에서 유용할 수 있다.
- <258> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 05/003150에 기재된 바와 같이 기관 허혈 및 재관류 손상의 예방을 위한 프로테아제 억제제와의 조합, 및 WO 03/090733에 기재된 바와 같이 혈소판 응집의 치료를 위한 인테그린 길항제와의 조합에 유용하다.
- <259> 또한, 본 발명의 작용제는 문헌 [AJP-Lung 290: 849-855]에 기재된 바와 같이 기관지 상피 세포에서의 상처 치유를 촉진하는 데 유용하다.
- <260> 수면촉진제, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 치료제, 및 예를 들어 뇌 출혈성 손상 및 척수 허혈-재관류 손상에 대한 신경보호제로서의 본 발명의 작용제로 치료될 수 있는 다른 질환 또는 상태로는 당뇨병, 예를 들어 I형 당뇨병 (연소성 당뇨병) 및 II형 당뇨병, 설사 질환, 허혈/재관류 손상, 망막병증, 예컨대 당뇨병성 망막병증 또는 고압 산소-유도 망막병증, 상승된 안압 또는 안방수 분비를 특징으로 하는 상태, 예컨대 녹내장, 재관류로 인한 허혈성 조직/기관 손상, 육장을 들 수 있다.
- <261> 염증성 상태, 예를 들어 염증성 기도 질환의 억제에 있어서 본 발명의 작용제의 효과는, 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 기도 염증 또는 여타 염증성 상태의 동물 모델, 예를 들어 마우스 또는 래트 모델에서 증명될 수 있다.
- <262> 또한, 본 발명의 작용제는 특히 상기에서 언급된 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료시, 다른 약물, 예컨대 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물과 조합하여 사용하기 위한 공동 치료제로서, 예를 들어 상기 약물의 치료 활성 증진제로서, 또는 상기 약물의 필요 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 작용제는 고정된 제약 조성물에서 다른 약물과 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물의 투여와 별개로 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다.
- <263> 따라서, 본 발명은 상기에 기재된 본 발명의 작용제와 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물의 조합물을 포함하며, 상기 본 발명의 작용제 및 상기 약물은 동일하거나 상이한 제약 조성물에 존재한다.
- <264> 적합한 소염성 약물로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 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 것), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예컨대 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 것; LTB4 길항제, 예컨대 BIIL

- <269> 상기 기재에 따라, 본 발명은 또한, 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 예를 들어 염증성 또는 알레르기성 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료가 필요한 대상체, 특히 인간 대상체에게 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태의 치료 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료용 의약 제조에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <270> 본 발명의 작용제는 임의의 적절한 경로로, 예를 들어 경구로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로); 비경구로 (예를 들어, 정맥내로); 흡입으로 (예를 들어, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에서); 비내로 (예를 들어, 알레르기성 비염의 치료에서); 피부에 국소로 (예를 들어, 아토피성 피부염의 치료에서); 또는 직장으로 (예를 들어, 염증성 장 질환의 치료에서) 투여될 수 있다.
- <271> 추가의 측면에서, 본 발명은 또한 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을, 임의로 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 공동 치료제, 예컨대 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 의약계에 공지된 통상적인 희석제 또는 부형제 및 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 투여형은 정제 및 캡슐제를 포함할 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템, 예컨대 패치의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 다른 분무식 제제 또는 건조 분말 제제를 포함할 수 있다.
- <272> 조성물이 에어로졸 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 HFA134a 또는 HFA227 또는 이들의 혼합물과 같은 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 분사제를 함유하는 것이 바람직하고, 당업계에 공지된 1종 이상의 공용매, 예컨대 에탄올 (20 중량% 이하), 및/또는 1종 이상의 계면활성제, 예컨대 올레산 또는 소르비탄 트리올레이트, 및/또는 1종 이상의 증량제, 예컨대 락토스를 함유할 수 있다. 조성물이 건조 분말 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 임의로, 목적하는 입도 분포의 희석제 또는 담체, 예컨대 락토스, 및 습기로 인한 제품 성능 퇴화로부터의 보호에 도움을 주는 화합물, 예컨대 스테아르산마그네슘과 함께, 입경이 10 μm 이하인 화학식 I의 화합물을 함유하는 것이 바람직하다. 조성물이 분무 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 물, 공용매, 예컨대 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 및 계면활성제일 수 있는 안정화제를 함유하는 비히클에 용해되거나 현탁된 화학식 I의 화합물을 함유하는 것이 바람직하다.
- <273> 본 발명은 (A) 흡입성 형태, 예를 들어 에어로졸 또는 기타 분무성 조성물 또는 흡입성 미립자, 예를 들어 미분화 형태의 화학식 I의 화합물; (B) 흡입성 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 흡입성 의약; (C) 흡입 기기와 결합된, 흡입성 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 제품; 및 (D) 흡입성 형태의 화학식 I의 화합물을 함유하는 흡입 기기를 포함한다.
- <274> 본 발명을 실행하는 데 사용된 화학식 I의 화합물의 투여량은, 물론 예를 들어 치료할 구체적인 상태, 목적하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입에 의한 투여에 적합한 1일 투여량은 약 0.005 내지 10 mg인 반면, 경구 투여에 적합한 1일 투여량은 약 0.05 내지 100 mg이다.
- <275> 본 발명은 하기 실시예로 예시된다.

실시예

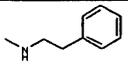
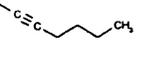
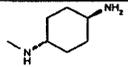
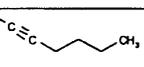
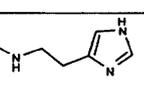
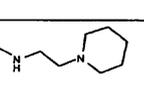
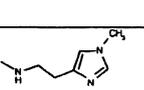
<276> 바람직한 화학식 I의 화합물로는 하기 표 1에 나타낸 화합물을 들 수 있다. 이들 화합물의 제조 방법은 하기에 기재되어 있다. 하기 표는 또한 질량 분석 데이터 MH⁺ (ESMS)를 나타낸다. 실시예 1-3, 7, 9-11 및 17-37이 트리플루오로아세테이트 염인 것을 제외하고는, 하기 실시예는 유리 형태이다.

<277> <화학식 I>

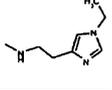
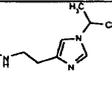
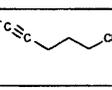
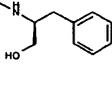
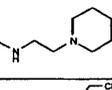
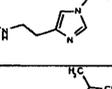
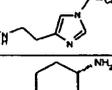
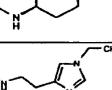
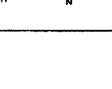


<278>

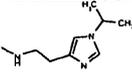
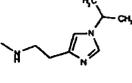
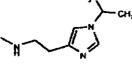
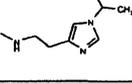
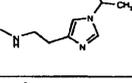
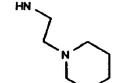
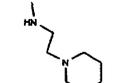
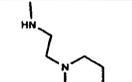
표 1

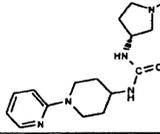
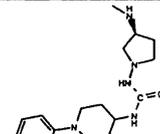
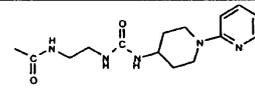
실시예	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ 또는 MH+2
1		-H	-Cl	363.10
2		-H		426.27
3		-H		387.25
4			-Cl	521.30
5				599.28 599.41
6				567.24
7				596.36
8				613.42 613.43
9				610.35

<279>

10				624.38
11				638.39
12			-Cl	533.25
13			-Cl	535.26
14			-Cl	411.21
15				457.30
16				636.37
17				503.34
18				514.30
19				528.33
20				489.33
21		-H		458.26

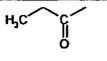
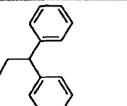
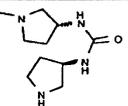
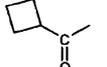
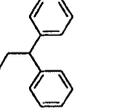
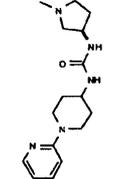
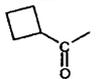
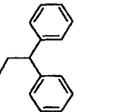
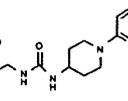
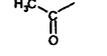
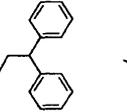
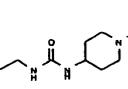
<280>

22				650.22
23				664.45
24				652.45
25				652.44
26				700.45
27				639.46
28				627.45
29				627.45
30				675.47
31				739.55

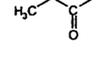
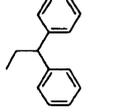
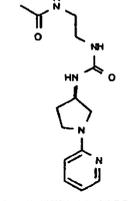
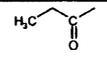
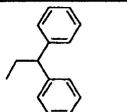
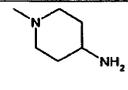
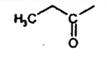
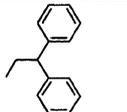
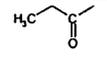
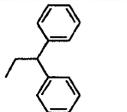
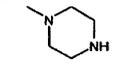
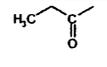
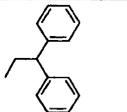
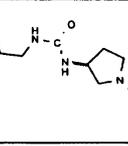
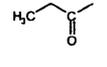
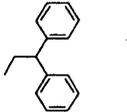
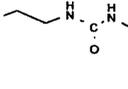
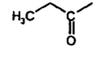
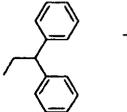
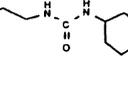
32				583.42
33				597.45
34				633.46
35				647.47
36a				571.41
36b				571.41
37a				596.42
37b				596.42
38				388.7 338.8

보다 바람직한 화학식 I의 화합물을 하기 표 2에 나타내었다. 이들 화합물의 제조 방법은 하기에 기재되어 있다. 하기 표는 또한 질량 분석 데이터 MH⁺ (ESMS)를 나타낸다. 실시예 41, 48, 52 및 53의 화합물이 유리 형태이고, 실시예 44의 화합물이 히드로클로라이드 염인 것을 제외하고는, 하기 실시예의 화합물은 트리플루오로아세트레이트 염이다.

표 2

실시예	R ¹	R ²	R ³	MH+ 또는 MH+2
39				683.6
40				800.6
41				802.6
42				762.6

<284>

43				762.5
44				585.5
45				556.5
46				571.5
47				382.9
48				699.6
49				777.6

<285>

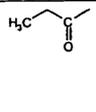
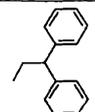
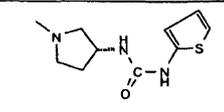
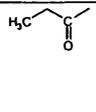
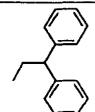
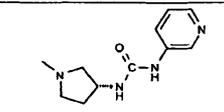
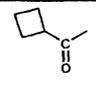
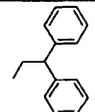
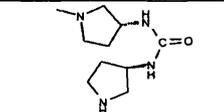
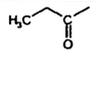
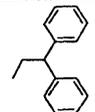
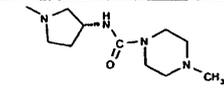
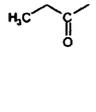
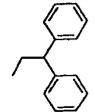
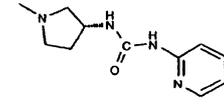
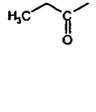
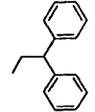
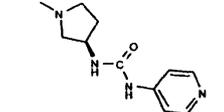
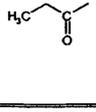
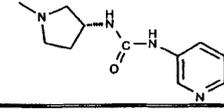
50			-Cl	481.3
51			-Cl	425.2
52			-Cl	535.3
53			-Cl	535.3
54				573.4
55				643.4
56				461.3
57				531.3

58				697.5
59				697.5
60				638.4
61				638.4
62				587.3

보다 더 바람직한 화학식 I의 화합물을 하기 표 3에 나타내었다. 이들 화합물의 제조 방법은 하기에 기재되어 있다. 하기 표는 또한 질량 분석 데이터 MH⁺ (ESMS)를 나타낸다. 실시예 76의 화합물이 유리 형태이고, 실시예 79의 화합물이 히드로클로라이드 염인 것을 제외하고는, 하기 실시예의 화합물은 트리플루오로아세테이트 염이다.

표 3

실시예	R ¹	R ²	R ³	MH ⁺ 또는 MH ⁺ /2
63				526.5
64				503.5
65		-H		456.4
66				573.5
67				559.5
68				556.5
69				573.5
70				503.5
71				500.5
72				517.6
73				759.4

74				696.4
75				691.5
76				709.2
77				697.4
78				691.4
79				705.3
80		H		-

<290>

<291>

중간체 화합물의 제조

<292>

사용된 약어는 다음과 같다: CDI는 1,1'-카르보닐디이미다졸이고, DCM은 디클로로메탄이고, DIPEA는 디이소프로필에틸아민이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, DMSO는 디메틸설폭시드이고, LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분석법이고, TEA는 트리에틸아민이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라히드로푸란이고, TLC는 박층 크로마토그래피이다.

<293>

3-옥시-벤조트리아졸-1-카르복실산 에틸 에스테르

<294>

상기 화합물을 문헌 [Wuts, Peter G. M. et al Organic Letters (2003), 5(9), 1483-1485]의 절차에 의해 1-히드록시벤조트리아졸로부터 제조하였다.

<295>

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.20(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.55(t, 1H), 4.60(q, 2H), 1.55(t, 3H).

<296>

2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민

<297>

상기 화합물을 문헌 [Rahul Jain and Louis A. Cohen Tetrahedron 1996, 52, 5363]의 절차로 2-이소프로필-5-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-이미다조[1,5-c]피리미딘-2-이움 요오다이드로부터 제조하였다.

<298>

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).

<299>

프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<300>

표제 화합물을 문헌 [Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125]에 기재된 절차를 이용하여 프로필-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다.

<301>

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.25(br s, 1H), 2.75(q, 2H), 1.50(s, 9H), 1.15(t, 3H).

<302>

비스-(4-메톡시-페닐)-메탄온 옥심

<303>

4,4'-디메톡시벤조페논 (25 g, 103 mmol)을 에탄올 (150 ml) 및 피리딘 (30 ml)에 현탁하였다. 히드록실아민 히드록로클라이드 (21.50 g, 310 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 환류하였다. 3시간 후 TLC 결과, 반응

이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 ml)와 물 (500 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 에틸아세테이트/시클로헥산으로부터 결정화한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.70(s, 1H), 7.40 (dd, 4H), 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H).

<304>

C,C-비스-(4-메톡시-페닐)-메틸아민

<305>

비스-(4-메톡시-페닐)-메탄온 옥심 (20 g, 77.82 mmol)을 암모니아 880 (450 ml) 및 에탄올 (90 ml)에 현탁하였다. 암모늄 아세테이트 (3.00 g, 38.91 mmol)를 첨가한 후, 아연 분진 (25.29 g, 389.10 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 50 °C로 서서히 가열하였다. 거품 발생이 중지되었을 때, 상기 반응 혼합물을 환류하였다. 4시간 후 TLC 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 (250 ml)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트(Celite, 상표명)를 통해 여과하고, 상을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<306>

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10(s, 1H), 3.75(s, 6H).

<307>

1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아

<308>

(a) 1,3-비스-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레아:

<309>

DCM (10 ml) 중 (R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아민 (5.0 g, 28.4 mmol)을 포함하는 용액을 CDI (2.3 g, 14.2 mmol)로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 얻어진 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 상기 부분을 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 옅은 오렌지색 고체로 수득하였다.

<310>

(b) 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아:

<311>

아르곤의 불활성 분위기하 에탄올 (80 ml) 중 1,3-비스-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레아 (5.34 g, 14.1 mmol)의 용액에 탄소 상의 수산화팔라듐 (1.07 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 피징하고, 2 일 동안 수소 분위기하에 둔 후, 상기 혼합물을 여과하고, 촉매를 에탄올로 세척하였다. 유기 부분을 합하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<312>

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

<313>

DCM (100 ml) 중 CDI (1.1 g, 6.77 mmol)의 교반 용액을 30분에 걸쳐 적가된 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 (WO 99/65895, EP 21973) (1 g, DCM 50 ml 중 5.64 mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하여 표제 화합물을 DCM 중 10 mg/ml 용액으로 수득하였다. 상기 화합물을 후속 반응에서 용액으로 사용하였다. 상기 용액은 반응 조건하 이미다졸의 가역성 가열 제거에 따른 가변량의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸과 함께 이미다졸-우레아 중간체 (C)로 이루어져 있었다. 이미다졸-우레아 중간체 및 이소시아네이트 중간체가 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합하므로 상기 용액을 후속 단계에서 사용하였다.

<314>

1-(2-아미노-에틸)-3-((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아

<315>

(a) ((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르:

<316>

DMF (40 ml) 중 (S)-피롤리딘-3-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 10.7 mmol), 2-브로모피리딘 (1.7 g, 10.7 mmol) 및 TEA (1.1 g, 10.7 mmol)를 포함하는 교반 용액을 50시간 동안 80 °C로 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산 (1:9에서 1:4로 증가)으로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

<317>

(b) (S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일아민 디히드로클로라이드:

<318>

디옥산 (4 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중 ((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.221 g, 0.84 mmol)의 용액에 (디옥산 중) 4 M HCl (0.525 ml, 2.1 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기에서 얻어진 현탁액을 여과하고, 디옥산 (3 x 1 ml)으로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다.

<319>

였다.

<320> (c) 이미다졸-1-카르복실산 ((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-아미드:

<321> DCM (10.2 ml) 중 ((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일아민 디히드로클로라이드 (0.242 g, 1.02 mmol), TEA (0.2 ml)를 포함하는 혼합물을 CDI (0.364 g, 2.26 mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 표제 화합물을 DCM 중 0.1 M 용액으로 수득하였다. 상기 용액은 가변량의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸과 함께 이미다졸-우레아 중간체로 이루어져 있었다. 이미다졸-우레아 중간체 및 이소시아네이트 중간체가 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합하므로 상기 용액을 후속 단계에서 사용하였다.

<322> (d) 1-(2-아미노-에틸)-3-((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아:

<323> 이소프로판올 (1 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 ((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-아미드 (DCM 중 0.1 M 용액 9.9 ml, 0.99 mmol) 용액에 에틸-1,2-디아민 (2 ml, 37 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서 연속 액체-액체 추출 시스템을 이용하여 DCM으로 추출하여 표제 화합물을 이미다졸과의 1:4 몰 비 혼합물로 수득하였다.

<324> 1-(2-아미노-에틸)-3-((R)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아

<325> (S)-피롤리딘-3-일-카르복산 tert-부틸 에스테르 대신 (R)-피롤리딘-3-일-카르복산 tert-부틸 에스테르를, 2-브로모피리딘 대신 2-클로로피리딘을 사용하여 중간체 D와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<326> [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<327> 9-[(1R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신 [(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 38)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<328> N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일]-프로피온아미드

<329> a) {(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 벤질 에스테르:

<330> DCM 중 (R)-피롤리딘-3-일-카르복산 벤질 에스테르 히드로클로라이드 (0.88 g, 3.45 mmol)의 용액을 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 유리 염기화하여 (R)-피롤리딘-3-일-카르복산 벤질 에스테르 (0.487 g, 2.22 mmol)를 수득하였다. 상기 아민을 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) (0.5 g, 0.96 mmol) 및 TEA (0.224 g, 2.22 mmol)에 첨가하고, 이어서 NMP (7 ml)에 용해하였다. 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스(Personal Chemistry Emrys, 상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 190 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기에서 얻어진 혼합물을 DCM 중 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<331> b) {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 벤질 에스테르:

<332> 아세톤 (10 ml) 및 2,2-디메틸옥시프로판 (5 ml) 중 {(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 벤질 에스테르 (0.63 g, 0.89 mmol)의 용액을 톨루엔술폰산 (약 60 mg)으로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 수산화암모늄을 사용하여 염기화하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH⁺ 745].

<333> c) N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일]-프로피온아미드:

<334> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (7.5 ml) 중 {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 벤질 에스테르 (0.598 g, 0.79 mmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 수소 분위기하에 밤새 두었다. 상기 혼합물을 여과하고, DCM 중 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH⁺ 611].

<335> **특정 실시예의 제조**

<336> 실시예 1

<337> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-메탄-술폰아미드 트리플루오로 아세테이트

<338> 비스-(4-메톡시-페닐)-메틸-(2-클로로-9H-퓨린-6-일)-아민

<339> 2,6-디클로로퓨린 (9.50 g, 50.29 mmol)을 아르곤 분위기하 THF (200 ml)에 용해하였다. 디이소프로필아민 (7.14 g, 55.32 mmol) 및 이어서 C,C-비스-(4-메톡시-페닐)-메틸아민 (중간체의 제조 참조) (12.22 g, 50.29 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 5일 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, MeOH (250 mL)로 대체하였다. 상기에서 얻어진 침전물을 여과 제거하고, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<340> ¹H nmr (d₆-DMSO, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.90(d, 4H), 3.75(s, 6H), 3.15(m, 1H), MS (ES⁺)m/e 396 (MH⁺).

<341> (1S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올

<342> 비스-(4-메톡시-페닐)-메틸-(2-클로로-9H-퓨린-6-일)-아민 (13 g, 32.87 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (100 ml) 및 건조 DMSO (2 ml)를 첨가하고, 현탁액을 빙조에서 냉각하였다. 이어서, 수소화나트륨 95% (0.79 g, 32.87 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올 (4.9 g, 34.5 mmol) 및 트리페닐-포스핀 (1.36 g, 5.17 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (50 ml)를 첨가하였다. 상기 용액을 주사기를 통해 음이온 용액에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐(0) (2 g, 1.73 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (50 ml)에 용해하고, 얻어진 침전물을 여과 제거하고, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

<343> ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 9.10(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.30(d, 4H), 6.90(d, 4H), 6.55(d, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.30(d, 1H), 4.70(m, 1H), 3.70(s, 6H), 2.90(m, 1H), 1.70(m, 1H), MS (ES⁺)m/e 478 (MH⁺).

<344> 탄산 (1S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

<345> (1S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올 (8.00 g, 16.75 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 건조 피리딘 (80 ml) 및 이어서 디이소프로필아민 (16 ml)을 첨가하였다. 촉매량의 DMAP 및 이어서 3-옥시-벤조트리아졸-1-카르복실산 에틸 에스테르 (6.94 g, 33.50 mmol, 중간체의 제조 참조)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후 TLC 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 ml)와 2 M HCl (200 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 50:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<346> ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.80(s, 1H), 7.25(d of d, 4H), 6.85(d of d, 4H), 6.65(m, 1H), 6.50(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.25(q, 2H), 3.80(s, 6H), 3.10(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.35(t, 3H).

<347> [비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-{2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-아민

<348> 탄산 (1S, 4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (2.00 g, 3.64 mmol), 디-t-부틸 이미도디카르복실레이트 (0.87 g, 4.00 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.14 g, 0.55 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (20 ml) 및 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.21 g, 0.18 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 이소-헥산/에틸 아세테이트 4:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.85(d, 4H), 6.60(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.10(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 1H), 5.35(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.15(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.55(s, 18H).

<349>

<350> (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

<351>

[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-(2-클로로-9-[(1R, 4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일)-아민 (0.75 g, 1.11 mmol)을 THF (15 ml)에 용해하였다. N-메틸모르폴린 N-옥시드 (0.26 g, 2.22 mmol) 및 이어서 사산화오스튬 (1.5 ml, 물 중 4%)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 50:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.75(s, 1H), 7.25(m, 4H), 6.85(m, 4H), 6.60(m, 2H), 5.70(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.45(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.70(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.55(s, 18H).

<352>

<353> (1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트

<354>

(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 (600 mg, 0.84 mmol)을 디클로로메탄 (4 ml)에 용해하였다. TFA (2 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트(Isolute, 상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.10(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 1H). MS (ES+) m/e 285 (MH⁺).

<355>

<356> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-메탄-술폰아미드 트리플루오로아세테이트

<357>

(1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (20 mg, 39 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (25 mg, 190 μmol)을 건조 THF (1 ml)가 있는 플라스크에 두었다. 메실 클로라이드 (4.5 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트(상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<358>

MS (ES+) m/e 363 (MH⁺).

<359>

실시예 2

<360>

N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-아미노-2-페네틸아미노-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<361>

N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<362>

(1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (실시예 1을 제조하기 위한 중간체) (20 mg, 39 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (25 mg, 190 μmol)을 건조 THF (1 ml)가 있는 플라스크에 두었다. 프로피오닐 클로라이드 (3.6 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하여 표제

화합물을 수득하였고, 이는 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제될 수 있었다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.10(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.40(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.20(t, 3H), MS (ES+) m/e 341 (MH⁺).

<363>

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-페네틸아미노-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<364>

정제 없이 이전 단계에서 바로 수득한 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 (10.6 mg, 31 μmol) 및 페네틸-아민 (19 mg, 150 μmol)을 0.5-2.5 ml 마이크로파 병에 두었다. 디클로로벤젠 (0.5 ml)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 240 °C의 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 반응기에서 마이크로파 조사하였다. 1시간 후 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LCMS) 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<365>

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.40-7.15(m, 5H), 4.70(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.70(m, 4H), 3.15(m, 1H), 2.95(m, 4H), 2.70(m, 1H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.20(t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH⁺).

<366>

실시예 3

<367>

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<368>

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 (10.6 mg, 31 μmol), 1-헥신 (25.4 mg, 310 μmol), 요오드화구리(I) (1.5 mg, 7.75 μmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (5.5 mg, 7.75 μmol), 트리페닐포스핀 (4.0 mg, 15.5 μmol), 디에틸아민 (0.4 mL) 및 DMF (0.2 mL)를 0.5-2.5 ml 마이크로파 병에 두었다. 상기 반응 혼합물을 120 °C의 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 반응기에서 마이크로파 조사하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<369>

MS (ES+) m/e 387 (MH⁺).

<370>

실시예 4

<371>

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드

<372>

(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로헥스-2-엔올

<373>

2,6-디클로로퓨린 (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R)-시스 4-아세트옥시-2-시클로헥스-1-올 (10 g, 70.40 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (3.20 g, 3.50 mmol) 및 중합체 지지된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (80 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 5분 동안 완만하게 교반하였다. 트리에틸아민 (20 ml)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 25:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<374>

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⁺).

<375>

탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로헥스-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

<376>

(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로헥스-2-엔올 (9.5 g, 35.05 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 건조 THF (200 mL) 및 이어서 건조 피리딘 (5.54 g, 70.1 mmol)을 첨가하였다. 온도가 40 °C를 초과하지 않도록 에틸 클로로포르메이트 (15.21 g, 140.2 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 반응 혼합물

<377>

을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL)과 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 메탄올로부터 결정화한 후 표제 화합물을 수득하였다.

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⁺).

<378> 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민

<379> 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 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (30 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 에틸 아세테이트/이소헥산 4:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

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⁺).

<381> (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올

<382> (1R,2S,3R,5S)-3-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민으로부터 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⁺).

<383> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트

<384> 실시예 1에서 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트를 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (ES+) m/e 304 (MH⁺).

<385> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드

<386> 실시예 2에서 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트를 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 및 프로피오닐 클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (ES+) m/e 360 (MH⁺).

<387> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드

<388> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (160 mg, 0.44 mmol)를 아르곤 분위기하 THF (5 ml)에 용해하였다. 디이소프로필아민 (69 mg, 0.53 mmol) 및 이이서 2,2-디페닐에틸아민 (96 mg, 0.49 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

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⁺).

<389> 또한 하기 방법을 이용하여 실시예 4의 최종 화합물을 제조할 수 있다:

- <393> {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민
- <394> (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (13.0 g, 27.66 mmol)을 아르곤 분위기에 THF (250 ml)에 용해하였다. 디이소프로필 아민 (4.28 g, 33.19 mmol) 및 이어서 2,2-디페닐 에틸아민 (6.0 g, 30.43 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (250 ml)과 0.1 M HCl (250 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- 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⁺).
- <395> (1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올
- <397> 제조 11의 절차와 유사한 절차를 이용하여 {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-(2,2-디페닐-에틸)-아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.05(s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 4.70-4.55(m, 4H), 4.50(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.60(s, 18H).
- <398> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로 아세테이트
- <399> (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 용해하였다. TFA (25 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- 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⁺).
- <401> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온 아미드
- <403> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로 아세테이트 (9.50 g, 16.42 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (6.36 g, 49.27 mmol)을 건조 THF (150 ml)가 있는 플라스크에 두었다. 프로피오닐 클로라이드 (1.52 g, 16.42 mmol)를 적가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (250 ml)과 물 (250 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 고체를 1,2-디클로로에탄으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.
- 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⁺).
- <404> 실시예 5
- <406> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <407> 실시예 2의 화합물을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시예 4의 최종 생성물)를 시클로헥산-1,4-디아민과 반응시켰다. MS (ES+) m/e 599 (MH⁺).
- <408> 유리 염기를 다음과 같이 형성하였다: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸

아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (300 mg, 0.50 mmol) 를 도웁스(DOWEX, 등록상표) 50WX2-200 이온교환수지 (물로 미리 세척함) 상에 적하하였다. 상기 수지를 pH가 중성이 될 때까지 물로 용리하고, 이어서 메탄올:암모니아.880 (1:1)을 이용하여 유리 염기를 용리하였다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.65(s, 1H), 7.40-7.20(m, 10H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 2H), 4.20(m, 3H), 4.05(m, 1H), 3.70(m, 1H), 2.70(m, 2H), 2.30(q, 2H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (t, 3H), MS (ES+) m/e 599 (MH⁺).

<409>

실시예 6

<410>

N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<411>

<412>

실시예 3의 화합물을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<413>

실시예 7

<414>

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

<415>

실시예 5의 화합물을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차에서 히스타민을 사용하여 N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<416>

실시예 8

<417>

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

<418>

실시예 5의 화합물을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차에서 N-(아미노에틸)피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<419>

실시예 9

<420>

N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<421>

N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4의 화합물) (20 mg, 38 μmol) 및 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (24 mg, 190 μmol)을 0.5-2.5 ml 마이크로파 병에 두었다. 디클로로벤젠 (0.5 ml)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 앰리스 (상표명) 옅디마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 200 °C에서 가열하였다. 2시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); * .80(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.40-7.20(m, 11H), 4.75(m, 2H), 4.50(m, 2H), 4.30(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.10(m, 3H), 2.70(m, 1H), 2.25(q, 2H), 1.95(m, 1H), 1.30(m, 4H), 1.15(t, 3H), MS (ES+) m/e 610 (MH⁺).

<422>

실시예 10

<423>

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

<424>

<425>

실시예 21의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4의 화합물) 및 2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민으로부터 상기 화합물을 제조하였다. MS (ES+) m/e 624 (MH⁺).

<426>

실시예 11

<427>

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-시클로펜틸)-프로피온아미드

<428> 목적 염을 위한 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4의 화합물) 및 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민으로부터 상기 화합물을 제조하였다. MS (ES+) m/e 638 (MH⁺).

<429> 실시예 12 및 13

<430> 프로피오닐 클로라이드 대신 적절한 아실화제를 사용하여 실시예 4의 절차와 유사한 절차로 시클로프로판카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-부티르아미드를 제조하였다.

<431> 실시예 14

<432> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<433> [(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<434> 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민 (실시예 4의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 중간체)의 절차와 유사한 절차를 이용하여 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (실시예 4의 화합물을 제조하기 위한 중간체) 및 프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체의 제조 참조)로부터 표제 화합물을 제조하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400

MHz); 8.70(s, 1H), 6.15(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.60(m, 1H), 3.15(m, 1H),

2.75(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.15(t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH⁺).

<435>

<436> {(1S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-에닐}-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<437> [(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (700 mg, 1.64 mmol)를 아르곤 분위기하 THF (15 ml)에 용해하였다. 3-펜틸-아민 (315 mg, 3.61 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 ml)과 0.1 M HCl (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.10(s, 1H), 6.00(m, 1H), 5.70(m, 1H),

5.60(m, 2H), 5.45(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.65(m, 3H), 1.95(m,

1H), 1.60(m, 3H), 1.45(s, 9H), 1.10(m, 4H), 0.85(t, 6H), MS (ES+) m/e 477 (MH⁺).

<438>

<439> {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<440> (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 (실시예 1 참조)의 절차와 유사한 절차를 이용하여 {(1S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-에닐}-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트ونی트릴 - 0.1% TFA)로 정제하였다.

¹H nmr (MeOD,

400 MHz); 8.10(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 1H), 2.85(m, 2H),

2.60(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.65(s, 9H), 1.60(m, 2H), 1.15(t, 3H), 0.95(t, 6H).

<441>

<442> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<443> {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (300 mg, 0.59 mmol)를 디클로로메탄 (5 ml)에 용해하였다. TFA (2 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를

진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (50 ml)과 포화 NaHCO₃ (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz);
 8.05(s, 1H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.00(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.40(q, 2H),
 2.10(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.20(t, 3H), 0.95(t, 6H), MS (ES+) m/e 411 (MH⁺).

<444>

<445> 실시예 15

<446> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-헥스-1-이닐-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<447> 실시예 3의 절차와 유사한 절차를 이용하여 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 상기 화합물을 제조하였다.

<448> 실시예 16

<449> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<450> 실시예 4의 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (46.8 mg, 90 μmol), L-페닐알라닌 (271 mg, 1.80 mmol) 및 요오드화나트륨 (6.75 mg, 45 μmol)을 0.5-2.5 ml 마이크로파 병에 두었다. 아세트니트릴 (0.25 ml) 및 NMP (0.25 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엘리스 (상표명) 옵티마이저 마이트로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 200 °C에서 가열하였다. 1시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/e 636 (MH⁺).

<451> 실시예 17

<452> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<453> 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로-펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14의 화합물)를 1-(2-아미노에틸)-피페리딘과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/e 503 (MH⁺).

<454> 실시예 18

<455> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-6-(1-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<456> 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로-펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14의 화합물)를 2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/e 514 (MH⁺).

<457> 실시예 19

<458> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-6-(1-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<459> 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14의 화합물)를 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/e 528 (MH⁺).

<460> 실시예 20

<461> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시

클로펜틸)-프로피온아미드

<462> 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14의 화합물)를 트랜스-1,4-디아미노시클로헥산과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. **MS (ES+) m/e 489 (MH⁺)**.

<463> 실시예 21

<464> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-아미노-2-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드

<465> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-이소부티르아미드

<466> 실시예 1의 절차와 유사한 절차를 이용하여 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (실시예 1의 화합물을 제조하기 위한 중간체)를 이소프로피오닐 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다. **MS (ES+) m/e 355 (MH⁺)**.

<467> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-아미노-2-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드

<468> 실시예 9의 절차와 유사한 절차를 이용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-이소부티르아미드를 2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<469> **MS (ES+) m/e 458 (MH⁺)**.

<470> 실시예 22

<471> 시클로프로판카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

<472> (2-클로로-9H-퓨린-6-일)-(2,2-디페닐-에틸)-아민

<473> 2,6-디클로로퓨린 (20.00 g, 106 mmol)을 아르곤 분위기하 THF (250 ml)에 용해하였다. 디이소프로필아민 (16.38 g, 127 mmol) 및 이어서 2,2-디페닐에틸아민 (25.00 g, 127 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 6시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매의 50%를 진공에서 제거하고, MeOH로 대체하였다. 얻어진 침전물을 여과 제거하고, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr

(d_r-DMSO, 400 MHz); 8.05(br s, 1H), 7.35-7.10(m, 10H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), **MS (ES+) m/e 350 (MH⁺)**.

<474>

<475> (1S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-엔올

<476> (2-클로로-9H-퓨린-6-일)-(2,2-디페닐-에틸)-아민 (12.92 g, 36.97 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (100 ml) 및 건조 DMSO (2 ml)를 첨가하고, 상기 현탁액을 얼음조에서 냉각하였다. 이어서, 수소화나트륨 95% (0.89 g, 36.97 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. (1S,4R)-시스 4-아세트옥시-2-시클로펜텐-1-올 (5.00 g, 35.20 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.38 g, 5.28 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 탈산소화된 건조 THF (50 ml)를 첨가하였다. 상기 용액을 음이온 용액에 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.03 g, 1.76 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (50 ml)에 용해하고, 격렬히 교반하면서 디에틸 에테르 (300 ml)에 부었다. 침전물을 여과 제거하고, 여액을 얻고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.65(m, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.25(d, 1H), 4.85(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.15(d, 1H), MS (ES+) m/e 432 (MH⁺).

<477>

<478> 탄산 (1S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

- <479> (1S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-엔올 (3.00 g, 6.95 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 건조 THF (100 ml) 및 이어서 건조 피리딘 (1.10 g, 13.90 mmol)을 첨가하였다. 에틸 클로로포르메이트 (3.02 g, 27.80 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4시간 후 TLC 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 ml)과 10% 시트르산 (200 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 이소-헥산/에틸 아세테이트 2:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.
- ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz): 7.70(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 4.20(c, 2H), 3.10(m, 1H), 1.95(d, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) m/e 504 (MH⁺).
- <480>
- <481> 9-((1R,4S)-4-(비스-(tert-부틸옥시카르보닐))-아미노-시클로펜트-2-에닐)-2-클로로-9H-퓨린-6-일]-2,2-디페닐-에틸)-아민
- <482> 탄산 (1S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (3.2 g, 6.3 mmol), 디-t-부틸 이미노-디카르복실레이트 (1.5 g, 7.0 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (250 mg, 0.95 mmol)을 아르곤 분위기하 탈기된 THF (30 ml)에 용해하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (291 mg, 0.32 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 40 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트:이소-헥산 (부피비 0:100)에서 서서히 에틸 아세테이트:이소-헥산 (부피비 20:80)으로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <483> LCMS (전기분무): m/z [MH⁺] 631.32
- <484> (1S,2R,3S,5R)-3-(비스-(tert-부틸옥시카르보닐))-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올
- <485> THF (60 ml) 중 9-((1R,4S)-4-(비스-(tert-부틸옥시카르보닐))-아미노-시클로펜트-2-에닐)-2-클로로-9H-퓨린-6-일]-2,2-디페닐-에틸)-아민 (2.9 g, 4.6 mmol)의 용액을 4-메틸 모르폴린 N-옥시드 (1.1 g, 9.3 mmol) 및 사산화오스륨 (물 중 4% 용액) (6 ml)으로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 메탄올:디클로로메탄 (부피비 0:100)에서 서서히 메탄올:디클로로메탄 (부피비 4:96)으로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <486> LCMS (전기분무): m/z [MH⁺] 665.34
- <487> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드로클로라이드
- <488> (1S,2R,3S,5R)-3-(비스-(tert-부틸옥시카르보닐))-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 (1.9 g, 2.9 mmol)을 염화수소 용액 (1,4-디옥산 중 4 M) (13 ml, 51.2 mmol)에 용해하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 아세트오니트릴 (0.1% HCl):물 (0.1% HCl) (부피비 0:100)에서 서서히 아세트오니트릴 (0.1% HCl):물 (0.1% HCl) (부피비 100:0)로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <489> LCMS (전기분무): m/z [MH⁺] 465.20
- <490> 시클로프로판카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드
- <491> 건조 THF (2.5 ml) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드로클로라이드 (200 mg, 0.4 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.35 ml, 2 mmol) 및 시클로프로판카르복실산 클로라이드 (0.036 ml, 0.4 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 아세트오니트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 0:100)에서 서서히 아세트오니트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 100:0)로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 역상

크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 533.25 ¹H nmr (MeOD, 400 MHz);
8.00(s, 1H), 7.40-7.25(m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H),
4.20(m, 2H), 4.00(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.85(m, 1H), 0.95-0.80(m, 4H)

<492>

<493>

시클로프로판카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

<494>

NMP: 아세트ونی트릴 (1:1) (0.5 ml) 중 시클로프로판카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액을 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (30 mg, 0.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)으로 처리하고, 상기 혼합물을 퍼스날 케미스트리 앰리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로와 반응기에서 30분 동안 200 °C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 아세트ونی트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 0:100)에서 서서히 아세트ونی트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 100:0)로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<495>

LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 650.22

<496>

실시예 23

<497>

시클로부탄카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

<498>

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

<499>

건조 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 히드로클로라이드 (실시예 22를 제조하기 위한 중간체) (100 mg, 0.2 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.17 ml, 1 mmol) 및 시클로부탄카르복실산 클로라이드 (0.023 ml, 0.2 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 아세트ونی트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 0:100)에서 서서히 아세트ونی트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 100:0)로 변화하는 농도구배 시스템으로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (51 mg)을 수득하였다.

LCMS (전기분부): 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)

<500>

<501>

시클로부탄카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트

<502>

시클로부탄카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시시클로펜틸}-아미드, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (중간체의 제조 참조) (30 mg, 0.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<503>

LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 664.44

<504>

실시예 24

<505>

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-시클로펜틸)-부티르아미드 트리플루오로아세테이트

<506>

N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-부티르아미드

<507>

(1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1, 2-디올 히드로클로라이드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체) 및 부티릴 클로라이드로부터 시클로부탄카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드와 동일한 방법으로 표제 화합물 (48 mg)을 제조 및 수득하였다.

LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 535.26. ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40-7.30(m, 8H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.00(m, 3H)

<508>

<509> 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-시클로펜틸)-부티르아미드 트리플루오로아세테이트

<510> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-부티르아미드, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (중간체의 제조 참조) (30 mg, 0.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<511> LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 652.44

<512> 실시예 25

<513> 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-시클로펜틸)-이소부티르아미드 트리플루오로아세테이트

<514> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드

<515> (1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1, 2-디올 히드로클로라이드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체) 및 이소부틸 클로라이드로부터 시클로부탄카르복실산 ((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로-펜틸)-아미드와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조 및 수득하였다.

LCMS (전기분부): m/z

[MH⁺] 535.26. ¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.00(s, 1H), 7.40-7.30(m, 8H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.20 (m, 6H)

<516>

<517> 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-시클로펜틸)-이소부티르아미드 트리플루오로아세테이트

<518> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (중간체의 제조 참조) (30 mg, 0.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<519> LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 652.44

<520> 실시예 26

<521> 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-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

<522> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드

<523> 건조 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 히드로클로라이드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체) (100 mg, 0.2 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.17 ml, 1 mmol) 및 페닐아세틸 클로라이드 (0.026 ml, 0.2 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해하고, 희석된 염산 (2 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물 (114 mg)을 수득하였다.

<524> LCMS (전기분부): m/z [MH⁺] 583.27

<525> 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-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

- <526> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (중간체의 제조 참조) (30 mg, 0.2 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 700.45
- <527> 실시예 27
- <528> 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트
- <529> 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시시클로펜틸)-아미드 (실시예 23을 제조하기 위한 중간체), 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (0.057 ml, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 639.45
- <530> 실시예 28
- <531> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-부티르아미드 트리플루오로아세테이트
- <532> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-부티르아미드 (실시예 24를 제조하기 위한 중간체), 1-(2-아미노에틸)-피페리딘 (0.057 ml, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 627.44
- <533> 실시예 29
- <534> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드 트리플루오로아세테이트
- <535> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-이소부티르아미드 (실시예 25를 제조하기 위한 중간체), 1-(2-아미노에틸)-피페리딘 (0.057 ml, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 627.44
- <536> 실시예 30
- <537> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드 트리플루오로아세테이트
- <538> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드 (실시예 26의 중간체), 1-(2-아미노에틸)-피페리딘 (0.057 ml, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 675.47
- <539> 실시예 31
- <540> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-N'-(2-피페리딘-1-일-에틸)-옥살아미드
- <541> 이속사졸-5-카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드
- <542> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드로클로라이드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체) 및 이속사졸-5-카르보닐 클로라이드로부터 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조 및 수득하였다.

- <543> LCMS(전기분부): m/z [MH⁺] 560.28.
- <544> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-N'-(2-피페리딘-1-일-에틸)-옥살아미드
- <545> 이속사졸-5-카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드, 1-(2-아미노에틸)-피페리딘 (51 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다.
LCMS(전기분부): m/z [MH⁺] 739.55
- <546> 실시예 32
- <547> 시클로프로판카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드
- <548> 시클로프로판카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체), (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 2종의 위치이성질체의 혼합물을 얻고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 시클로프로판카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드가 우세한 생성물을 수득함으로써 표제 화합물을 제조하였다.
- <549> LCMS(전기분부): m/z [MH⁺] 583.42
- <550> 실시예 33
- <551> 시클로부탄카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드
- <552> 시클로부탄카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (실시예 23의 화합물을 제조하기 위한 중간체), (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 2종의 위치이성질체의 혼합물을 얻고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 시클로부탄카르복실산 {(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드가 우세한 생성물을 수득함으로써 표제 화합물을 제조하였다.
- <553> LCMS(전기분부): m/z [MH⁺] 597.45
- <554> 실시예 34
- <555> 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-페닐-아세트아미드
- <556> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-클로로-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드 (실시예 26을 제조하기 위한 중간체), (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 2종의 위치이성질체의 혼합물을 얻고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 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-페닐-아세트아미드가 우세한 생성물을 수득함으로써 표제 화합물을 제조하였다. LCMS(전기분부): m/z [MH⁺] 633.46
- <557> 실시예 35
- <558> 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)-3-페닐-프로피온아미드

<559> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-페닐-프로피온아미드

<560> 건조 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 히드록로라이드 (실시예 22의 화합물을 제조하기 위한 중간체) (100 mg, 0.2 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.17 ml, 1 mmol) 및 3-페닐-프로피오닐 클로라이드 (0.03 ml, 0.2 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (2 ml)에 용해하고, 희석한 염산 (2 ml)으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<561> LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 597.32

<562> 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)-3-페닐-프로피온아미드

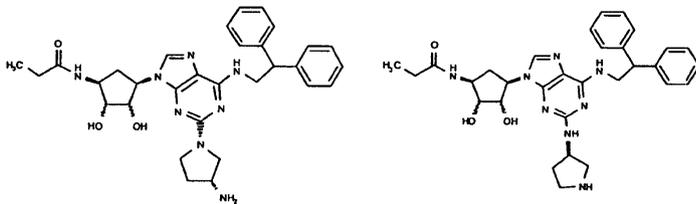
<563> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-페닐-프로피온아미드, (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 2종의 위치이성질체의 혼합물을 얻고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페닐-아세트아미드가 우세한 생성물을 수득함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

<564> LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 647.47

<565> 실시예 36a 및 36b

<566> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((1S,3R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 및

<567> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일-아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드



실시예 36a

실시예 36b

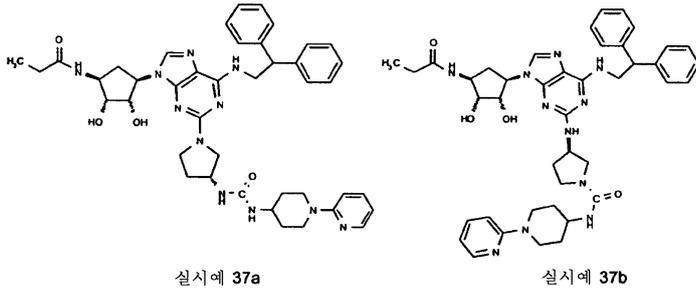
<568> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16의 화합물을 제조하기 위한 중간체), (R)-피롤리딘-3-일아민 (34 mg, 0.4 mmol) 및 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol)을 사용하여 실시예 22의 화합물을 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 2종의 위치이성질체, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((1S,3R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 36a) 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-피롤리딘-3-일-아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 36b)의 혼합물을 수득함으로써 상기 화합물을 제조하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 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)-프로피온아미드가 우세한 생성물을 수득하였다. LCMS(전기분무): m/z [MH⁺] 571.41

<570> 실시예 37a 및 37b

<571> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((1S,3R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 및

<572> (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



<573>

<574>

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 (30 mg, 0.04 mmol)를 톨루엔 (2 ml) 및 ⁱPrOH (1 ml)에 용해하였다. N-[1-(2-피리디닐)-4-피페리디닐]-1H-이미다졸-1-카르복사미드 (국제 특허 출원 WO 01/94368에 기재된 절차를 이용하여 제조됨)를 디클로로메탄 중의 용액으로서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 24시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하였다. 표제 화합물이 2종의 위치이성질체, 즉, N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((1S,3R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 (실시예 37a) 및 (R)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-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 (실시예 37b)의 혼합물로 존재하였고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 분리하였다.

<575>

LCMS (전기분무): m/z [MH]⁺ 596.42

<576>

실시예 37a 및 37b의 화합물의 구조는 NMR 분광법에서 제2 동위원소 효과를 이용하여 정해졌다. 동위원소 효과는 NMR 분광법 (문헌 [B. A. Bernheim and H. Batiz-Hernandez, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 3, 63-85 [1967]])에서 정립되어 있다. 제1 동위원소 효과는 널리 연구되어 왔지만 (문헌 [L.J. Altman et al. J. Am. Chem. Soc. 100, 8264-8266 [1978]]), 제2 동위원소 이동이 중요한 구조 정보를 제공한다. 이러한 제2 동위원소 효과는 부분 중수소화 화합물의 ¹H 또는 X-핵 (일반적으로 ¹³C) NMR 스펙트럼에서 관찰되며, 상기 기술은 SIMPLE (부분 표지된 실체의 제2 동위원소 다중항(Secondary Isotope Multiplets of Partially Labelled Entities))로 공지되어 있다. 분자 내 교환가능한 양자의 부분 중수소화는 느린 교환 조건하에 측정되는 여러 가지 동위원소 이성질체의 직접 관찰을 가능하게 하고, 공명 선 분리는 중수소화-유도된 제2 동위원소 이동에 기여하는 2-결합 및 3-결합 동위원소 효과에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 단일 탄소 원자로부터의 신호는 정량적으로 ¹H:²H 비에 의해 변화하는 강도 비를 갖는 일련의 다중항으로 관찰된다. 2- 및 3-결합 효과의 크기는 탄소의 배열, 및 또한 상기 교환가능한 기의 치환 및 수소 결합에 의해 변화한다. 이러한 신호 다중선 형성 및 동위원소 효과의 크기는 실시예 37a 및 실시예 37b의 구조를 분명히 정하고 확인하는 데 이용된다.

<577>

2개의 분자의 양성자 및 탄소 스펙트럼은 제안된 구조를 기초로 표준 1- 및 2-D 기술로 정해진다. 상기 2개의 우레아 카르보닐은 각각 실시예 37a에서 157.38 ppm 및 실시예 37b에서 156.34 ppm의 이동을 가졌다. 2개의 카르보닐 잔기 모두가 2개의 질소 원자에 결합하지만, 실시예 37a는 2개의 NH기에 결합하는 반면, 실시예 37b의 동등한 카르보닐은 1개의 NH기 및 프롤린 고리의 완전히 치환된 질소에 결합한다는 점이 주요 차이이다.

<578>

산화중수소를 2개의 샘플에 조심스럽게 적정한 결과, 약 50:50 비의 양성자 및 중수소화 교환성 잔기가 얻어졌다. D₂O 1 μl 분취액을 첨가하면서 교환가능한 양자의 정수를 측정하는 적정을 ¹H NMR로 모니터링하였다. 이어서, 고-분해능 ¹³C 스펙트럼을 상기 2개의 샘플에 대해 실행하였다. 실시예 37a의 연결 카르보닐은 3중항 구조를 나타내었고, 이는 2개의 결합 내에 2개의 부분 중수소화기가 존재할 때만 발생할 수 있다 (3중항은 NHCONH, [NDCONH/NDCONH] 및 NDCOND 탄소 공명으로 이루어짐). 그러나, 실시예 37b에서 동등한 탄소는 2중항 구조로 이루어져 있었고, 이로써 상기 연결 카르보닐이 하나의 NH기에만 연결된 구조임이 확인되었다.

<579>

실시예 38

<580>

9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르

복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2]비피리디닐-4-일)우레이도]-에틸}-아미드

- <581> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <582> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (국제 특허 출원 WO 2001/94368에 기재된 절차를 이용하여 제조됨)를 아르곤 분위기하 플라스크에 두었다. 건조 CHCl₃ (300 ml) 및 N,0-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (61 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 임의의 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 얻어진 오일에 MeOH (300 ml)를 첨가하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, MeOH (2 x 200 ml)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <583> ¹H NMR (DMSO, 400 MHz).
- <584> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-히드록시-시클로펜트-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <585> 아르곤 분위기하 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5 g, 13.4 mmol)에 탈산소화된 건조 테트라히드로푸란 (100 ml) 및 건조 디메틸 술폭시드 (2 ml)를 첨가하였다. 이어서, 수소화나트륨 95% (0.32 g, 13.4 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 40 °C에서 교반하였다. 개별적으로, 탈산화된 건조 테트라히드로푸란 (20 ml) 중 (1S,4R)-시스 4-아세트옥시-2-시클로펜텐-1-올 (1.89 g, 13.4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.53 g, 2.0 mmol)에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.69 g, 0.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 주사기를 통해 음이온 용액에 첨가하고, 이어서 얻어진 혼합물을 80 °C에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올을 첨가하고, 고체를 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 디클로로메탄/헥산으로부터 침전시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.50(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.55(m, 1H), 4.10(m 2H), 3.90(s, 2H), 3.80(s, 1H), 2.9(m, 1H), 1.75(m, 1H).
- <586>
- <587> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-에톡시카르보닐옥시-시클로펜트-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <588> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-히드록시-시클로펜트-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.80 g, 6.14 mmol)를 아르곤 분위기하 오븐 건조된 플라스크에 두었다. 건조 테트라히드로푸란 (30 ml) 및 이어서 건조 피리딘 (0.97 g, 12.3 mmol)을 첨가하였다. 에틸 클로로포르메이트 (2.66 g, 24.6 mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 ml)과 1 M HCl (2 x 200 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 200 ml), 물 (2 x 100 ml), 염수 (2 x 100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄 중 4% MeOH)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다. MS (ES+) m/e 528.3 (MH⁺).
- <589> 9-((1R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로펜트-2-에닐)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <590> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-에톡시카르보닐옥시-시클로펜트-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.2 g, 4.2 mmol)를 탈산소화된 테트라히드로푸란에 용해하였다. 얻어진 용액을 아르곤 분위기하 실온에서 교반하였다. 디-t-부틸 이미노디카르복실레이트 (0.9 g, 4.2 mmol), 트리페닐포스핀 (0.16 g, 0.63 mmol) 및 트리에틸아민 (0.42 g, 4.2 mmol), 및 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.22 g, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45 °C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 메탄올을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 80% 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ES+) m/e 536.4 (MH⁺).
- <591>
- <592> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜탈)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르

- <593> (1R, 2S, 3R, 5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올의 절차와 유사한 절차를 이용하여 9-((1R, 4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로펜탄-2-에닐)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <594> **MS (ES+) m/e 689.4 (MH⁺).**
- <595> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <596> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.5 g, 0.73 mmol)를 디옥산에 용해하고, 아르곤 분위기하에 교반하였다. 디옥산 중 4 M HCl (3.68 ml, 14.5 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 20시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다.
- <597> **MS (ES+) m/e 489.3 (MH⁺).**
- <598> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <599> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (200 mg, 0.36 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 ml)에 용해하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.16 ml, 0.9 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 10분 동안 교반하였다. 프로피오닐 클로라이드 (33 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 메탄올로 켄칭하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다.
- <600> **MS (ES+) m/e 545.3 (MH⁺).**
- <601> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드
- <602> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (62 mg, 1.0 mmol)를 에틸렌 디아민 (3.4 ml, 51 mmol)에 용해하고, 상기 용액을 105 °C에서 교반하였다. 45분 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다. **MS (ES+) m/e 573.4 (MH⁺).**
- <603> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-[3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2]피리디닐-4-일]우레이도]-에틸}-아미드
- <604> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜탄)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (25 mg, 0.044 mmol)를 톨루엔 (2 ml) 및 ¹PrOH (1 ml)에 용해하였다. N-[1-(2-피리디닐)-4-피페리디닐]-1H-이미다졸-1-카르복스아미드 (국제 특허 출원 WO 01/94368에 기재된 절차를 이용하여 제조됨) (12 mg, 0.044 mmol)를 디클로로메탄 중의 용액으로서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 24시간 후 LCMS 결과, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다. **MS (ES+) m/e 388.7 (MH⁺).**
- <605> 실시예 38의 화합물을 제조하는 별법을 하기에 기재하였다:
- <606> 9-[(1R, 4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-시클로펜탄-2-에닐]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <607> 디-t-부틸 이미노디카르복실레이트 대신 프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 9-((1R, 4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로펜탄-2-에닐)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르를 제조하는 데 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 실시예 37의 최종 화합물의 트리플루오로아세테이트

염인 상기 화합물을 제조하였다.

- <608> 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <609> t-부탄올 (40 ml) 및 물 (40 ml) 중 9-[(1R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (6.6 g, 10.82 mmol), 메탄 술폰아미드 (1.03 g, 10.82 mmol) 및 AD-혼합-α (16.23 g)를 포함하는 교반 현탁액에 사산화오스륨 (물 중 4% 용액 3 ml)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 36시간 동안 격렬히 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 메탄올로부터 표제 생성물을 침전시켰다. DCM:메탄올 (25:1)로 용리하는 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 모액으로부터 추가 생성물을 유도하였다.
- <610> {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸카르바모일-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일)]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르
- <611> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(tert-부톡시-카르보닐-프로피오닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <612> (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르복산 tert-부틸 에스테르
- <613> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 대신 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸카르바모일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라-히드로-2H-[1,2]비피리디닐-4-일)우레이도]-에틸}-아미드와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <614> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 디히드로클로라이드
- <615> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신 (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <616> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2]비피리디닐-4-일)우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <617> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 대신 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 디히드로클로라이드를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <618> 실시예 39
- <619> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <620> 시클로프로판 카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드를, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 대신 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아를 사용하여 실시예 22와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

- <621> 실시예 40
- <622> 시클로부탄카르복실산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-아미드 트리플루오로아세테이트
- <623> 이소-프로판올 (0.5 ml) 중 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 디히드로클로라이드 (0.02 g, 0.03 mmol), TEA (0.09 ml, 0.06 mmol)를 포함하는 혼합물을 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (DCM 중 10 mg/ml 용액 0.04 ml, 0.03 mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <624> 실시예 41
- <625> 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일-우레이도]-에틸)-아미드
- <626> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드로클로라이드 대신 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸)-아미드 디히드로클로라이드를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐-아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2]비피리디닐-4-일)우레이도]-에틸)-아미드와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <627> 실시예 42
- <628> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아세틸아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸)-아미드 트리플루오로아세테이트
- <629> THF (2 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸)-아미드 디히드로클로라이드 (0.02 g, 25 μmol), TEA (0.013 g, 125 μmol)를 포함하는 혼합물을 아세틸 클로라이드 (0.003 g, 40 μmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <630> 실시예 43
- <631> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-((R)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레이도]-에틸)-아미드 트리플루오로아세테이트
- <632> 1,2-디클로로에탄:이소-프로판올 (1:1 혼합물 0.2 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.01 g, 0.018 mmol) 및 1-(2-아미노-에틸)-3-((R)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아 (이미다졸과의 1:5 몰비 혼합물 0.022 g, 0.04 mmol)를 포함하는 용액을 환류 온도에서 70시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 65% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <633> 실시예 44
- <634> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 디히드로클로라이드
- <635> {1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피페리딘-4-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <636> 시클로프로판-카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록

시-시클로펜틸)-프로피온아미드를, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 대신 피페리딘-4-일-카르복산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 시클로프로판카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

- <637> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 디히드로클로라이드
- <638> {1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피페리딘-4-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (0.02 g, 0.03 mmol)를 HCl (메탄올 중 1.25 M 용액 1 ml)에 용해하고, 실온에서 밤새 방치하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <639> 실시예 45 및 46
- <640> 시클로프로판카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드를, 2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 대신 적합한 아민을 사용하여 시클로프로판카르복실산 ((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-시클로펜틸)-아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 이들 화합물, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-피롤리딘-1-일-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-피페라진-1-일-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트를 제조하였다.
- <641> 실시예 47
- <642> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <643> 1-(2-아미노-에틸)-3-((R)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아 대신 1-(2-아미노-에틸)-3-((S)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레아를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-((R)-1-피리딘-2-일-피롤리딘-3-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <644> 실시예 48
- <645> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-피페리딘-4-일-우레이도)-에틸]-아미드
- <646> 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노}-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르
- <647> 클로로포름 (5 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (0.1 g, 174 mmol)의 용액에 클로로포름 (5 ml) 중 4-이소시아네이트-Z-피페리딘 (0.045 g, 0.174 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 메탄올을 첨가하여 임의의 잔류 이소시아네이트를 키펅하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.
- <648> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-피페리딘-4-일-우레이도)-에틸]-아미드
- <649> 아르곤 분위기하 메탄올 (1 ml) 중 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노}-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (0.145 g, 0.174 mmol)의 용액을 탄소 상 수산화팔라듐 (0.054 g, 20% w/w 탄소)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기하에 두고, 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 녹색 오일로 수득하였다.
- <650> 실시예 49

- <651> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(1-메탄술폰닐-피페리딘-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <652> 아르곤의 불활성 분위기하 DMF (1 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-피페리딘-4-일-우레이도)-에틸]-아미드 (0.01 g, 0.0143 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (TEA) (0.003 g, 0.0286 mmol) 및 이어서 메실 클로라이드 (0.0016 g, 0.0143 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 방치한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <653> 실시예 50
- <654> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <655> 1,2-디클로로-에탄 (3 ml) 중 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (0.5 g, 1.1 mmol), DIPEA (0.227 ml, 1.3 mmol), 1-나프탈렌메틸아민 (0.175 ml, 1.2 mmol)을 포함하는 용액을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 염산 (0.1 M 용액 10 ml)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 교반하고, 유기 부분을 분리하고, TFA (1 ml)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 방치한 후, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <656> 실시예 51 내지 53
- <657> 1-나프탈렌메틸아민 대신 적합한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <658> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 51),
- <659> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 52),
- <660> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(3,3-디페닐-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 53)
- <661> 를 제조하였다. 실시예 53 및 54를 또한 탄산칼륨/메탄올로 처리하여 유리 형태의 생성물을 수득하였다.
- <662> 실시예 54
- <663> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <664> DMSO (0.2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (0.02 g, 0.03 mmol) 및 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (0.03 g, 0.15 mmol)를 포함하는 용액을 24시간 동안 100 °C로 가열하였다. 아세토니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 (mass directed) 정제용 LC-MS를 이용한 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <665> 실시예 55
- <666> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <667> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <668> 실시예 56

- <669> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <670> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (0.02 g, 0.03 mmol), (3R)-3-(BOC-아미노)피롤리딘 (0.028 g, 0.15 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.004 g, 0.03 mmol)을 0.5-2.5 ml 마이크로파 병에 두었다. 아세트니트릴 (0.25 ml) 및 NMP (0.25 ml)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 160 °C에서 30분 동안 가열하였다. DCM (3 ml) 및 물 (3 ml)을 상기 반응 혼합물에 첨가한 후, 교반하고, 유기 부분을 분리하고, TFA (0.5 ml)로 처리하였다. 실온에서 밤새 방치한 후, 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS를 이용한 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <671> 실시예 57
- <672> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <673> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <674> 실시예 58 및 59
- <675> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 본원에 기재된 바와 같이 제조된 적합한 출발 물질을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 이들 화합물, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 58) 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(3,3-디페닐-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 59)를 제조하였다.
- <676> 실시예 60 및 61
- <677> (3R)-3-(BOC-아미노)피롤리딘 대신 2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민을, N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 본원에 기재된 바와 같이 제조된 적합한 출발 물질을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 이들 화합물, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-프로필아미노)-2-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 60) 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(3,3-디페닐-프로필아미노)-2-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 61)를 제조하였다.
- <678> 실시예 62
- <679> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <680> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <681> 실시예 63
- <682> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(1-에틸-프로필아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디

히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

- <683> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <684> 실시예 64
- <685> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미노}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <686> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14)를, (S)-2-아미노-3-페닐-프로판-1-올 대신 C-((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일)-메틸아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <687> 실시예 65
- <688> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-아미노-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <689> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(9H-플루오렌-9-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <690> 1-나프탈렌메틸아민 대신 C-(9H-플루오렌-9-일)-메틸아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 50)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <691> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-아미노-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <692> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(9H-플루오렌-9-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <693> 실시예 66
- <694> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <695> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 50)를, (S)-2-아미노-3-페닐-프로판-1-올 대신 2-피페리딘-1-일-에틸아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <696> 실시예 67 내지 69
- <697> 2-피페리딘-1-일-에틸아민 대신 적합한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 66)와 유사하게 이들 화합물, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-시클로헥실아미노)-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실

시예 67), N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{2-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 68) 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미노)-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 69)를 제조하였다.

<698> 실시예 70

<699> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 51)를, L-페닐알라닌 대신 적합한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((S)-1-히드록시-메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 16)와 유사하게 이들 화합물, 즉, N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-시클로헥실아미노)-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 70), N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-2-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 71) 및 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-2-(((R)-1-에틸-피롤리딘-2-일메틸)-아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 72)를 제조하였다.

<700> 실시예 73

<701> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<702> THF (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 (실시예 36) (23 mg, 40 μmol)의 용액을 TEA (7.3 mg, 72 μmol)로 처리하고, 이어서 2,6-디클로로-4-이소시아네이트-피리딘 (6.8 mg 36 μmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 진탕하고, 이어서 밤새 방치하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<703> 실시예 74

<704> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-(3-티오펜-2-일-우레이도)-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<705> 2,6-디클로로-4-이소시아네이트-피리딘 대신 2-티에닐 이소시아네이트를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 73)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<706> 실시예 75

<707> 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)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<708> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 디히드로클로라이드 (실시예 38을 제조하기 위한 중간체) 대신 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 (실시예 36)를, 아세틸 클로라이드 대신 3-이소시아네이트-피리딘을 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아세틸아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라-히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 42)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<709> 실시예 76

<710> 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드

<711> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 14) 대신 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-

일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 (실시예 23을 제조하는 데 사용된 중간체)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 54)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

- <712> 실시예 77
- <713> 4-메틸-피페라진-1-카르복실산 {(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}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <714> 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드
- <715> DCM 중 N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드 (중간체의 제조 참조) (0.24 g, 0.39 mmol) 및 CDI (0.275 g, 1.7 mmol)를 포함하는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. 상기 화합물은 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합한 가변량의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸을 함께 갖는 이미다졸-우레아 중간체의 혼합물로 존재하였다.
- <716> 4-메틸-피페라진-1-카르복실산 {(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}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <717> DCM (1 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 (25 mg, 40 μmol)의 용액을 1-메틸 피페라진 (4 mg, 40 μmol)에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 1:1 TFA/물 (1 ml)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 농축하고, 아세트ونی트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <718> 실시예 78
- <719> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <720> 1-메틸 피페라진 대신 2-아미노 피리딘을 사용하여 4-메틸-피페라진-1-카르복실산 {(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}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 77)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <721> 실시예 79
- <722> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-4-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <723> NMP (0.5 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 (실시예 36) (16.6 mg, 29 μmol) 및 피리딘-4-일-카르복실산 페닐 에스테르 (문헌 [the Journal of Medicinal Chemistry (2005), 48(6), 1857-1872]에서 보고된 방법에 따라 제조됨) (6.9 mg, 32 μmol)를 포함하는 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0 내지 100% 아세트오니트릴 - 0.1 % HCl)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH+ 691].
- <724> 실시예 80
- <725> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-아미노-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <726> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(1-에틸-프로필아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 54)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.