



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0085055  
(43) 공개일자 2015년07월22일

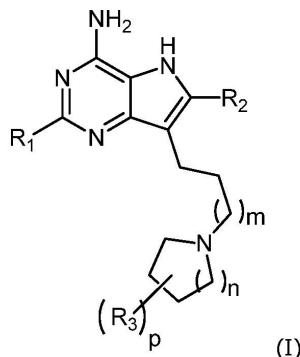
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*C07D 403/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*A61K 31/519* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7015893
- (22) 출원일자(국제) 2013년11월18일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년06월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/070472
- (87) 국제공개번호 WO 2014/081645  
국제공개일자 2014년05월30일
- (30) 우선권주장  
61/728,390 2012년11월20일 미국(US)  
61/774,087 2013년03월07일 미국(US)
- (71) 출원인  
글락소스미스클라인 엘엘씨  
미국 엘라웨어주 월밍턴 스위트 400 센터빌 로드  
2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)
- (72) 발명자  
코, 다이앤 매리  
영국 에스큐1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 건  
넬스 우드 로드 글로벌 페이턴츠 디파트먼트 글락  
소스미스클라인 (내)
- 스미스, 스테판 알란  
영국 에스큐1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 건  
넬스 우드 로드 글로벌 페이턴츠 디파트먼트 글락  
소스미스클라인 (내)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 신규한 화합물

### (57) 요 약

본 발명은 인간 인터페론 유도물질인 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염을 제공한다:



상기 식에서,  $R_1$ 은  $n-C_{4-6}$ 알킬 또는  $C_{1-2}$ 알콕시 $C_{1-2}$ 알킬-이고;  $R_2$ 는 수소 또는 메틸이고; 각각의  $R_3$ 는 하이드록시, 할로 또는  $n-C_{1-3}$ 알킬이고;  $m$ 은 2 내지 4의 값을 갖는 정수이고;  $n$ 은 0 내지 3의 값을 갖는 정수이고;  $p$ 는 0 내지 2의 값을 갖는 정수이다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물은 다양한 질병의 치료, 예를 들어, 알레르기 질환 및 다른 염증 질환, 예를 들어, 알레르기 비염 및 천식, 감염 질병 및 암의 치료에서 유용할 수 있고, 또한 백신 애쥬번트로서 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류  
*C07D 403/06* (2013.01)

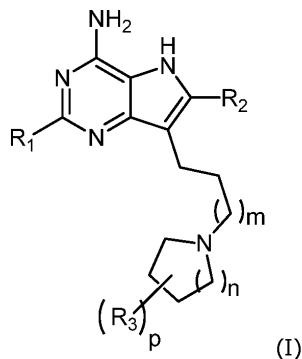
---

## 명세서

청구법위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염:



상기 식에서,  $R_1$ 은  $n\text{-C}_{4-6}$ 알킬 또는  $C_{1-2}$ 알콕시 $C_{1-2}$ 알킬-이고;

$R_2$ 는 수소 또는 메틸이고;

각각의  $R_3$ 는 하이드록시, 할로 또는  $n-C_{1-3}$ 알킬이고;

$m$ 은 2 내지 4의 값을 갖는 정수이고;

$n$ 은 0 내지 3의 값을 갖는 정수이고;

$p$ 는 0 내지 2의 값을 갖는 정수이다.

청구항 2

제 1항에 있어서,  $R_1$ 이  $n$ -부틸인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 3

제 1항에 있어서,  $R_1$ 이 에톡시메틸인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 4

제 1항에 있어서,  $R_1$ 이 2-메톡시에틸인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 가 수소인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 6

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 가 메틸인 화합물, 또는 이의 염.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서,  $m$ 이 2, 3 또는 4의 값을 갖는 정수인 화합물, 또는 이의 염.

## 청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 이 1 또는 2의 값을 갖는 정수인 화합물, 또는 이의 염.

**청구항 9**

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, p가 0인 화합물, 또는 이의 염.

**청구항 10**

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>3</sub>이 하이드록시 또는 할로인 화합물, 또는 이의 염.

**청구항 11**

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1이고 R<sub>3</sub>이 하이드록시 또는 플루오로인 화합물, 또는 이의 염.

**청구항 12**

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, p가 2이고 R<sub>3</sub>이 플루오로인 화합물, 또는 이의 염.

**청구항 13**

제 1항에 있어서, 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 염:

2-부틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(5-(피페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(4-(피페리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-(에톡시메틸)-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-(2-메톡시에틸)-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(5-(피페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(5-(피롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(6-(피롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-펜틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(5-(아제판-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(4-(아제판-1-일)부틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(6-(피롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(6-(아제티딘-1-일)헥실)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(5-(피롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-6-메틸-7-(4-(피롤리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

2-부틸-7-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

7-(5-(4-플루오로피페리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜틸)피페리딘-4-올;

(R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (R)-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜틸)페롤리딘-3-올;  
 1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜틸)아제티딘-3-올;  
 7-(6-(아제판-1-일)헥실)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-7-(6-(4-플루오로페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (R)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (R)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-7-(5-(3-메틸아제티딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-6-메틸-7-(6-(페롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 (R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;  
 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민; 및  
 2-(2-메톡시에틸)-7-(5-(페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민.

**청구항 14**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용되는 염의 형태의 화합물.

**청구항 15**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 염기의 형태의 화합물.

**청구항 16**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 17**

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물.

**청구항 18**

치료에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 19**

알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환, 및 암의 치료에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 20

알레르기 비염(allergic rhinitis)의 치료에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 21

천식(asthma)의 치료에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 청구항 22

알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환, 및 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

### 청구항 23

알레르기 비염을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

### 청구항 24

천식을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

### 청구항 25

치료적 유효량의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환 및 암의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환 및 암을 치료하는 방법.

### 청구항 26

치료적 유효량의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알레르기 비염의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기 비염을 치료하는 방법.

### 청구항 27

치료적 유효량의 제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 천식의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 천식을 치료하는 방법.

### 청구항 28

제 17항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 백신 조성물.

### 청구항 29

제 17항에 정의된 백신 조성물을 질환에 걸렸거나 걸리기 쉬운 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

### 청구항 30

치료용 약제를 제조하기 위한 제 17항에 정의된 백신 조성물의 용도.

## 발명의 설명

### 기술 분야

#### [0001] 발명의 기술 분야

본 발명은 화합물, 이의 제조 방법, 이를 함유하는 조성물, 및 다양한 질병, 특히 알레르기 질환 및 그 밖의 염

증 질환, 예를 들어 알레르기 비염(allergic rhinitis) 및 천식(asthma), 감염 질환, 및 암의 치료에서의 이의 용도, 및 백신 애쥬번트로서의 이의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

### 발명의 배경기술

[0003] 척추동물은 미생물의 침입에 의해 항상 위협받으며, 감염 병원체를 제거하기 위한 진화된 면역 방어 메커니즘을 갖는다. 포유동물에서, 상기 면역계는 선천 면역 및 후천 면역의 2개의 분기를 포함한다. 일차 숙주 방어는 대식세포 및 수지상 세포에 의해 매개되는 선천 면역계이다. 후천 면역은 감염의 후기 단계에서 병원체의 제거를 수반하며, 또한 면역학적 기억의 발생을 가능케 한다. 후천 면역은 유전자 재배열을 겪는 항원-특이적 수용체를 갖는 광범위한 레퍼토리의 램프구로 인해 매우 특이적이다.

[0004] 포유동물에서 효과적인 선천 면역 반응의 발생에 중심적인 것은 다수의 효과를 유도하기 위해 세포에 대해 작용하는 인터페론 및 다른 사이토카인의 유도를 발생시키는 메커니즘이다. 인간에서, 타입 I 인터페론은 9번 염색체 상의 유전자에 의해 엔코딩되며, 인터페론 알파(IFN $\alpha$ )의 적어도 13개의 아이소형(isoform) 및 인터페론 베타(IFN $\beta$ )의 하나의 아이소형을 엔코딩하는 관련 단백질의 패밀리이다. 인터페론은 바이러스 감염으로부터 세포를 보호할 수 있는 물질로서 처음 기재되었다(Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). 재조합 IFN $\alpha$ 는 생물학적 치료제로서 처음 승인되었고, 바이러스 감염 및 암에서 중요한 요법이 되었다. 세포에 대한 직접적인 항바이러스 활성에 더하여, 인터페론은 면역계의 세포에 대해 작용하는 면역 반응의 효능있는 조정자인 것으로 공지되어 있다(Gonzalez-Navajas J.M. et al Nature Reviews Immunology, 2012; 2, 125-35).

[0005] Toll-유사 수용체(TLR)는 인간에서 기재된 10개의 패턴 인식 수용체의 패밀리이다(Gay, N.J. et al, Annu. Rev. Biochem., 2007: 46, 141-165). TLR은 선천 면역 세포에 의해 주로 발현되며, 여기서 이의 역할은 감염의 징후에 대해 환경을 모니터하고, 활성화 시, 침입 병원체의 제거에 목표를 둔 방어 메커니즘을 동원하는 것이다. TLR에 의해 촉발된 초기 선천 면역-반응은 감염의 핵산을 제한하는 반면, 전염증성 사이토카인 및 이들을 유도하는 케모카인은 항원 제시 세포, B 세포, 및 T 세포의 동원 및 활성화를 발생시킨다. TLR은 적응 면역-반응의 특성을 조정하여, 수지상 세포-활성화 및 사이토카인 방출을 통한 적절한 보호를 제공할 수 있다(Akira S. et al, Nat Immunol., 2001: 2, 675-680). 다양한 TLR 효능제로부터 관찰된 반응의 프로파일은 활성화된 세포 유형에 좌우된다.

[0006] TLR7은 비-자가 핵산을 검출하기 위해 특화된 세포의 엔도솜 구획에 국소화된 TLR의 서브그룹의 구성원(TLR 3, 7, 8, 및 9)이다. TLR7은 ssRNA의 인지를 통해 항-바이러스 방어에서 중요한 역할을 한다(Diebold S.S. et al, Science, 2004: 303, 1529-1531; and Lund J. M. et al, PNAS, 2004: 101, 5598-5603). TLR7은 인간에서 제한된 발현-프로파일을 가지며, 주로 B 세포 및 형질세포양 수지상 세포(pDC) 및 덜한 정도로 단핵구에 의해 발현된다. 형질세포양 DC는 바이러스 감염에 반응하여 높은 수준의 인터페론-알파(IFN $\alpha$ ) 및 인터페론-베타(IFN $\beta$ )를 분비하는 주요한 타입 I 인터페론-생성 세포인 램프구-유래 수지상 세포(말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 0.2-0.8%)의 독특한 집단이다(Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23, 275-306).

[0007] Toll-유사 수용체를 통한 타입 I 인터페론 및 다른 사이토카인의 활성화를 포함하는 선천 면역 반응을 자극할 수 있는 소분자 화합물의 투여는 인간 질병의 치료 또는 예방을 위한 중요한 전략이 될 수 있다. 동물 및 인간에서 인터페론 알파를 유도할 수 있는 TLR7의 소분자 효능제가 기재되었다(Takeda K. et al, Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76). TLR7 효능제는 인터페론 알파를 유도하는 것으로 오랫 동안 공지된 이미다조퀴놀린(imidazoquinoline) 화합물, 예를 들어, 이미퀴모드(imiquimod) 및 레시퀴모드(resiquimod), 옥소아데닌 유사체 및 또한 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어, 록소리빈(loxoribine) 및 7-티아-8-옥소구아노신을 포함한다(Czarniecki. M., J. Med. Chem., 2008: 51, 6621-6626; Hedayat M. et al, Medicinal Research Reviews, 2012: 32, 294-325). 이러한 유형의 면역조절 전략은 알레르기 질병(Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), 바이러스 감염(Horcroft N.J. et al, J. Antimicrob. Chemother., 2012: 67, 789-801), 암(Krieg A., Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95), 다른 염증성 질환, 예를 들어, 과민성 장 질병(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)의 치료에서, 및 백신 애쥬번트(Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7)로서 유용할 수 있는 화합물을 확인하는 잠재성을 갖는다.

[0008] 더욱 특히, 알레르기 질병은 알레르겐에 대한 Th2-편향 면역-반응과 관련된다. Th2 반응은 IgE의 상승된 수준과 관련되며, 이러한 IgE의 상승된 수준은 비만 세포에 대한 IgE의 효과를 통해 알레르겐에 대한 과민성을 촉진

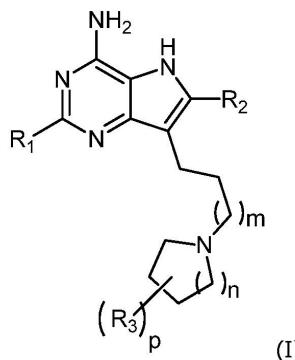
시켜, 예를 들어, 천식 및 알레르기 비염에서 관찰되는 증상을 발생시킨다. 건강한 개체에서, 알레르겐에 대한 면역-반응은 혼합된 Th2/Th1 및 조절성 T 세포 반응과 더욱 균형이 이루어진다. TLR7 리간드는 시험관 내에서 Th2 사이토카인을 감소시키고, Th1 사이토카인 방출을 향상시키고, 생체 내에서 알레르기 폐 모델에서 Th2-타입 염증 반응을 개선시키는 것으로 밝혀졌다(Duechs M.J., *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2011: 24, 203-214; Fili L. et al, *J. All. Clin. Immunol.*, 2006: 118, 511-517; Tao et al, *Chin. Med. J.*, 2006: 119, 640-648; Van L.P. *Eur. J. Immunol.*, 2011: 41, 1992-1999). 따라서, TLR7 리간드는 알레르기 개체에서 관찰되는 면역-반응을 재균형화시키고, 질병 변화를 야기시키는 잠재성을 갖는다. TLR7 효능제를 이용한 최근의 임상 연구는 TLR7의 반복된 비내 자극이 알레르기 비염 및 알레르기 천식 둘 모두를 갖는 환자에서 알레르겐에 대한 반응성에서의 지속된 감소를 발생시키는 것을 밝혀내었다(Greiff L. *Respiratory Research*, 2012: 13, 53; Leaker B.R. et al, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012: 185, A4184).

인간 인터페론 IFN $\alpha$ 의 신규한 소분자 유도물질에 대한 연구에서, 화합물을 이용한 일차 인간 공여체 세포 또는 전체 혈액의 자극을 기초로 하여 소분자(메커니즘과 관계 없이)를 특성규명하는 검정 전략이 개발되었고, 본원에 개시되어 있다.

발명의 내용

발명의 개요

첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염에 관한 것이다:



상기 식에서,  $R_1$ 은  $\mu$ -C<sub>4-6</sub>일킬 또는 C<sub>1-2</sub>일킬시C<sub>1-2</sub>일킬-이고;

$R_2$ 는 수소 또는 메틸이고;

각각의  $R_2$ 는 하이드록시 할로 또는  $n=C_{1-2}$  액체이고;

$m$ 은 2 내지 4의 값을 갖는 정수이고;

$n$ 은 0 내지 3의 값을 갖는 정수이고;

$p$ 는 0 내지 2의 값을 갖는 정수이다.

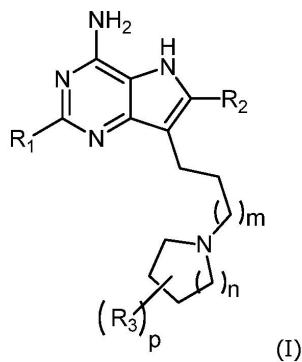
본 발명의 특정한 화합물은 인간 인터페론의 유도물질인 것으로 밝혀졌고 인간 인터페론의 공지된 유도물질에 비해 바람직한 발생(developability) 프로파일을 지닐 수 있다. 또한, 본 발명의 특정한 화합물은 TNF $\alpha$ 와 관련하여 IFN $\alpha$ 에 선택성을 나타낼 수 있다. 인간 인터페론을 유도하는 화합물은 다양한 질환의 치료, 예를 들어 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 예를 들어 알레르기 비염 및 천식의 치료, 감염 질환 및 암의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 관한 것이다. 본 발명은 추가로 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 이용하여 이와 관련된 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 백신 애쥬번트로서의 용도를 지닐 수 있다. 결과적으로, 본 발명은 추가로 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 및 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 특정한 화합물은 효능있는 면역조절제이므로, 이들의 취급에 있어서 주의를 기울여야 한다.

발명의 상세한 설명

[0024] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염에 관한 것이다:



[0026] 상기 식에서,  $R_1$ 은  $n$ - $C_{4-6}$ 알킬 또는  $C_{1-2}$ 알콕시 $C_{1-2}$ 알킬-이고;

[0027]  $R_2$ 는 수소 또는 메틸이고;

[0028] 각각의  $R_3$ 는 하이드록시, 할로 또는  $n$ - $C_{1-3}$ 알킬이고;

[0029]  $m$ 은 2 내지 4의 값을 갖는 정수이고;

[0030]  $n$ 은 0 내지 3의 값을 갖는 정수이고;

[0031]  $p$ 는 0 내지 2의 값을 갖는 정수이다.

[0032] 추가 양태에서,  $R_1$ 은  $n$ -부틸이다.

[0033] 추가 양태에서,  $R_1$ 은 에톡시메틸이다.

[0034] 추가 양태에서,  $R_1$ 은 2-메톡시에틸이다.

[0035] 추가 양태에서,  $R_2$ 는 수소이다.

[0036] 추가 양태에서,  $R_2$ 는 메틸이다.

[0037] 추가 양태에서,  $m$ 은 2, 3 또는 4의 값을 갖는 정수이다.

[0038] 추가 양태에서,  $n$ 은 1 또는 2의 값을 갖는 정수이다..

[0039] 추가 양태에서,  $p$ 는 0이다.

[0040] 추가 양태에서,  $R_3$ 는 하이드록시 또는 할로이다.

[0041] 추가 양태에서,  $p$ 는 1이고  $R_3$ 는 하이드록시 또는 플루오로이다.

[0042] 추가 양태에서,  $p$ 는 2이고  $R_3$ 는 플루오로이다.

[0043] 화학식 (I)의 화합물의 예가 하기 그룹에 제공되며, 이들은 본 발명의 추가 양태를 형성한다:

[0044] 2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

[0045] 2-부틸-7-(5-(페페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

[0046] 2-부틸-7-(4-(페페리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

[0047] 2-(에톡시메틸)-7-(6-(페페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민;

- [0048] 2-(2-메톡시에틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0049] 2-부틸-6-메틸-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0050] 2-부틸-6-메틸-7-(5-(파페리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0051] 2-부틸-6-메틸-7-(4-(파페리딘-1-일)부틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0052] 2-부틸-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0053] 2-부틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0054] 2-펜틸-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0055] 7-(5-(아제판-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0056] 7-(4-(아제판-1-일)부틸)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0057] 2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0058] 7-(6-(아제티딘-1-일)헥실)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0059] 2-부틸-6-메틸-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0060] 7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0061] 7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0062] 2-부틸-6-메틸-7-(4-(파롤리딘-1-일)부틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0063] 2-부틸-7-(5-(4,4-디플루오로파페리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0064] 2-부틸-7-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0065] 7-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0066] 1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)펜틸)파페리딘-4-올;
- [0067] (R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0068] (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0069] (R)-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0070] (S)-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0071] (S)-1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)펜틸)파롤리딘-3-올; 및
- [0072] 1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)펜틸)아제티딘-3-올;
- [0073] 7-(6-(아제판-1-일)헥실)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0074] 2-부틸-7-(6-(4-플루오로파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0075] (R)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0076] (S)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0077] (S)-2-부틸-7-(5-(2-메틸파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0078] (R)-2-부틸-7-(5-(2-메틸파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0079] 2-부틸-7-(5-(3-메틸아제티딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0080] 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0081] 2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0082] 2-부틸-7-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0083] (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;

- [0084] (R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0085] 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민;
- [0086] 2-(2-메톡시에틸)-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민, 및 이들의 염.
- [0087] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 명시된 수의 구성원 원자를 지닌 포화된 직선 탄화수소 사슬을 의미한다. 예를 들어,  $n\text{-C}_{4-6}$  알킬은 4 내지 6개의 탄소 원자를 지닌 포화된 직선 탄화수소 사슬을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 치환되지 않는다. 용어 "알킬"은  $n$ -부틸을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0088] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 산소 원자에 단일 결합으로 연결된 명시된 수의 구성원 원자를 지닌 포화된 직선 탄화수소 사슬을 의미한다. 예를 들어,  $C_{1-2}$ 알콕시는 1 또는 2개의 탄소 원자를 지니는 알콕시기를 나타내고, 각각 메톡시 또는 에톡시로 지칭될 것이다.
- [0089] 본원에서 사용되는 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.
- [0090] 본원에서 본 발명의 화합물에 대한 언급은 유리 염기로서, 또는 염, 예를 들어 약학적으로 허용되는 염으로서의 화학식 (I)의 화합물을 의미한다.
- [0091] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 유리 염기의 형태이다.
- [0092] 화학식 (I)의 화합물의 염은 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용될 수 있는 없지만 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있는 염을 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태이다. 염은 특정한 무기산 또는 유기산으로부터 유래될 수 있다.
- [0093] 염의 예는 약학적으로 허용되는 염이다. 약학적으로 허용되는 염은 산 부가염을 포함한다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 문헌[Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)]을 참조하라.
- [0094] 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예는, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 오르토인산, 질산, 인산, 또는 황산과 같은 무기산, 또는, 예를 들어, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 푸마르산, 말산, 석신산, 살리실산, 말레산, 글리세로인산, 타르타르산, 벤조산, 글루탐산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 나프탈렌설폰산, 예컨대 2-나프탈렌설폰산, 헥산산 또는 아세틸 살리실산과 같은 유기산과의 염을 포함한다.
- [0095] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 염의 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 형태를 그 범위 내에 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 디말레이트 또는 헤미-석시네이트 염.
- [0096] 염은 당 분야에 널리 공지된 기법, 예를 들어 용액으로부터 침전 이후 여과에 의해, 또는 용매의 증발에 의해 형성될 수 있다.
- [0097] 전형적으로, 약학적으로 허용되는 산 부가염은 임의로 유기 용매와 같은 적합한 용매에서 화학식 (I)의 화합물과 적합한 산 (예컨대, 브롬화수소산, 염산, 황산, 말레산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산 또는 석신산)을 반응시켜, 일반적으로, 예를 들어 결정화 및 여과에 의해 분리되는 염을 제공함에 의해 형성될 수 있다.
- [0098] 다수의 유기 화합물은 이들이 반응하거나 이들이 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 복합체는 "용매화물"로서 알려져 있다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로서 알려져 있다. 높은 비등점을 갖는 용매 및/또는 수소 결합을 형성하는 경향이 높은 용매, 예를 들어 물, 에탄올, 이소-프로필 알콜, 및 N-메틸 피롤리디논을 이용하여 용매화물을 형성할 수 있다. 용매화의 확인 방법은 NMR 및 미량분석을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 화학식 (I)의 화합물의 용매화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에서 사용되는 용어 용매화물은 유리 염기 화합물 뿐 아니라 이의 임의의 염 둘 모두의 용매화물을 포함한다.
- [0099] 본 발명의 특정한 화합물은 키랄 원자 및/또는 다수의 결합을 함유할 수 있으므로, 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 개개의 입체이성질체든 라세미 변형을 포함하는 이들의 혼합물이든 간에, 광학 이성질체를 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체를 포함한다. 임의의 입체이성질체는 10 중량 % 미만, 예를 들어 5 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 임의의 다른 입체이성질체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 임의의 광학 이성질체는 10 중량% 미만, 예를 들어 5 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 이의 대립물을

함유할 수 있다.

[0100] 본 발명의 특정한 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 개개의 호변이성질체든 이들의 혼합물이든 간에, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체를 포함함이 이해될 것이다.

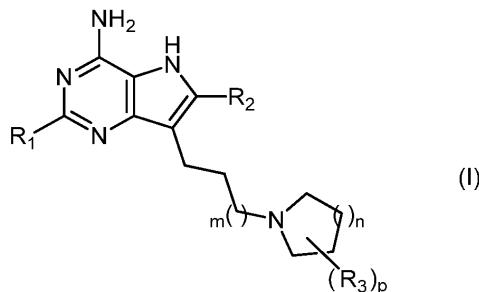
[0101] 본 발명의 화합물은 결정형 또는 무정형일 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물의 일부 결정형은 다형체로서 존재할 수 있고, 이들 모두는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 열역학적으로 가장 안정한 다형태 또는 본 발명의 화합물의 형태가 특히 흥미롭다.

[0102] 본 발명의 화합물의 다형태는, 비제한적으로, X-선 분말 회절 (XRPD), 적외선 분광법 (IR), Raman 분광법, 시차 주사 열량측정법 (DSC), 열중량 분석 (TGA) 및 고체-상태 핵자기 공명 (ssNMR)을 포함하는 다수의 통상적인 분석 기법을 이용하여 특성화되고 구별될 수 있다.

[0103] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 모든 적합한 동위원소 변화를 포함한다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 동위원소 변화는 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 번호지만 자연에서 대개 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는 원자로 대체된 것으로서 정의된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{36}\text{Cl}$ 을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물의 특정한 동위원소 변화, 예를 들어,  $^3\text{H}$  또는  $^{14}\text{C}$ 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 삼중수소화, 즉,  $^3\text{H}$ , 및 탄소-14, 즉,  $^{14}\text{C}$ , 동위원소는 이들의 제조의 용이성 및 검출성에 대해 특히 바람직하다. 추가로, 중수소, 즉,  $^2\text{H}$ 와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사적 안정성으로부터 생기는 특정한 치료적 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요건을 제공할 수 있어서, 일부 환경에 바람직할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 동위원소 변화는 일반적으로 통상적인 기법, 예컨대 이후 실시예에 기재된 제법에 의해 또는 예시적인 방법에 의해 적합한 시약의 적절한 동위원소 변화를 이용하여 제조될 수 있다.

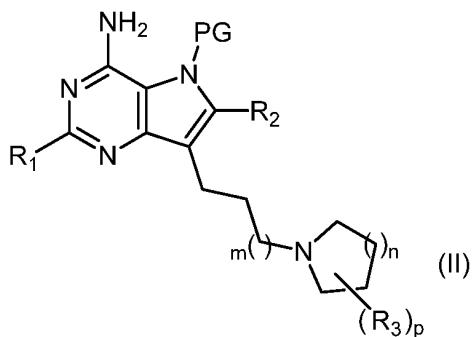
[0104] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물, 수화물, 이성질체 및 다형태 및 이들의 염 및 용매화물이 본 발명의 범위 내에 포함됨이 상기로부터 이해될 것이다.

#### 화합물 제조



[0106]

[0107] 이에 따라, 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 공정이 제공되며, 이 공정은 하기 화학식 (II)의 화합물의 탈보호 및 이후에, 필요한 경우, 그렇게 형성된 화합물의 염을 제조하는 것을 포함한다:



[0108]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  및  $p$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, PG는 벤질옥시메틸(BOM), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM) 또는 p-톨루엔설포닐과 같은 보호기이다.

[0110]

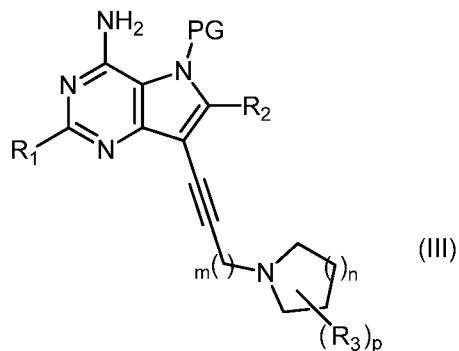
예를 들어, PG가 BOM인 화학식 (II)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올에 용해되고, 수소의 존재 하에, 적합한 온도에서, 예를 들어 20-60°C에서 Thales H-큐브™와 같은 장치에서 적합한 촉매, 예를 들어 탄소상 10% 팔라듐을 통과한다. 생성물 (I)은 용매의 제거에 의해 분리되고, 필요한 경우 정제된다.

[0111]

예를 들어, PG가 SEM인 화학식 (II)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 70°C에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 에틸렌디아민과 반응한다. 생성물 (I)은 용매의 제거에 의해 분리되고, 필요한 경우 정제된다.

[0112]

화학식 (II)의 화합물은 촉매의 존재 하에 하기 화학식 (III)의 화합물과 수소의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0113]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  및  $p$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0115]

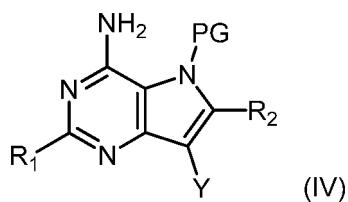
예를 들어, 화학식 (III)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 메틸 알콜 또는 에틸 알콜에 용해되고, 수소의 존재 하에, 적합한 온도에서, 예를 들어 20-60°C에서 Thales H-큐브™와 같은 적합한 흐름 수소화 장치에서 적합한 촉매, 예를 들어 탄소상 10% 팔라듐을 통과한다. 생성물 (II)은 용매의 제거에 의해 분리되고, 필요한 경우 정제된다.

[0116]

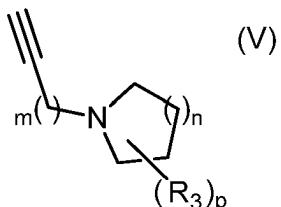
보호기가 벤질옥시메틸(BOM)인 경우, 알킨 환원 반응은 보호기의 동시 제거를 발생시켜 화학식 (I)의 화합물을 바로 수득할 수 있다.

[0117]

화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물과 하기 화학식 (V)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0118]



[0119]

[0120]

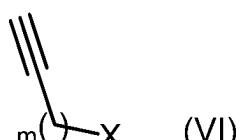
상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  및  $p$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고,  $Y$ 는 이탈기, 예를 들어 할로겐, 예컨대 요오드 또는 브롬 또는 알킬 설포네이트, 예컨대 트리플루오로메탄 설포네이트이다.

[0121]

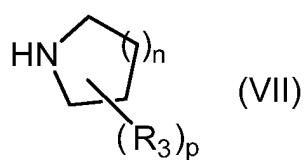
예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물, 화학식 (V)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어  $N,N$ -디메틸포름아미드에, 구리(I) 아이오다이드, 적합한 촉매, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 20-55°C에서 적합한 기간 동안, 예를 들어 0.5-17시간 동안 가열된다. 생성물 (III)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0122]

화학식 (V)의 화합물은 하기 화학식 (VI)의 화합물과 하기 화학식 (VII)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0123]



[0124]

상기 식에서,  $m$ ,  $R_3$ ,  $n$  및  $p$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,  $X$ 는 이탈기, 예를 들어 할로겐, 예컨대 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 알킬 설포네이트, 예컨대  $p$ -톨루엔설포네이트이다.

[0126]

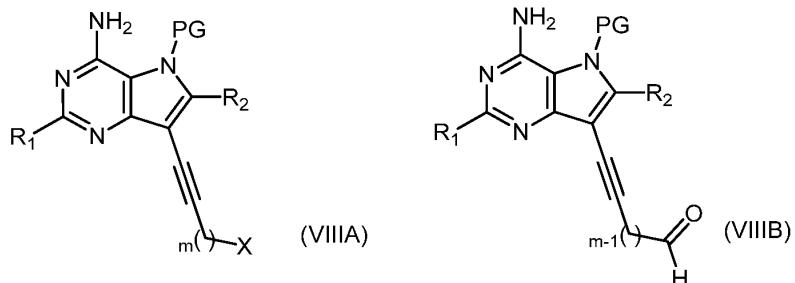
예를 들어, 화학식 (VI)의 화합물, 화학식 (VII)의 화합물 및 적합한 염기, 예를 들어 탄산수소나트륨은 적합한 용매, 예를 들어  $N,N$ -디메틸포름아미드에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 80-100°C에서 적합한 기간 동안, 예를 들어 16-18시간 동안 가열된다. 생성물 (V)은 수성 작업 및 정제 후에, 예를 들어 적합한 결정질 염, 예를 들어 옥살레이트 염의 분리에 의해 분리된다.

[0127]

화학식 (VI) 및 화학식 (VII)의 화합물은 시판되거나 문현에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0128]

대안적으로, 화학식 (III)의 화합물은 하기 화학식 (VIIIA) 또는 화학식 (VIIIB)의 화합물과 화학식 (VII)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0129]

[0130]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$  및  $m$ 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, X는 화학식 (VI)의 화합물에 대해 정의된 이탈기이다.

[0131]

예를 들어, 화학식 (VIIIA)의 화합물, 화학식 (VII)의 화합물 및 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민은 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 60–80°C에서 적합한 기간 동안, 예를 들어 16–26시간 동안 가열된다. 생성물 (III)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0132]

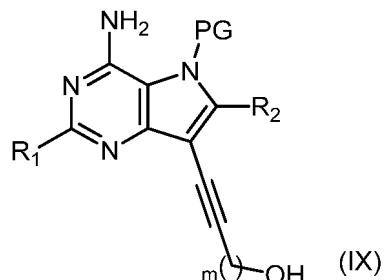
예를 들어, 적합한 환원제, 예를 들어 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중 화학식 (VIIIB)의 화합물, 화학식 (VII)의 화합물 및 전조제, 예를 들어 4Å 분자체의 혼합물에 첨가하고, 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서 적합한 기간, 예를 들어 1-2시간 동안 교반한다. 생성물 (III)은 수성작업 및 정제 후에 분리된다.

[0133]

화학식 (VIIIA)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물과 화학식 (VI)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물, 화학식 (VI)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드에, 구리(I) 아이오다이드, 적합한 측매, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서 적합한 기간, 예를 들어 18-20시간 동안 가열된다. 생성물 (VIIIA)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0134]

화학식 (VIIIB)의 화합물은 4-메틸모르폴린 N-옥사이드의 존재 하에 하기 화학식 (IX)의 화합물과 산화제, 예를 들어 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0135]

[0136]

상기 식에서  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $m$ 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

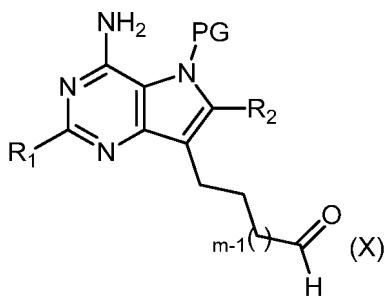
[0137]

예를 들어, 화학식 (IX)의 화합물, 적합한 산화제, 예를 들어 테트라프로필암모늄 페루테네이트를 4-메틸모르폴린 N-옥사이드의 존재 하에, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 및 아세토니트릴의 혼합물에서 적합한 온도, 예를 들어 20°C로 적합한 기간, 예를 들어 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 생성물 (VIII B)을 용매의 제거 및 필요한 경우 경제에 의해 분리시켰다.

[0138]

화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물과 적절한 알킨-1-올의 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 화합물, 알킨-1-올은 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드에, 구리(I) 아이오다이드, 적합한 촉매, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에 용해되고, 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서 적합한 기간, 예를 들어 18–20시간 동안 가열된다. 생성물 (IX)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0139] 대안적으로, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (X)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:

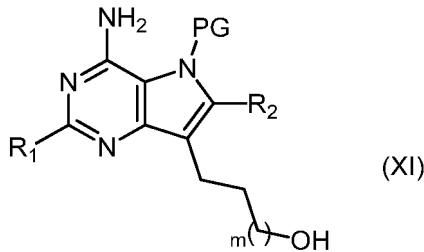


[0140]

[0141] 상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 m은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0142] 예를 들어, 적합한 환원제, 예를 들어 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중 화학식 (X)의 화합물, 화학식 (VII)의 화합물 및 건조제, 예를 들어 4Å 분자체의 혼합물에 첨가하고, 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서, 적합한 기간, 예를 들어 1-2시간 동안 교반한다. 생성물 (II)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0143] 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0144]

[0145] 상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 m은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

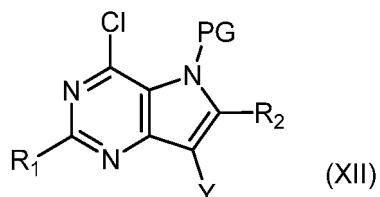
[0146] 예를 들어, 화학식 (XI)의 화합물, 적합한 산화제, 예를 들어 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트는 4-메틸모르폴린 N-옥사이드의 존재 하에, 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 및 아세토니트릴의 혼합물에서 적합한 온도, 예를 들어 20°C로 적합한 기간, 예를 들어 2시간 동안 교반되었다. 생성물 (X)은 용매의 제거 및 필요한 경우 정제에 의해 분리되었다.

[0147]

화학식 (XI)의 화합물은 촉매의 존재 하에 화학식 (IX)의 화합물과 수소의 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IX)의 화합물은 적합한 용매, 예를 들어 에탄올에 용해되고, 수소의 존재 하에, 적합한 온도, 예를 들어 20-60°C에서 Thales H-큐브™와 같은 장치에서 적합한 촉매, 예를 들어 탄소상 10% 팔라듐을 통과한다. 생성물 (XI)은 용매의 제거 및 필요한 경우 정제에 의해 분리된다.

[0148]

화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물과 암모니아의 용액의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0149]

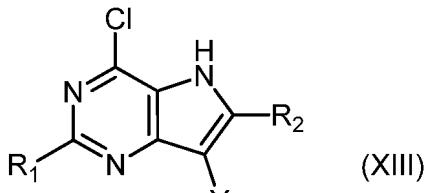
[0150] 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고, Y는 화학식 (IV)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0151]

예를 들어, 암모니아 수용액 (0.88)을 적합한 용매, 예를 들어 이소-프로필 알콜에서 화학식 (XII)의 화합물의

용액에 첨가한다. 그 후 생성된 혼합물을 마이크로파 허터에서 적합한 온도, 예를 들어 120-150°C로 적합한 기간, 예를 들어 1-2시간 동안 가열한다. 생성물 (IV)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0152] 화학식 (XII)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 화합물과 하기 화학식 (XIV)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0153]



[0154]

상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0156]

화학식 (XIV)의 화합물은 보호기 PG에 적합한 전구체, 예를 들어 벤질 클로로메틸 에테르 또는 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란이다.

[0157]

예를 들어, 적합한 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란 중 화학식 (XIII)의 화합물을 적합한 염기, 예를 들어 오일 중 소듐 하이드라이드의 혼탁액으로 처리한다. 화학식 (XIV)의 화합물, 예를 들어 벤질 클로로메틸 에테르 또는 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란을 첨가하고, 반응 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서 적합한 기간, 예를 들어 1-4시간 동안 교반한다. 생성물 (XII)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0158]

화학식 (XIII)의 화합물은 하기 화학식 (XV)의 화합물과 할로겐화제, 예를 들어 N-아이오도석신이미드의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0159]

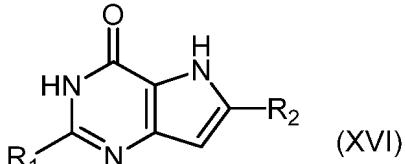
상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0161]

예를 들어, 화학식 (XV)의 화합물을 적합한 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란에 용해시키고, N-아이오도석신이미드와 적합한 온도, 예를 들어 20°C에서 적합한 기간, 예를 들어 1-2시간 동안 반응시킨다. 생성물 (XIII)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0162]

화학식 (XV)의 화합물은 하기 화학식 (XVI)의 화합물과 염소화 시약, 예를 들어 옥시염화인의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0163]

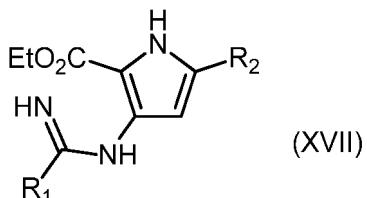
상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0165]

예를 들어, 화학식 (XVI)의 화합물을 옥시염화인에 혼탁시키고, 적합한 온도, 예를 들어 120°C에서 적합한

기간, 예를 들어 3-4시간 동안 가열시킨다. 과량의 옥시염화인을 진공에서 제거할 수 있고, 이어서 잔류물을 엎음에 붓고, 혼합물의 pH를 7-9로 조정한다. 그 후 생성물을 적합한 유기 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트로 추출한다. 생성물 (XV)은 용매의 제거 및 필요한 경우 정제에 의해 분리된다.

[0166] 화학식 (XVI)의 화합물은 하기 화학식 (XVII)의 화합물과 적합한 염기, 예를 들어 소듐 하이드록사이드의 반응에 의해 제조될 수 있다:

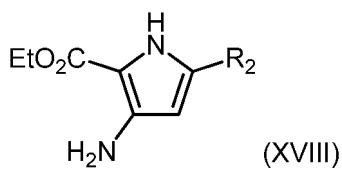


[0167]

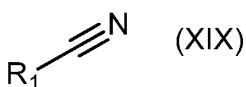
상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0169] 예를 들어, 적합한 용매, 예를 들어 에틸 알콜 중 화학식 (XVII)의 화합물의 용액을 소듐 하이드록사이드의 수용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어 80-100°C에서 적합한 기간, 예를 들어 4-18시간 동안 교반시킨다. 생성물 (XVI)은 수성 작업 및 정제 후에 분리된다.

[0170] 화학식 (XVII)의 화합물은 하기 화학식 (XVIII)의 화합물과 하기 화학식 (XIX)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0171]

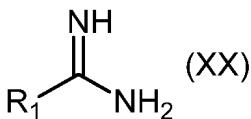


[0172]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0174] 예를 들어, 화학식 (XIX)의 화합물 중 화학식 (XVIII)의 화합물의 혼탁액을 적합한 용매 중 염화수소의 용액, 예를 들어 1,4-디옥산 중 염화수소의 용액으로 처리하고, 적합한 온도, 50-70°C에서 적합한 기간, 예를 들어 16-18시간 동안 가열한다. 생성물 (XVIII)은 적합한 용매, 예를 들어 3차-부틸 메틸 에테르를 첨가시킨 후 여과 후에 분리된다.

[0175] 대안적으로, 화학식 (XVI)의 화합물은 화학식 (XVIII)의 화합물과 하기 화학식 (XX)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0176]

상기 식에서,  $R_1$ 은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0178] 예를 들어, 화학식 (XVIII)의 화합물 및 화학식 (XX)의 화합물의 혼합물을 적합한 용매, 예를 들어 o-크실렌에서, 적합한 온도, 예를 들어 환류에서, 적합한 기간, 예를 들어 3일 동안 가열한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 생성물 (XVI)이 여과 후에 분리된다.

[0179] 화학식 (VI), (VII), (XIV), (XVIII), (XIX) 및 (XX)의 화합물은 문헌에 공지되어 있거나, 예를 들어 Sigma-

*Aldrich, UK*로부터 시판되거나, 공지된 절차, 예를 들어, 그러한 절차와 관련된 대로 각각이 본원에서 참조로 포함되는, 문헌[*J. March, Advanced Organic Chemistry, 6th Edition (2007), WileyBlackwell*], 또는 문헌[*Comprehensive Organic Synthesis (Trost B.M. and Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991)*]과 같이 합성 방법의 표준 참조 문헌에 개시된 절차를 이용한 유추에 의해 제조될 수 있다.

[0180] 본원에 기재된 합성 경로에 이용될 수 있는 그 밖의 보호기의 예 및 이들의 제거 수단은 그러한 절차와 관련된 대로 본원에서 참조로서 포함되는 문헌[*T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006*]에서 찾아볼 수 있다.

[0181] 상기 기재된 임의의 반응 또는 공정에 대해, 통상적인 가열 및 냉각 방법, 예를 들어 온도-조절되는 오일조 또는 온도-조절되는 핫-블록, 및 얼음/염욕 또는 드라이 아이스/아세톤욕이 각각 이용될 수 있다. 통상적인 분리 방법, 예를 들어 수성 또는 비수성 용매로부터의 또는 용매로의 추출이 이용될 수 있다. 무수 마그네슘 설페이트, 또는 무수 소듐 설페이트와 진탕시키거나, 소수성 프럿을 통해 통과시키는 것과 같은 유기 용매, 용액, 또는 추출물을 건조시키는 통상적인 방법이 이용될 수 있다. 필요에 따라, 통상적인 정제 방법, 예를 들어 결정화 및 크로마토그래피, 예를 들어 실리카 크로마토그래피 또는 역상 크로마토그래피를 이용할 수 있다. 결정화는 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 또는 부탄올과 같은 통상적인 용매, 또는 이들의 수성 혼합물을 이용하여 수행될 수 있다. 특수한 반응 시간 온도는 반응-모니터 기법, 예를 들어 박막 크로마토그래피 및 LC-MS에 의해 전형적으로 결정될 수 있음이 이해될 것이다.

[0182] 적절한 경우 본 발명의 화합물의 개별적인 이성질체 형태는 부분입체이성질체 유도체의 분별 결정 또는 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (키랄 HPLC)와 같은 통상적인 절차를 이용하여 개별적인 이성질체로서 제조될 수 있다.

[0183] 화합물의 확실한 입체화학은 X-선 결정학과 같은 통상적인 방법을 이용하여 결정될 수 있다.

#### 이용 방법

[0185] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염이 잠재적으로 유리한 효과를 지니는 질병 상태의 예는 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환 예를 들어 알레르기 비염 및 천식, 감염 질환, 및 암을 포함한다.

[0186] 면역 반응의 조절제로서 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 비제한적으로 염증 또는 알레르기 질환, 예컨대 천식, 알레르기 비염 및 비결막염(rhinoconjunctivitis), 음식 알레르기(food allergy), 과민성 폐질환(hypersensitivity lung diseases), 호산성 폐렴(eosinophilic pneumonitis), 자연형 과민성 질환(delayed-type hypersensitivity disorders), 죽상경화증(atherosclerosis), 췌장염(pancreatitis), 위염(gastritis), 결장염(colitis), 골관절염(osteoarthritis), 건선(psoriasis), 사르코이드증(sarcoidosis), 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome), 세기관지염(bronchiolitis), 만성폐쇄폐병(chronic obstructive pulmonary disease), 굴염(sinusitis), 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 광선 각화증(actinic keratosis), 피부 이형성증(skin dysplasia), 만성 두드러기(chronic urticaria), 습진(eczema) 및 모든 유형의 피부염(dermatitis)을 포함하는 면역-매개 질병의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0187] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 비제한적으로 기도 바이러스 악화(airways viral exacerbations) 및 편도염(tonsillitis)을 포함하는 기도 감염에 대한 반응의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 화합물은 또한 비제한적으로 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 쇼그렌 질병(Sjogrens disease), 강직척추염(ankylosing spondylitis), 공피증(scleroderma), 피부근육염(dermatomyositis), 당뇨병(diabetes), 이식 거부(graft rejection), 예를 들어 이식편대숙주병(graft-versus-host disease), 크론병(Crohn's disease)을 포함 하지만 이로 한정되지 않는 염증성 창자병 및 (inflammatory bowel diseases) 및 궤양대장염(ulcerative colitis)을 포함하는 자가면역 질병의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0188] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한, 비제한적으로, 간염 바이러스 (예컨대, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스), 인간 면역결핍 바이러스, 유두종바이러스, 헤르페스바이러스, 호흡기 바이러스 (예컨대, 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 리노바이러스, 폐렴후바이러스, 파라인플루엔자바이러스, SARS), 및 웨스트 나일 바이러스에 의해 야기된 것들을 포함하는 감염 질환의 치료에 유용할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한, 예를 들어, 박테리아, 진균류, 또는 원생동물에 의해 야기되는 미생물 감염의 치료에 유용할 수 있다. 이는 비제한적으로 결핵(tuberculosis), 박테리아 폐렴

(bacterial pneumonia), 아스페르길루스증(aspergillosis), 히스토플라스마증(histoplasmosis), 칸디다증(candidosis), 폐포자충증(pneumocystosis), 나병(leprosy), 클라미디아(chlamydia), 효모균성 질병(cryptococcal disease), 와포자충증(cryptosporidiosis), 톡소포자충증(toxoplasmosis), 리슈만편모충증(leishmania), 말라리아(malaria), 및 파동편모충증(trypanosomiasis)을 포함한다.

[0189] 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 염은 또한 다양한 암의 치료, 특히 면역요법에 반응성인 것으로 알려져 있고, 비제한적으로, 신장 세포 암종, 폐암, 유방암, 직장결정암, 방광암, 흑색종, 백혈병, 림프종 및 난소암을 포함하는 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0190] 본원에서 치료 또는 요법에 대한 언급은 질환에 따라 예방 뿐만 아니라 확립된 증상의 치료에도 확대될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0191] 따라서, 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본 발명의 추가 양태로서 제공된다.

[0192] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 치료에 사용될 때, 이것은 활성 치료제로서 이용됨이 이해될 것이다.

[0193] 이에 따라, 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환, 및 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0194] 또한, 이에 따라, 알레르기 비염의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0195] 또한, 이에 따라, 천식의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0196] 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환, 및 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 추가로 제공된다.

[0197] 알레르기 비염을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 추가로 제공된다.

[0198] 천식을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 추가로 제공된다.

[0199] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환 및 암의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기 질환 및 그 밖의 염증 질환, 감염 질환 및 암을 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

[0200] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 알레르기 비염의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기 비염을 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

[0201] 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 천식의 치료가 필요한 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 천식을 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

[0202] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 백신 애쥬번트로서의 잠재적인 용도를 갖는다.

[0203] 따라서, 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물이 본 발명의 추가 양태로서 제공된다.

[0204] 이에 따라, 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 또는 항원 조성물의 용도가 본 발명의 추가 양태로서 제공된다.

[0205] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물을 질환에 걸렸거나 걸리기 쉬운 인간 피검체에 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 추가로 제공된다.

#### 조성물

[0207] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 필수적인 것은 아니지만 일반적으로 환자로의 투여 전에 약학적 조성물로 제형화될 것이다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의

약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0208] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 임의의 편리한 방식으로 투여를 위해 제형화될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 경구, 국소, 흡입, 비내, 협측, 비경구 (예를 들어 정맥내, 피하, 피내, 또는 근내) 또는 직장 투여를 위해 제형화될 수 있다. 한 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 추가 양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 국소 투여, 예를 들어 비내 또는 흡입 투여를 위해 제형화된다.

[0209] 경구 투여를 위한 정제 및 캡슐은 통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거칸트, 전분의 점액, 셀룰로스, 또는 폴리비닐 피롤리돈; 충전제, 예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 당, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트 또는 소르비톨; 유통제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 봉해제, 예를 들어 감자 전분, 크로스카멜로스 소듐 또는 소듐 전분 글리콜레이트; 또는 습윤제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다. 정제는 당 분야에 잘 알려진 방법에 따라 코팅될 수 있다.

[0210] 경구 액체 제조물은, 예를 들어, 수성 또는 유성 혼탁액, 용액, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭서의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성되기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그러한 액체 제조물은 통상적인 첨가제, 예컨대 혼탁제, 예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 하이드록시메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 젤 또는 수소화된 식용 지방; 에멀젼 화제, 예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노-올레아이트 또는 아카시아; 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있다), 예를 들어 아몬드 오일, 분별 코코넛유, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜; 또는 보존제, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산을 함유할 수 있다. 제조물은 또한 적합한 완충 염, 향료, 착색제 및/또는 감미제 (예컨대, 만니톨)을 함유할 수 있다.

[0211] 비내 투여를 위한 조성물은 점액에 의해 또는 가압 펌프에 의해 코에 투여되는 수성 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위한 회석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코로의 투여를 위한 조성물은 하나 이상의 부형제, 예를 들어 하나 이상의 혼탁제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 긴장성 조정제, 하나 이상의 공-용매를 함유할 수 있고, 조성물의 pH를 조절하기 위한 성분, 예를 들어 완충 시스템을 포함할 수 있다. 추가로, 조성물은 항산화제, 예를 들어 소듐 메타바이설파이트, 및 맛-차폐제와 같은 다른 부형제를 함유할 수 있다. 조성물은 또한 네뷸라이제이션에 의해 코 또는 기도의 다른 영역에 투여될 수 있다.

[0212] 비내 조성물은 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(들)이 비강의 모든 영역 (표적 조직)에 전달되게 할 수 있고, 추가로 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(들)이 오랜 기간 동안 표적 조직과 접촉을 유지하도록 할 수 있다. 비내 조성물에 적합한 투여 섭생은 비강을 깨끗하게 한 후에 환자가 코를 통해 천천히 흡입하는 것일 것이다. 흡입 동안 조성물은 한쪽 콧구멍으로 투여될 것이고, 그 동안 다른 한쪽을 손으로 막는다. 그 후 이러한 절차는 다른 콧구멍에 대해 반복될 것이다. 전형적으로, 콧구멍 당 1회 또는 2회의 분무가 상기 절차에 의해 매일 1회, 2회 또는 3회, 이상적으로는 하루에 1회 투여될 것이다. 1일-1회 투여에 적합한 비내 조성물이 특히 흥미롭다.

[0213] 혼탁제(들)는 포함되는 경우 전형적으로 조성물의 총 중량에 기반하여 0.1 내지 5% (w/w), 예컨대 1.5% 내지 2.4% (w/w)의 양으로 제공될 것이다. 약학적으로 허용되는 혼탁제의 예는 비제한적으로 Avicel® (미세결정질 셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 소듐), 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 비감(veegum), 트래거칸트, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 크산탄 겉, 카보풀 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0214] 폐 또는 코로의 투여를 위한 조성물은 하나 이상의 보존제의 포함에 의해 미생물 또는 진균류 오염 및 성장으로부터 보호될 수 있는 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 항미생물제 또는 보존제의 예는 비제한적으로 사차 암모늄 화합물 (예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 세트리미드 (cetrimide), 세틸피리디늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드 및 미리스틸 피콜리늄 클로라이드), 수은제 (예를 들어 페닐질산수은, 아세트산페닐수은 및 티메로살), 알콜제 (예를 들어 클로로부탄올, 페닐에틸 알콜 및 벤질 알콜), 항균 에스테르 (예를 들어 파라-하이드록시벤조산의 에스테르), 킬레이팅제, 예컨대 디소듐 에데테이트 (EDTA) 및 그 밖의 항균제, 예컨대 클로르헥시딘, 클로로크레솔, 소르브산 및 이의 염 (예컨대 포타슘 소르베이트) 및 폴리믹신을 포함한다. 약학적으로 허용되는 항진균제 또는 보존제의 예는 비제한적으로 소듐 벤조에이트, 소르브산, 소듐 프로피오네이트, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤을 포함한다.

보존제(들)는 포함되는 경우 조성물의 총 중량에 기반하여 0.001 내지 1% (w/w), 예컨대 0.015% 내지 0.5% (w/w)의 양으로 제공될 수 있다.

[0215] 조성물 (예를 들어 적어도 하나의 화합물이 혼탁되어 있다)은 조성물의 수성상에서 약제 입자의 용해를 촉진시키는 기능을 하는 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이용된 계면활성제의 양은 혼합 동안 발포를 야기하지 않는 양이다. 약학적으로 허용되는 계면활성제의 예는 지방 알콜, 에스테르 및 에테르, 예컨대 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트 (폴리소르베이트 80), 매크로골 에테르, 및 폴록사머를 포함한다. 계면활성제는 조성물의 총 중량에 기반하여 약 0.01 내지 10% (w/w), 예컨대 0.01 내지 0.75% (w/w), 예를 들어 약 0.5% (w/w)의 양으로 제공될 수 있다.

[0216] 하나 이상의 긴장성-조정제(들)는 체액, 예컨대 비강의 유체와 긴장성을 달성하여, 감소된 수준의 자극을 발생시키기 위해 포함될 수 있다. 약학적으로 허용되는 긴장성-조정제의 예는 비제한적으로 소듐 클로라이드, 텍스트로스, 자일리톨, 칼슘 클로라이드, 글루코스, 글리세린 및 소르비톨을 포함한다. 긴장성-조정제는 존재하는 경우 조성물의 총 중량에 기반하여 0.1 내지 10% (w/w), 예컨대 4.5 내지 5.5% (w/w), 예를 들어 약 5.0% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.

[0217] 본 발명의 조성물은 적합한 완충제, 예컨대 소듐 시트레이트, 시트르산, 트로메타몰, 포스페이트, 예컨대 디소듐 포스페이트 (예를 들어 도데카하이드레이트, 햅타하이드레이트, 디하이드레이트 및 무수 형태), 또는 소듐 포스페이트 및 이들의 혼합물의 첨가에 의해 완충될 수 있다.

[0218] 완충제는 존재하는 경우 조성물의 총 중량에 기반하여 0.1 내지 5% (w/w), 예를 들어 1 내지 3% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.

[0219] 맷-차페제의 예는 수크랄로스, 수크로스, 사카린 또는 이의 염, 프럭토스, 텍스트로스, 글리세롤, 옥수수 시럽, 아스파탐, 아세설팜-K, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 암모늄 글리시리지네이트, 타우마틴, 네오팜, 만니톨, 멘톨, 유칼립투스 오일, 캄포르, 천연 향미제, 인공 향미제, 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0220] 하나 이상의 공-용매(들)는 약제 화합물(들) 및/또는 다른 부형제의 용해성을 보조하기 위해 포함될 수 있다. 약학적으로 허용되는 공-용매의 예는, 비제한적으로, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG300 또는 PEG400), 및 메탄올을 포함한다. 한 구체예에서, 공-용매는 프로필렌 글리콜이다.

[0221] 공-용매(들)는 존재하는 경우 조성물의 총 중량에 기반하여 0.05 내지 30% (w/w), 예컨대 1 내지 25% (w/w), 예를 들어 1 내지 10% (w/w)의 양으로 포함될 수 있다.

[0222] 흡입 투여를 위한 조성물은 가압 펌프 또는 흡입기, 예를 들어, 저장소 건조 분말 흡입기, 단위-용량 건조 분말 흡입기, 미리-계량된 다중-용량 건조 분말 흡입기, 코 흡입기 또는 가압 에어로졸 흡입기, 네뷸라이저 또는 인서플레이터에 의해 기도에 투여되는 수성, 유기 또는 수성/유기 혼합물, 건조 분말 또는 결정질 조성물을 포함한다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위해 희석제 또는 담체로서 물을 함유하고, 완충제, 긴장성 조절제 등과 같은 통상적인 부형제와 함께 제공될 수 있다. 수성 조성물은 또한 네뷸라이제이션에 의해 코 및 기도의 다른 영역에 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 수용액 또는 혼탁액 또는 적절한 액화 추진제를 이용하여, 계량된 용량 흡입기와 같은 가압 팩으로부터 전달되는 에어로졸일 수 있다.

[0223] 코 (예를 들어, 비염을 치료하기 위해) 또는 폐에 국소적으로 투여하기 위한 조성물은 가압 펌프에 의해 비강에 전달되는 가압된 에어로졸 조성물 및 수성 조성물을 포함한다. 비강에 국소적으로 투여하기에 적합한 가압되지 않은 조성물이 특히 흥미롭다. 적합한 조성물은 이러한 목적을 위한 희석제 또는 담체로서 물을 함유한다. 폐 또는 코에 투여하기 위한 수성 조성물은 완충제, 긴장성-조절제 등과 같은 통상적인 부형제와 함께 제공될 수 있다. 수성 조성물은 또한 네뷸라이제이션에 의해 코에 투여될 수 있다.

[0224] 유체 분배기는 일반적으로 비강에 유체 조성물을 전달하는데 사용될 수 있다. 유체 조성물은 수성 또는 비-수성일 수 있으나, 전형적으로 수성이다. 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 혼탁액 또는 용액으로서 제형화될 수 있다. 그러한 유체 분배기는 분배 노즐 또는 분배 오리피스를 지닐 수 있고, 유체 분배기의 펌프 메커니즘에 사용자가 가한 힘이 적용될 때 이를 통해 유체 조성물의 계량된 용량이 분배된다. 그러한 유체 분배기에는 일반적으로 유체 조성물의 다수회의 계량된 용량의 저장소가 제공되고, 상기 용량은 순차적인 펌프 작동시에 분배될 수 있다. 대안적으로, 비강으로의 유체 조성물의 전달을 위한 유체 분배기는 용량-제한적으로 설계될 수 있고, 예를 들어 단일 사용 분배기는 단일 용량을 포함한다. 분배 노즐 또는 오리피스는 비강으로의 유체 조성물의 분무 분배를 위해 사용자의 콧구멍으로 삽입되도록 구성될 수 있다. 상기 언급

된 유형의 유체 분배기는 문헌[International Patent Application publication number WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited)]에 기재되고 예시되어 있다. 분배기는 유체 조성물을 함유하기 위해 컨테이너 상에 탑재된 압축 펌프를 가진 유체-배출 장치를 수용한 하우징을 갖는다. 하우징은 펌프를 압축시켜 하우징의 비강 노즐을 통해 펌프 대流通 밖으로 조성물의 계량된 용량을 펌핑하도록 하는 캠에 의해 컨테이너를 하우징에서 위쪽으로 이동시키는 하우징에 대해 내향으로 이동가능한 적어도 하나의 손가락-작동되는 사이드 레버를 갖는다. 한 구체 예에서, 유체 분배기는 WO 2005/044354의 도 30-40에 예시된 일반적인 유형을 갖는다.

[0225] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 수성 조성물은 또한 국제 특허 출원 번호 WO2007/138084 (Glaxo Group Limited)에 기재되고, 예를 들어 이의 도면 22-46을 참조로 기재된 펌프, 또는 영국 특허 출원 번호 GB0723418.0 (Glaxo Group Limited)에 기재되고, 예를 들어 이의 도면 7-32를 참조로 기재된 펌프에 의해 전달될 수 있다. 펌프는 GB0723418.0의 도 1-6에 기재된 작동기에 의해 작동될 수 있다.

[0226] 흡입에 의한 폐로의 국소 전달용 건조 분말 조성물은 흡입기 또는 인서플레이터에서의 사용을 위해, 예를 들어, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지, 또는, 예를 들어, 적층 알루미늄 호일의 블리스터에 제공될 수 있다. 분말 블렌드 조성물은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 흡입을 위한 분말 믹스 및 적합한 분말 기재 (담체/희석제/부형제 물질), 예컨대 단당류, 이당류 또는 다당류 (예를 들어 락토스 또는 전분)를 함유한다. 건조 분말 조성물은 또한 약물 및 담체 외에, 추가의 부형제 (예를 들어 삼원 작용제, 예컨대 당 에스테르, 예를 들어 셀로비오스 옥타아세테이트, 칼슘 스테아레이트, 또는 마그네슘 스테아레이트)를 포함할 수 있다.

[0227] 한 구체예에서, 흡입 투여에 적합한 조성물은 적합한 흡입 장치 내부에 탑재된 약제 팩(들) 상에 제공되는 복수의 밀봉된 용량 컨테이너에 혼입될 수 있다. 당 분야에 공지된 대로 컨테이너는 파열, 박리되거나 한 번에 하나씩 달리 개방될 수 있고, 건조 분말 조성물의 용량은 흡입 장치의 마우스피스 상에서 흡입에 의해 투여될 수 있다. 약제 팩은 수많은 상이한 형태를 취할 수 있고, 예를 들어 디스크-형상이거나 연장된 스트립일 수 있다. 대표적인 흡입 장치는 GlaxoSmithKline에 의해 판매되는 DISKHALER™ 및 DISKUS™ 장치이다.

[0228] 흡입 가능한 건조 분말 조성물은 또한 흡입 장치에서 별크 저장소로서 제공될 수 있고, 이 때 장치에는 계량된 용량이 장치의 마우스피스에서 환자 흡입에 의해 흡입될 수 있도록 하는, 조성물의 용량을 저장소에서 흡입 채널로 계량하기 위한 계량 메커니즘이 제공된다. 이러한 유형의 예시적인 시판 장치는 TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Scherling) 및 CLICKHALER™ (Innovata.)이다.

[0229] 흡입 가능한 건조 분말 조성물을 위한 추가의 전달 방법은 캡슐에 제공된 다음 (캡슐 당 1 용량) 전형적으로 요구에 따라 환자에 의해 흡입 장치에 부하되는 조성물의 계량된 용량에 대한 것이다. 장치는 캡슐을 파열하거나, 관통하거나, 달리 여는 수단을 지녀서, 환자가 장치 마우스피스를 흡입할 때 용량이 환자의 폐에 운반되게 할 수 있다. 그러한 장치의 시판되는 예로서, ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) 및 HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim.)이 언급될 수 있다.

[0230] 흡입에 적합한 가압 에어로졸 조성물은 혼탁액 또는 용액일 수 있고, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 적합한 추진제, 예컨대 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 하이드로플루오로알кан, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 에어로졸 조성물은, 예를 들어, WO 94/21229호 및 WO 98/34596호(Minnesota Mining and Manufacturing Company)에 기재된 바와 같이 당 분야에 널리 공지된 추가의 조성물 부형제, 예를 들어, 계면활성제, 예를 들어, 올레산, 레시틴 또는 올리고락트산 또는 이의 유도체, 및 공-용매, 예를 들어, 에탄올을 임의로 함유할 수 있다. 가압 조성물은 일반적으로 벨브(예를 들어, 계량 벨브)로 폐쇄되고, 마우스 피스가 제공된 작동기에 적합화된 캐니스터(예를 들어, 알루미늄 캐니스터) 내에서 유지될 것이다.

[0231] 연고, 크림 및 젤은, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 젤화 작용제 및/또는 용매의 첨가와 함께 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있다. 따라서, 상기 기재는, 예를 들어, 물 및/또는 오일, 예를 들어, 액체 파라핀 또는 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩 기름 또는 피마자유, 또는 용매, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 기재의 특성에 따라 사용될 수 있는 증점제 및 젤화 작용제는 연성 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 양털-지방, 밀랍, 카르복시폴리메틸렌 및 셀룰로스 유도체, 및/또는 글리세릴 모노스테아레이트 및/또는 비-이온성 에멀젼화제를 포함한다.

[0232] 로션은 수성 또는 유성 기재와 함께 제형화될 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 에멀젼화제, 안정화제, 분산제, 혼탁제 또는 증점제를 또한 함유할 것이다.

- [0233] 외부 적용을 위한 분말은 임의의 적합한 분말 기재, 예를 들어, 탈크, 락토스 또는 전분의 도움으로 형성될 수 있다. 접적은 하나 이상의 분산제, 용해제, 혼탁제 또는 보존제를 또한 포함하는 수성 또는 비수성 기재와 함께 제형화될 수 있다.
- [0234] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어, 조성물에 의한 경피 전달을 위해 피부로 활성 성분을 전달하는 패치(patch) 또는 다른 장치(예를 들어, 가압 가스 장치)로 제형화될 수 있다.
- [0235] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.
- [0236] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한, 예를 들어, 통상적인 좌약 기재, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 좌약으로 제형화될 수 있다.
- [0237] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있고, 이는 단위 용량 형태, 예를 들어, 앰풀, 바이얼, 작은 부피 주입액 또는 미리 충전된 주사기, 또는 보존제가 첨가된 다용량 컨테이너로 제공될 수 있다. 조성물은 수성 또는 비수성 비히를 중용액, 혼탁액, 또는 에멀젼으로서 상기 형태를 취할 수 있으며, 제형화 작용제, 예를 들어, 항산화제, 완충제, 항미생물제 및/또는 긴장성 조정제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히를, 예를 들어, 멸균된 밸밸원 비함유 물을 이용한 구성을 위한 분말 형태일 수 있다. 건조 고체 제시형태는 개별적 멸균 컨테이너로의 멸균 분말의 무균적 충전, 또는 각각의 컨테이너로의 멸균 용액의 무균적 충전 및 동결-건조에 의해 제조될 수 있다.
- [0238] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 이들의 활성을 조정하기 위해 애쥬번트로서 백신과 함께 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 항체(들) 또는 항체 단편(들) 또는 항원성 성분, 비제한적인 예로, 단백질, DNA, 살아있거나 죽은 박테리아 및/또는 바이러스 또는 바이러스-유사 입자와 함께 애쥬번트 활성을 갖는 하나 이상의 성분, 비제한적인 예로, 알루미늄 염, 오일 및 물 에멀젼, 열 충격 단백질, 지질 A 제조물 및 유도체, 당지질, 다른 TLR 효능제, 예를 들어, CpG DNA 또는 유사한 작용제, 사이토카인, 예를 들어, GM-CSF 또는 IL-12 또는 유사한 작용제를 함유할 수 있다.
- [0239] 본 발명의 추가 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 애쥬번트가 제공된다.
- [0240] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 항원 또는 항원 조성물을 포함하는 백신 조성물이 추가로 제공된다.
- [0241] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 다른 치료적 활성제와 조합하여 이용될 수 있다. 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 적어도 하나의 다른 치료적 활성제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0242] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 다른 치료적 활성제(들)은 함께 또는 별개로 투여될 수 있으며, 별개로 투여되는 경우, 투여는 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 발생할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(들) 및 다른 치료적 활성제(들)의 양 및 상대적 투여 시기는 요망되는 조합 치료 효과를 달성하도록 선택될 것이다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 다른 치료제의 조합물의 투여는 둘 모두의 화합물을 포함하는 단일한 약학적 조성물로 또는 화합물 중 하나를 각각 포함하는 별개의 약학적 조성물로 동반 투여될 수 있다. 대안적으로, 조합물은 순차적 방식으로 별개로 투여될 수 있으며, 여기서 하나의 치료제가 먼저 투여되고, 나머지 두번째 치료제가 투여되거나, 그 반대로 투여된다. 상기 순차적 투여는 기간에 있어서 가깝거나 기간에 있어서 멀 수 있다.
- [0243] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용한 하나 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 작용제의 예는, 비제한적으로, 중합효소 억제제, 예를 들어, WO 2004/037818-A1호에 개시된 것, 뿐만 아니라 WO 2004/037818호 및 WO 2006/045613호에 개시된 것; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, 뿐만 아니라 WO 2006/018725호, WO 2004/074270호, WO 2003/095441호, US2005/0176701호, WO 2006/020082호, WO 2005/080388호, WO 2004/064925호, WO 2004/065367호, WO 2003/007945호, WO 02/04425호, WO 2005/014543호, WO 2003/000254호, EP 1065213호, WO 01/47883호, WO 2002/057287호, WO 2002/057245호에 개시된 것 및 유사한 작용제; 복제 억제제, 예를 들어, 아시클로비르(acyclovir), 팜시클로비(famciclovir), 간시클로비(ganciclovir), 시도포비(cidofovir), 라미부딘(lamivudine) 및 유사한 작용제; 프로테아제 억제제, 예를 들어, HIV 프로테아제 억제제인 사퀴나비

(saquinavir), 리토나비(ritonavir), 인디나비(indinavir), 넬피나비(nelfinavir), 암프레나비(amprenavir), 포삼프레나비(fosamprenavir), 브레카나비(brecanavir), 아타자나비(atazanavir), 티프라나비(tipranavir), 팔리나비(palinavir), 라시나비(lasinavir), 및 HCV 프로테아제 억제제 BILN2061, VX-950, SCH503034; 및 유사한 작용제; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 역전사효소 억제제, 예를 들어, 지도부딘(zidovudine), 디다노신(didanosine), 라미부딘(lamivudine), 잘시타빈(zalcitabine), 아바카비(abacavir), 스타비딘(stavidine), 아데포비(adefovir), 아데포비 디피복실(adefovir dipivoxil), 포지부딘(fozivudine), 토톤실(todoxil), 엠트리시타빈(emtricitabine), 알로부딘(alovudine), 암독소비(amdoxovir), 엘부시타빈(elvucitabine), 및 유사한 작용제; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(이뮤노칼(immunocal), 올티프라즈(oltipraz) 등과 같이 항산화 활성을 갖는 작용제를 포함함), 예를 들어, 네비라핀(nevirapine), 델라버딘(delavirdine), 에파비렌즈(efavirenz), 로비리드(loviride), 이뮤노칼(immunocal), 올티프라즈(oltipraz), 카프라비린(capravirine), TMC-278, TMC-125, 에트라비린(etravirine), 및 유사한 작용제; 유입 억제제, 예를 들어, 엔푸버티드(enfuvirtide)(T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-헬릭스(5-Helix) 및 유사한 작용제; 인테그라제 억제제, 예를 들어, L-870,180 및 유사한 작용제; 발아 억제제(budding inhibitor), 예를 들어, PA-344 및 PA-457, 및 유사한 작용제; 케모카인 수용체 억제제, 예를 들어, 비크리비록(vicriviroc)(Sch-C), Sch-D, TAK779, 마라비록(maraviroc)(UK-427,857), TAK449, 뿐만 아니라 WO 02/74769호, WO 2004/054974호, WO 2004/055012호, WO 2004/055010호, WO 2004/055016호, WO 2004/055011호, 및 WO 2004/054581호에 개시된 것, 및 유사한 작용제; 뉴라미니다제 억제제, 예를 들어, CS-8958, 자나미비(zanamivir), 오셀타미비(oseltamivir), 페라미비(peramivir) 및 유사한 작용제; 이온 채널 차단제, 예를 들어, 아만타딘(amantadine) 또는 리만타딘(rimantadine) 및 유사한 작용제; 및 간접 RNA 및 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, ISIS-14803 및 유사한 작용제; 결정되지 않은 작용 메커니즘의 항바이러스제, 예를 들어, WO 2005/105761호, WO 2003/085375호, WO 2006/122011호에 개시된 것, 리바비린(ribavirin), 및 유사한 작용제를 포함한다. 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 알레르기 질병, 염증 질병, 자가면역 질병의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 하나 이상의 다른 작용제, 예를 들어, 항원 면역요법제, 항-히스타민, 스테로이드, NSAID, 기관지확장제(예를 들어, 베타 2 효능제, 아드레날린 효능제, 항콜린제, 테오필린(theophylline)), 메토트렉세이트, 류코트리엔 조정자 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법제, 예를 들어, 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 작용제; 수용체 요법제, 예를 들어, 에타너셉트(entanercept) 및 유사한 작용제; 항원 비특이적 면역요법제(예를 들어, 인터페론 또는 다른 사이토카인/케모카인, 사이토카인/케모카인 수용체 조정자, 사이토카인 효능제 또는 길항제 및 유사한 작용제); 및 치료 백신, 항섬유화제, 항염증제, 예를 들어, 코르티코스테로이드 또는 NSAID(비-스테로이드성 항염증제) 및 유사한 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0244] 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 알레르기 질병, 염증 질병, 자가면역 질병의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 하나 이상의 다른 작용제, 예를 들어, 항원 면역요법제, 항-히스타민, 스테로이드, NSAID, 기관지확장제(예를 들어, 베타 2 효능제, 아드레날린 효능제, 항콜린제, 테오필린(theophylline)), 메토트렉세이트, 류코트리엔 조정자 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법제, 예를 들어, 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 작용제; 수용체 요법제, 예를 들어, 에타너셉트(entanercept) 및 유사한 작용제; 항원 비특이적 면역요법제(예를 들어, 인터페론 또는 다른 사이토카인/케모카인, 사이토카인/케모카인 수용체 조정자, 사이토카인 효능제 또는 길항제, TLR 효능제 및 유사한 작용제)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0245] 화학식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 암의 예방 또는 치료에서 유용할 수 있는 하나 이상의 다른 작용제, 예를 들어, 화학요법제, 예를 들어, 알킬화제, 국소이성화효소 억제제, 항대사물질, 항유사분열제, 키나제 억제제 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법제, 예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab), 젠투주맙(gemtuzumab) 및 다른 유사한 작용제; 및 호르몬 요법제, 예를 들어, 타목시펜(tamoxifen), 고세렐린(goserelin) 및 유사한 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0246] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 또한 단독으로 또는 다른 치료 영역, 예를 들어, 위장 질병의 적어도 하나의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 또한 유전자 대체 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0247] 추가 양태에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 적어도 하나의 다른 치료적 활성제를 포함하는 조합물을 포함한다.

[0248] 상기 언급된 조합물은 약학적 조성물의 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있으며, 이에 따라 상기 정의된 바와 같은 조합물과 함께 이의 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본 발명의 추가 양태이다.

[0249] 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 다수의 요인에 좌우될 것이다. 예

를 들어, 수용자의 종, 연령, 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한 질환 및 이의 중증도, 조성물의 특성, 및 투여 경로가 고려되는 모든 요인이다. 치료적 유효량은 궁극적으로 주치의의 재량이어야 한다. 여하튼, 약함으로 고통받는 인간의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 일반적으로 하루 당 수용자의 체중 kg 당 0.0001 내지 100 mg의 범위 내일 것이다. 더욱 일반적으로, 유효량은 하루 당 체중 kg 당 0.001 내지 10 mg의 범위 내일 것이다. 따라서, 70 kg 성인에 대해, 하루 당 실제량의 한 예는 일반적으로 7 내지 700 mg일 것이다. 비내 및 흡입 투여 경로를 위해, 70 kg 성인에 대한 통상적인 용량은 하루 당 0.1 마이크로그램 내지 1 mg, 예를 들어, 1  $\mu$ g, 10  $\mu$ g 또는 100  $\mu$ g의 범위 내일 것이다. 상기 양은 전체 일일 용량이 동일하도록 하여 하루 당 단일 용량 또는 하루 당 다수회(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 초과)의 하위용량으로 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량의 비율로 그 자체로 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 본원에 언급된 다른 질환의 치료에 대해 적절할 것이다.

[0250] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 임의의 적절한 빈도, 예를 들어, 주 당 1-7회로 투여될 수 있다. 정확한 투여 섭생은 물론 치료 적응증, 환자의 연령 및 상태, 및 선택된 특정 투여 경로와 같은 요인에 좌우될 것이다. 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 4 내지 8주, 예를 들어, 4, 5, 6, 7 또는 8주의 기간 동안 매주 1회 투여될 수 있다.

[0251] 약학적 조성물은 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위-용량 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는, 비제한적인 예로서, 치료되는 질환, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중, 및 상태에 따라 0.5 mg 내지 1 g의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유할 수 있다. 바람직한 단위-투여 조성물은 본원에 상기 언급된 바와 같은 일일 용량 또는 하위용량, 또는 이의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 상기 약학적 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0252] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 혼합하는 것을 포함하는, 상기 약학적 조성물을 제조하는 방법이 또한 제공된다.

[0253] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 염은 하기 기재된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이는 본 발명의 추가 양태를 구성한다.

본 발명의 양태는 하기 실시예를 참조로 하여 예시되지만, 어떠한 방식으로든 이에 제한되지 않는다.

#### 분석 방법

##### $^1\text{H}$ NMR

[0257]  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 모두 400 MHz에서 작동하는 Bruker DPX 400 또는 Bruker Avance DRX, Varian Unity 400 분광계 또는 JEOL Delta에서  $\text{CDCl}_3$  또는  $\text{DMSO}-d_6$ 로 기록하였다. 사용된 내부 표준은  $\text{CDCl}_3$ 에 대해 7.25 ppm 또는  $\text{DMSO}-d_6$ 에 대해 2.50 ppm에서의 테트라메틸실란 또는 잔여 양성자화 용매였다.

##### LCMS

##### 시스템 A

컬럼: 50mm x 2.1mm ID, 1.7  $\mu\text{m}$  Acuity UPLC BEH C<sub>18</sub>

유량: 1mL/분

온도: 40°C

UV 검출 범위: 210 내지 350nm

[0264] 질량 스펙트럼: 교대-스캔 양성 및 음성 모드 전기분무 이온화를 이용하여 질량분광계에서 기록함

[0265] 용매: A: 물 중 0.1% v/v 포름산

B: 아세토니트릴 중 0.1% v/v 포름산

[0267] 구배: 시간(분)A%B%

[0268] 0 97 3

- [0269] 1.5 0 100
- [0270] 1.9 0 100
- [0271] 2.0 97 3
- [0272] 시스템 B
- [0273] 컬럼: 50mm x 2.1mm ID, 1.7  $\mu$ m Acuity UPLC BEH C<sub>18</sub>
- [0274] 유량: 1mL/분
- [0275] 온도: 40°C
- [0276] UV 검출 범위: 210 내지 350nm
- [0277] 질량 스펙트럼: 교대-스캔 양성 및 음성 모드 전기분무 이온화를 이용하여 질량분광계에서 기록함
- [0278] 용매: A: 암모니아 용액을 이용하여 pH 10으로 조정된 물 중 10mM 암모늄 바이카르보네이트
- [0279] B: 아세토니트릴
- [0280] 구배: 시간(분)A%B%
- [0281] 0 99 1
- [0282] 1.5 3 97
- [0283] 1.9 3 97
- [0284] 2.0 0 100
- [0285] 질량 특이적 자동분취형 HPLC (MDAP)
- [0286] 질량 특이적 자동분취형 HPLC를 하기 제공되는 조건하에서 수행하였다. UV 검출은 210nm 내지 350nm의 파장으로부터의 평균화된 신호였고, 질량 스펙트럼을 교대-스캔 양성 및 음성 모드 전기분무 이온화를 이용하여 질량 분광계에서 기록하였다.
- [0287] 방법 A
- [0288] 방법 A를 주위 온도에서 Sunfire C<sub>18</sub> 컬럼(통상적으로 150mm x 30mm i.d. 5  $\mu$ m 패킹 직경)에서 수행하였다. 사용된 용매는 하기와 같다:
- [0289] A = 물 중 0.1% v/v 포름산 용액
- [0290] B = 아세토니트릴 중 0.1% v/v 포름산 용액.
- [0291] 방법 B
- [0292] 방법 B를 주위 온도에서 XBridge C<sub>18</sub> 컬럼(통상적으로 100mm x 30mm i.d. 5  $\mu$ m 패킹 직경)에서 수행하였다. 사용된 용매는 하기와 같다:
- [0293] A = 암모니아 용액을 이용하여 pH 10으로 조정된 10 mM 수성 암모늄 바이카르보네이트.
- [0294] B = 아세토니트릴.
- [0295] 방법 C
- [0296] 방법 C를 주위 온도에서 Sunfire C18 컬럼(통상적으로 150mm x 30mm i.d. 5  $\mu$ m 패킹 직경)에서 수행하였다. 사용된 용매는 하기와 같다:
- [0297] A = 물 중 0.1% v/v 트리플루오로아세트산 용액
- [0298] B = 아세토니트릴 중 0.1% v/v 트리플루오로아세트산 용액.
- [0299] 약어
- [0300] 하기 목록은 본원에서 사용되는 특정 약어의 정의를 제공한다. 하기 목록이 총망라된 것이 아니라, 하기 본원

에서 정의되지 않은 약어의 의미는 당업자에게 용이하게 명백해질 것이 인지될 것이다.

[0301]	DCM	디클로로메탄
[0302]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0303]	DMSO	디메틸суլ포사이드
[0304]	THF	테트라하이드로푸란
[0305]	Et OAc	에틸 아세테이트
[0306]	MeOH	메탄올
[0307]	Et OH	에탄올
[0308]	MeCN	아세토니트릴
[0309]	HCl	염산
[0310]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0311]	MDAP	질량 특이적 자동분취형 HPLC
[0312]	SPE	고형상 추출
[0313]	MeOH	메탄올
[0314]	TBME	3차-부틸 메티 에테르
[0315]	TFA	트리플루오로아세트산
[0316]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민

#### 반응 중간체

##### 중간체 1: 에틸 3-펜탄이미다미도-1H-페롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

디옥산 중 염화수소의 용액 (12 mL, 4M, 48 mmol)을 밸레로니트릴 (30 mL) 중 에틸 3-아미노-1H-페롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (2.04 g, 10.7 mmol) (J. Org. Chem. 1999, 64(22), 8411)의 혼탁액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고체 물질을 여과에 의해 수집하고 TBME로 세척하였다. 표제 화합물을 회백색 고형물 (2.19 g)로서 수득하였다. 추가 부분의 TBME를 여과액에 첨가하고, 혼합물을 재여과시키고, 침전물을 TBME로 세척하고 건조시켜 표제 화합물의 추가 부분 (0.275 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.22 (br. s., 1 H) 10.88 (s, 1 H) 9.39 (br. s, 1 H)  
8.25 (br. s, 1 H) 7.09 (t, *J*=2.9 Hz, 1 H) 6.19 (t, *J*=2.5 Hz, 1 H) 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H)  
2.52 - 2.60 (m, 2 H) 1.63 - 1.77 (m, 2 H) 1.34 - 1.47 (m, 2 H) 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)  
0.94 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H)

[0320]

##### 중간체 2: 2-부틸-3H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4(5H)-온

물 (7 mL) 중 소듐 하이드록사이드의 용액 (1.44 g, 35.9 mmol)을 에탄올 (30 mL) 중 에틸 3-펜탄이미다미도-1H-페롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드의 용액 (2.46 g, 8.99 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류에서 총 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 pH를 수성 시트르산을 이용하여 pH 6.5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 50 mL). 합친 유기상을 포화 소듐 클로라이드 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물을 담갈색 고형물 (1.69 g)로서 수득하였다.

[0323]

LCMS (System B): t<sub>RET</sub> = 0.66 min; M<sup>+</sup> 192

##### 중간체 3: 2-부틸-4-클로로-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘

옥시염화인 (20 mL, 21.46 mmol)을 2-부틸-3H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4(5H)-온 (1.69 g)에 첨가하였다. 생성

된 혼합물을 100°C에서 가열시켰다. 4시간 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 얼음에 부었다. pH 7 이 될 때까지 수성상을 소듐 하이드록사이드 수용액 (5M)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 150 mL). 합친 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (1.69 g)을 수득하였다.

[0326] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.90 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 210, 212$

중간체 4: 2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

N-아이오도석신이미드 (2.09 g, 9.29 mmol)를 THF (35 mL) 중 2-부틸-4-클로로-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘 (1.69 g, 8.06 mmol)의 교반된 용액에 부분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TBME (50 mL)로 희석시킨 다음 소듐 티오설레이트 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 이어서 포화 소듐 클로라이드 수용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켰다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 30분 동안 0-100% 디클로로메탄-사이클로헥산의 구배에 이어 15분 동안 0-100% TBME-사이클로헥산 이후에 0-20% 메탄올의 구배를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 LC-MS에 의해 확인한 다음 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 고형물 (2.2 g)로서 수득하였다.

[0329] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.14 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 336, 338$

중간체 5: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

소듐 하이드라이드 (0.338 g, 오일 중 60%, 14.08 mmol)를 얼음조에서 냉각된 DMF (30 mL) 중 4-클로로-7-아이오도-2-부틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘의 교반된 용액 (2.19 g, 6.53 mmol)에 부분씩 첨가하였다. 30분 후 벤질 클로로메틸 에테르 (1.13 mL, 1.278 g, 8.16 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (150 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 물에 이어 포화 소듐 클로라이드 수용액으로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 증발시켰다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 30분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산의 구배를 이용하여 실리카 (100 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (2.82 g)로서 수득하였다.

[0332] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.49 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 456, 458$

중간체 6: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘 (1 g, 2.2 mmol)을 2-프로판올 (5 mL) 및 35% (0.88) 암모니아 용액 (4 mL)에 혼탁시켰다. 반응물을 Biotage Initiator 마이크로파에서 90분 동안 120°C에서 교반시켰다. 추가 1 mL의 35% (0.88) 암모니아 용액을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 Biotage Initiator 마이크로파에서 90분 동안 120°C에서 교반시켰다. 반응물을 진공에서 증발시켜 담황색 오일을 수득하였다. 오일을 디클로로메탄 중 최소 부피의 20% 메탄올에 용해시키고, 80분 동안 사이클로헥산 구배 중 0-100% 에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일 (768 mg)로서 수득하였다.

[0335] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.19 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 437$

중간체 7: 2-(에톡시메틸)-3H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4(5H)-온

o-크실렌 (20 mL) 중 3-아미노-2-에톡시카르보닐피롤 하이드로클로라이드 (2.23 g, 11.70 mmol) 및 2-에톡시아세트이미다미드 (2.086 g, 15.21 mmol)의 교반된 혼합물을 환류로 23시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 대부분의 o-크실렌을 제거하고, 표제 화합물 (3.8g)을 함유한 샘플을 수득하였다.

[0338] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.52 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 194$

중간체 8: 4-클로로-2-(에톡시메틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

[0340] 옥시염화인 (21.81 mL, 234 mmol)을 2-(에톡시메틸)-3H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4(5H)-온 (2.26 g)의 미정제 샘플에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 얼음에 조심스럽게 부었다. pH 7이 될 때까지 혼합물을 소듐 하이드록사이드 수용액 (5M)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 200 mL). 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, 소수성 프릿을 이용하여 건조시키고, 진공에서 농축시켜 920 mg의 오렌지색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 60분 동안 0~100% EtOAc/사이클로헥산의 구배를 이용하여 컬럼 크로마토그래피 (100g Si 컬럼)에 의해 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획들을 합치고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 고형물 (501mg)로서 수득하였다.

[0341] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 212, 214$

**중간체 9: 4-클로로-2-(에톡시메틸)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘**

[0343] 4-클로로-2-(에톡시메틸)-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘으로부터 중간체 4와 유사하게 제조되었다.

[0344] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 338, 340$

**중간체 10: 5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-2-(에톡시메틸)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘**

[0346] 4-클로로-2-(에톡시메틸)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘으로부터 중간체 5와 유사하게 제조되었다.

[0347] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.27 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 458, 460$

**중간체 11: 5-((벤질옥시)메틸)-2-(에톡시메틸)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민**

[0349] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-4-클로로-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘 (1.2 g, 2.55 mmol)을 이소프로판올 (4 mL)에 혼탁시키고, 0.88 암모니아 (4.24 mL, 77 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 교반시키고, Biotage Initiator 마이크로파에서 120°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 추가 부분의 0.88 암모니아 (4.24 mL, 77 mmol)를 첨가하고, 반응물을 Biotage Initiator 마이크로파에서 120°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 추가 부분의 0.88 암모니아 (4.24 mL, 77 mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 Biotage Initiator 마이크로파에서 120°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 증발시키고, 미정제 생성물을 60분 동안 구배 0~50% EtOAc/사이클로헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피 (100 g Si 컬럼)에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (634 mg)로서 수득하였다.

[0350] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.24 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 451$

**중간체 12: 에틸 3-(3-메톡시프로판이미다미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드**

[0352] 에틸 3-아미노-1H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 및 3-메톡시프로판이미다미도로부터 중간체 1과 유사하게 제조되었다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.23 (br. s, 1 H) 10.99 (br. s, 1 H) 9.48 (br. s, 1 H)

8.35 (br. s, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 6.15 - 6.20 (m, 1 H) 4.23 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H) 3.73

(t, *J*=6.3 Hz, 2 H) 3.32 (s, 3 H) 2.84 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H) 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H)

**중간체 13: 2-(2-메톡시에틸)-3H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4(5H)-온**

[0355] 에틸 3-(3-메톡시프로판이미다미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드로부터 중간체 2와 유사하게 제조되었다.

[0356] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.48 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 194$

**중간체 14: 4-클로로-2-(2-메톡시에틸)-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘**

[0358] 2-(2-메톡시에틸)-3H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4(5H)-온으로부터 중간체 3과 유사하게 제조되었다.

[0359] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 212, 214$

[0360] 중간체 15: 4-클로로-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘

N-아이오도석신이미드 (892 mg, 3.97 mmol)를 테트라하이드로푸란 (THF)(30mL) 중 4-클로로-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘 (730 mg, 3.45 mmol)의 교반된 용액에 부분씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TBME (50 mL)로 희석시킨 다음 소듐 티오실레이트 수용액 (50 mL)에 이어 포화 소듐 클로라이드 수용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 소수성 프릿을 이용하여 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (1.17 g)을 수득하였다.

[0362] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.81 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 338, 340$

[0363] 중간체 16: 5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘

무수 테트라하이드로푸란 (8 mL) 중 미네랄 오일 상의 소듐 하이드라이드 60 중량%의 교반된 혼탁액 (0.180 g, 4.51 mmol)에 0°C에서 테트라하이드로푸란 (8 mL) 중 4-클로로-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘 (1.17 g, 3.47 mmol)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반시킨 후 테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 벤질클로로메틸 에테르의 용액 (0.504 mL, 3.64 mmol)을 5분 동안 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 미정제 화합물 (1.57 g)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 60분 동안 0-50% 에틸 아세테이트-사이클로헥산의 구배를 이용하여 실리카 (70 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 고형물 (985 mg)로서 수득하였다.

[0365] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.23 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 458, 460$

[0366] 중간체 17: 5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

고형물 5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘 (555 mg, 1.213 mmol)에 이소프로판올 (3 mL) 및 암모니아 880 (0.75 mL, 13.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 150°C로 매우 높게 설정된 초기 흡수를 이용하여 1시간 동안 Biotage Initiator에서 가열시켰다. 반응물을 추가 암모니아 880 (0.75 mL, 13.56 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 밀봉하고, Biotage Initiator에서 150°C로 매우 높게 설정된 초기 흡수를 이용하여 1시간 동안 가열시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배하고, 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 다시 추출하고 (25 mL), 합친 유기물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 소수성 프릿을 이용하여 건조시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 겉을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 (Si) (50g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 겉 (349 mg)으로서 수득하였다.

[0368] (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.99 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 439$

[0369] 중간체 18: 에틸 5-메틸-3-펜탄이미다미도-1H-페롤-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드

디옥산 중 염화수소 (4M, 308 mL, 1.2 mol)를 발레로니트릴 (383 mL) 중 에틸 3-아미노-5-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (38.3 g, 228 mmol) (J. Med. Chem. 2008, 51, 68)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 가열시켰다. 추가 부분의 산 (160 mL, 0.64 mol)을 첨가하고, 혼합물을 55°C에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 TBME (1200 mL)에서 30분 동안 슬러리화한 다음 고형물을 여과하고, TMBE로 세척하고, 건조시켰다. 표제 화합물을 갈색 고형물 (58.9 g)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm includes 11.90 (br. s, 1 H) 11.09 (s, 1 H) 9.52 (br. s, 1 H) 8.14 (br. s, 1 H) 5.82 (br. s, 1 H) 4.12 (q,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 2 H) 3.48 (br. s., 1 H) 2.14 (s, 3 H) 1.51 - 1.70 (m, 2 H) 1.05 - 1.40 (m, 6 H) 0.84 (t,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 3 H)

[0371] 중간체 19: 2-부틸-6-메틸-3H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4(5H)-온

소듐 하이드록사이드 수용액 (6M, 138 mL)을 얼음조에서 냉각된 에탄올 (550 mL) 중 에틸 5-메틸-3-펜탄이미다미도-1H-페롤-2-카르복실레이트 (58.9 g, 0.2 mol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 2.5시간 동

안 가열시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 물 (700 mL)을 첨가하고, 수성 시트르산 (2M)을 이용하여 pH를 pH 6.5로 조정하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반시킨 다음, 여과하고, 고체 물질을 물로 세척하였다. 물질을 진공 오븐에서 50°C에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm includes 11.60 (s, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H)  
2.33 - 2.50 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 1.45 - 1.60 (m, 2 H) 1.10 - 1.26 (m, 2 H) 0.70 - 0.84  
(m, 3 H)

[0374]

중간체 20: 2-부틸-4-클로로-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

[0376]

옥시염화인 (42.8 mL, 70.4 g, 0.459 mol)을 질소의 대기 하에 아세토니트릴 (750 mL) 중 2-부틸-6-메틸-3H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4(5H)-온 (37.5 g, 0.183 mol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 밤새 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에 추가 부분의 옥시염화인 (42.8 mL, 70.4 g, 0.459 mol)을 적가하고 추가 3.5시간 동안 계속 가열시켰다. 반응물을 다시 실온으로 냉각시키고 추가 부분의 옥시염화인 (42.8 mL, 70.4 g, 0.459 mol)을 적가하고 3시간 동안 계속 가열시켰다. 반응 혼합물을 밤새 실온에 방치한 후에 환류에서 3.5시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 엎음조에서 냉각시키고, 엎음-냉수 (650 mL)를 조심스럽게 첨가하였다. 포타슘 하이드록사이드 수용액을 이용하여 pH를 8로 조정한 다음 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (1000mL)과 물 (1000 mL) 사이에서 분배시켰다. 수성층 및 고체 물질을 디클로로메탄으로 재추출하였다 (2 x 500 mL). 합친 유기층을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 중성 알루미나의 플러그를 통해 여과시켰다. 여과액을 황색 오일로 농축시키고, 시드 결정 및 헥산을 첨가하였다. 고체 물질을 여과하고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고형물 (15.5 g)로서 수득하였다.

[0377]

LCMS (System A): t<sub>RET</sub> = 0.81min; MH<sup>+</sup> 224 / 226

[0378]

중간체 21: 2-부틸-4-클로로-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

[0379]

2-부틸-4-클로로-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘으로부터 중간체 4와 유사하게 제조되었다.

[0380]

LCMS (System B): t<sub>RET</sub> = 1.20 min; MH<sup>+</sup> 350, 352

[0381]

중간체 22: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-4-클로로-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

[0382]

2-부틸-4-클로로-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘으로부터 중간체 5와 유사하게 제조되었다.

[0383]

LCMS (System B): t<sub>RET</sub> = 1.54 min; MH<sup>+</sup> 470, 472

[0384]

중간체 23: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0385]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-4-클로로-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘으로부터 중간체 6과 유사하게 제조되었다.

[0386]

LCMS (System B): t<sub>RET</sub> = 1.24 min; MH<sup>+</sup> 451

[0387]

중간체 24: 2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘

[0388]

무수 THF (20 mL) 중 미네랄 오일 상의 소듐 하이드라이드 60 중량%의 교반된 혼탁액 (0.248 g, 6.20 mmol)에 0°C에서 THF (20 mL) 중 2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘의 용액 (1.17 g, 3.47 mmol)을 5분 동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반시킨 다음 THF (10 mL) 중 (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란의 용액 (0.720 mL, 4.07 mmol)을 5분 동안 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반시킨 다음 물로 켄칭시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.86 g)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0389]

LCMS (System B): t<sub>RET</sub> = 1.65 min; MH<sup>+</sup> 466

[0390]

중간체 25: 2-부틸-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0391] 2-부틸-4-클로로-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘으로부터 중간체 17과 유사하게 제조되었다.

[0392] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.38 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 447$

### 중간체 26: 1-(헥스-5-인-1-일)페페리딘

[0394] DMF (50 mL) 중 6-클로로헥스-1-인 (5 mL, 41.3 mmol), 페페리딘 (4.08 mL, 41.3 mmol) 및 탄산수소나트륨 (4.16 g, 49.5 mmol)의 용액을 16시간 동안 환류시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에테르 (150 mL)와 물 (150 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 수성상을 디에틸 에테르로 다시 추출하였다 (50 mL). 합친 유기물을 염수 (150 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물의 미정제 샘플 (3.74 g)을 수득하였다. 옥살산 (2.161 g, 24 mmol)을 미정제 생성물에 첨가하였다. 생성된 고형물을 에탄올로부터 재결정화하고, 여과에 의해 수집하고, 진공에서 건조시켜 1-(헥스-5-인-1-일)페페리딘 옥살산 염 (4.66 g)을 수득하였다. 고형물을 디에틸 에테르(150 mL)와 포화된 수성 소듐 바이카르보네이트 (150 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (1.93 g)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.31 - 2.52 (m, 6 H) 2.18 - 2.26 (m, 2 H) 1.92 - 1.96 (m, 1 H) 1.40 - 1.72 (m, 10 H)

### 중간체 27: 1-(페트-4-인-1-일)페페리딘

[0397] DMF (100 mL) 중 페페리딘 (11.6 mL, 117 mmol), 5-클로로-1-펜틴 (13.8 mL, 129 mmol) 및 탄산수소나트륨 (11.84 g, 141 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에  $80^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 얼음 냉수로 회석시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상들을 분리시키고, 유기상을 물 (100 mL), 포화 염수 (25 mL)로 세척하고, 소듐 철페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 오렌지색 액체로서 수득하였다. 미정제 생성물을 DCM 중 10% 메탄올로 용리되는 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 적색 액체 (5.05 g)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.30 - 2.50 (m, 6 H) 2.15 - 2.30 (m, 2 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 4 H) 1.33 - 1.48 (m, 2 H)

### 중간체 28: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0400] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3.5 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (217 mg, 0.497 mmol)의 탈기된 용액에 질소 대기 하에 실온에서 구리(I) 아이오다이드 (19 mg, 0.1 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (38.4 mg, 0.055 mmol) 및 마지막으로 트리에틸아민 (0.124 mL, 0.895 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 10분 동안 교반시킨 다음 탈기된 무수 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 1-(헥스-5-인-1-일)페페리딘의 용액 (132 mg, 0.796 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을  $55^\circ\text{C}$ 에서 40분 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 증발시켜 암적색 오일을 수득하였다. 오일을 물과 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 진공에서 증발시켜 암적색 오일을 수득하였다. 오일을 MDAP에 의해 정제된 MeOH:DMSO (1:1) (5 x 1 mL)에 용해시켰다 (방법 B). 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (161 mg)로서 수득하였다.

[0401] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.26 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 474$

### 중간체 29: 2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0403] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 2-부틸-7-아이오도-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (400 mg, 0.896 mmol), 구리 (I) 아이오다이드 (34 mg, 0.179 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (63 mg, 0.090 mmol)의 탈기되고 교반된 용액에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 1-(헥스-5-인-1-일)페페리딘 (193 mg, 1.165 mmol) 및 트리에틸아민 (0.186 mL, 1.344 mmol)의 용액을 5분

동안 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 질소 대기 하에 20시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $MgSO_4$ ), 여과하고, 진공에서 농축시켜 오렌지색 검을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0~10% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 (Si) 카트리지 (50g) 상에서 정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 포ーム (87 mg)으로서 수득하였다.

[0404] LCMS (System A):  $t_{RET} = 0.71$  min;  $MH^+$  484

중간체 30: 2-부틸-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0406] 에탄올 (8 mL) 및 아세트산 (1 mL) 중 2-부틸-7-(6-(파페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (87 mg, 0.180 mmol)의 용액을 H-큐브(설정: 60°C, 전체  $H_2$ , 1 mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM (20 mL)과 2N 수성 소듐 하이드록사이드 (20 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 소수성 프릿을 이용하여 건조시킨 후에 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (50 mg)을 수득하였다.

[0407] LCMS (System A):  $t_{RET} = 0.86$  min;  $MH^+$  488

중간체 31: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(파페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0409] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (3mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (175 mg, 0.401 mmol)의 탈기된 용액에 질소 대기 하에 실온에서 구리(I) 아이오다이드 (15 mg, 0.079 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (31 mg, 0.044 mmol) 및 마지막으로 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.722 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 10분 동안 교반시킨 다음 탈기된 무수 N,N-디메틸포름아미드 (0.5mL) 중 1-(펜트-4-인-1-일)파페리딘 (97 mg, 0.642 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 40분 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 증발시켜 암황색 오일을 수득하였다. 오일을 물과 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 소수성 프릿을 통해 통과시키고, 진공에서 증발시켜 암황색 오일을 수득하였다. 오일을 MeOH:DMSO (1:1) (4 x 1mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고형물 (73mg)로서 수득하였다.

[0410] LCMS (System B):  $t_{RET} = 1.26$  min;  $MH^+$  460

중간체 32: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(4-(파페리딘-1-일)부트-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0412] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 및 1-(부트-3-인-1-일)파페리딘 (Eur J. Med. Chem. 2009, 44(10), 4098)으로부터 중간체 26과 유사하게 제조되었다.

[0413] LCMS (System B):  $t_{RET} = 1.11$  min;  $MH^+$  446

중간체 33: 5-((벤질옥시)메틸)-2-(에톡시메틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0415] 5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘 및 1-(헥스-5-인-1-일)파페리딘으로부터 중간체 26과 유사하게 제조되었다.

[0416] LCMS (System B):  $t_{RET} = 1.16$  min;  $MH^+$  476

중간체 34: 5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-메톡시에틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0418] 무수 N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리

미딘-4-아민 (264 mg, 0.602 mmol)의 탈기된 용액에 질소 대기 하에 실온에서 구리(I) 아이오다이드 (22.94 mg, 0.120 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (42.3 mg, 0.060 mmol) 및 마지막으로 트리에틸아민 (0.125 mL, 0.904 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 10분 동안 교반시킨 다음 탈기된 무수 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 1-(헥스-5-인-1-일)피페리딘 (129 mg, 0.783 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 1-(헥스-5-인-1-일)피페리딘 (129 mg, 0.783 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 오일을 물 (25 mL)과 디클로로메탄 (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄 (20 mL)으로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 소수성 끈력을 통해 통과시키고, 진공에서 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 60분 동안 사이클로헥산 중 0~100% 에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 실리카 (50 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 오일 (102 mg)로서 수득하였다.

[0419]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.08 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 476$ 

[0420]

중간체 35: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0421]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 (215 mg, 0.477 mmol)의 탈기된 용액에 질소 대기 하에 실온에서 구리(I) 아이오다이드 (19 mg, 0.100 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (36.9 mg, 0.053 mmol) 및 마지막으로 트리에틸아민 (0.119 mL, 0.859 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에 10분 동안 교반시킨 다음 탈기된 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 1-(헥스-5-인-1-일)피페리딘 (126 mg, 0.764 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 구리(I) 아이오다이드 (19 mg, 0.100 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (36.9 mg, 0.053 mmol) 및 1-(헥스-5-인-1-일)피페리딘 (126 mg, 0.764 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물이 55°C에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 반응물을 진공에서 증발시켜 암적색 오일을 수득하였다. 오일을 물과 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 디클로로메탄으로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 소수성 끈력을 통해 통과시키고, 진공에서 증발시켜 암적색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 생성물을 함유한 분획을 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (134 mg)로서 수득하였다.

[0422]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.33 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 488$ 

[0423]

중간체 36: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(4-(피페리딘-1-일)부트-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0424]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 1-(부트-3-인-1-일)피페리딘으로부터 중간체 28과 유사하게 제조되었다.

[0425]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.29 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 460$ 

[0426]

중간체 37: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

[0427]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (40 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 (2.768 g, 6.34 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.242 g, 1.269 mmol), 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (0.445 g, 0.634 mmol)의 탈기된 혼탁액에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 5-클로로펜트-1-인 (0.781 g, 7.61 mmol) 및 트리에틸아민 (1.231 mL, 8.88 mmol)의 용액을 2분 동안 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 생성된 갈색 오일을 물 (500 mL)과 에틸 아세테이트 (500 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기물을 염수 (400 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 60분 동안 0~100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 실리카 (Si) (2 x 100g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 적색 오일을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 80분 동안 0~100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 고형물 (1.13 g)로서 수득하였다.

[0428] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.29 min;  $MH^+$  411, 413

[0429] 중간체 38: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(페롤리딘-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0430] 무수 아세토니트릴 (3 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로페트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (150 mg, 0.365 mmol) 및 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.438 mmol)의 교반된 용액에 주위 온도에서 페롤리딘 (0.033 mL, 0.402 mmol)을 한 번의 충전으로 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 1.5시간 동안, 이어서 60°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 80°C에서의 가열을 16시간 동안 지속시켰다. 추가의 페롤리딘 (0.033 mL, 0.402 mmol) 및 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.438 mmol)을 첨가하고, 80°C에서의 가열을 10시간 동안 지속시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 건조시킨 후에 (소수성 프릿) 진공에서 농축시켰다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 20분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 아미노프로필 ( $NH_2$ ) 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 회백색 고형물 (95 mg)로서 수득하였다.

[0431] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.23 min;  $MH^+$  446

[0432] 중간체 39: 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-인-1-올

[0433] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 고형물 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (1.2 g, 2.75 mmol)에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (0.193 g, 0.275 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (0.105 g, 0.550 mmol)를 첨가하였다. 용액을 교반시키고, 질소로 5분 동안 탈기시킨 후 반응 혼합물을 질소 대기 하에 두었다. N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 헥스-5-인-1-올 (0.405 g, 4.13 mmol) 및 트리에틸아민 (0.575 mL, 4.13 mmol)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 추가의 헥스-5-인-1-올 (0.1 g, 1.02 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.08 mmol)을 5분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 추가 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (소수성 프릿), 진공에서 점성 갈색 오일 (2.00 g)로 농축시켰다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 0-100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산의 구배에 이어 0-20% 메탄올-에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 40분 동안 아미노프로필 실리카 (110 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시킨 다음, 디에틸 에테르와 공비혼합시키고, 건조시켜 점착성 회백색 고형물 (699 mg)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 부하시키고, 40분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 (Si) (50g) 상에서 크로마토그래피에 의해 재정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (505 mg)로서 수득하였다.

[0434] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.04 min;  $MH^+$  407

[0435] 중간체 40: 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-이닐

[0436] 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-인-1-올 (505 mg, 1.242 mmol), N-메틸모르폴린 N-옥사이드 (218 mg, 1.863 mmol), 분말형 4Å 분자체 및 테트라프로필암모늄 페루테네 이트 (21.83 mg, 0.062 mmol)의 혼합물을 질소 하에 두고 무수 디클로로메탄 (18 mL) 및 무수 아세토니트릴 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 진공에서 농축시켜 흑색 겉 (678 mg)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0-10% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 카트리지 (50g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 겉에 변색된 황색 겉 (399 mg)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0-10% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 (50g) 상에서 재정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 겉 (227 mg)으로서 수득하였다.

[0437] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.11 min;  $MH^+$  405

[0438] 중간체 41: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(피롤리딘-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민)

[0439] 무수 디클로로메탄 (7 mL) 중 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)헥스-5-이닐 (117 mg, 0.289 mmol) 및 4Å 분자체의 혼탁액을 질소 하에 두고, 피롤리딘 (0.048 mL, 0.578 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1분 동안 교반시킨 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (61.3 mg, 0.289 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반시켰다. 추가의 피롤리딘 (0.025 mL, 0.301 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (80 mg, 0.377 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 케이익을 DCM으로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM (20 mL)에 재용해시켰다. 유기층을 포화된 탄산수소나트륨 용액 (20 mL)으로 세척하고, 총들을 분리시키고, 수성층을 DCM (20 mL)으로 다시 추출하였다. 합친 유기상들을 소수성 브릿을 통해 건조시키고, 진공에서 농축시켜 황색 검을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산에 이어 0-20% 메탄올 구배를 이용하여 아미노프로필 실리카 (10g) 상에서 정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (55 mg)로서 수득하였다.

[0440] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.17 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 460$

[0441] 중간체 42: 2-펜틸-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4(5H)-온

[0442] 디옥산 (20 mL, 80 mmol) 중 에틸 3-아미노-1H-피롤-2-카르복실레이트, 하이드로클로라이드 (3 g, 15.74 mmol), 헥산니트릴 (30 g, 309 mmol) 및 4M 염산의 혼탁액을 50°C에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되게 하였고, 냉각 후에 침전물이 형성되었다. 반응물에 디옥산 (10 mL) 중 추가 4M 염산을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 추가 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되게 한 다음 TBME (300 mL)로 흐석하고, 생성된 혼탁액을 여과시켰다. 고형 케이익을 TBME (150 mL) 및 디에틸 에테르 (150 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 베이지색 고형물 (4.4 g)을 수득하였다. 고형물을 에탄올 (45 mL)에 용해시키고, 물 (10 mL) 중 소듐 하이드록사이드 (2.52 g, 62.9 mmol)의 용액으로 처리한 다음 혼합물을 80°C까지 4시간 동안 가열시켰다. 반응 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물 (200 mL)에 혼탁시키고, 고체 시트르산을 이용하여 pH를 4로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 200 mL). 합친 유기 추출물을 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 여과하고, 진공에서 여과시켜 점착성 베이지색 고형물을 수득하였다. 고형물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 생성된 혼탁액을 여과시키고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고형물 (1.884 g)로서 수득하였다.

[0443] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.72 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 206$

[0444] 중간체 43: 4-클로로-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘

[0445] 인(V) 옥시클로라이드 (20 mL, 215 mmol) 중 2-펜틸-3H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4(5H)-온 (1.88 g, 9.16 mmol)의 교반된 혼탁액을 100°C까지 3시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 톤투엔과 공비혼합시켰다. 생성된 검을 DCM (100 mL)에 용해시키고, 물 (100 mL)로 세척하고, 건조시킨 다음 (소수성 브릿) 진공에서 농축시켜 갈색 고형물을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0-25% MeOH:TBME 구배를 이용하여 실리카 카트리지 (50 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 갈색 고형물을 수득하였고, 이것을 디에틸 에테르 (약 100 mL)로 분쇄하고, 생성된 혼탁액을 여과하고, 고형물을 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 담갈색 고형물 (1.04 g)로서 수득하였다.

[0446] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.99 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 224, 226$

[0447] 중간체 44: 4-클로로-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘

[0448] 4-클로로-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘으로부터 중간체 15와 유사하게 제조되었다.

[0449] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.21 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 350, 352$

[0450] 중간체 45: 5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘

[0451] 무수 THF (15 mL) 중 미네랄 오일 상의 소듐 하이드라이드 60 중량%의 교반된 슬리리 (0.167 g, 4.17 mmol)에

0°C에서 질소 대기 하에 무수 THF (10 mL) 중 4-클로로-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (1.268 g, 3.63 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하였다. 반응물을 0°C에서 추가 30분 동안 교반시킨 후에 무수 THF (10 mL) 중 ((클로로메톡시)메틸)벤젠 (0.653 g, 4.17 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하였다. 그 후 반응물이 주위 온도로 가온되게 하고, 추가 60분 동안 교반시켰다. 반응물에 미네랄 오일 상의 추가의 소듐 하이드라이드 60 중량% (30 mg, 0.75 mmol)를 첨가하고 주위 온도에서의 교반을 16시간 동안 지속시켰다. 반응물을 물 (120 mL)과 에틸 아세테이트 (120 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $MgSO_4$ ), 여과하고, 진공에서 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 용해시키고, 60분 동안 0~50% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 실리카 카트리지 (100 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (1.478 g)로서 수득하였다.

[0452] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.51 min;  $MH^+$  470, 472

중간체 46: 5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-4-클로로-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘으로부터 중간체 17과 유사하게 제조되었다.

[0455] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.26 min;  $MH^+$  451

중간체 47: 5-((벤질옥시)메틸)-2-펜틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-펜틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 1-(헥스-5-인-1-일)피페리딘으로부터 중간체 29와 유사하게 제조되었다.

[0458] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.30 min;  $MH^+$  488

중간체 48: 7-(5-(아제판-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 아제판으로부터 중간체 38과 유사하게 제조되었다.

[0461] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.27 min;  $MH^+$  474

중간체 49: 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)부트-3-인-1-올

5-((벤질옥시)메틸)-2-(에톡시메틸)-7-아이오도-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민 및 부트-3-인-1-올로부터 중간체 39와 유사하게 제조되었다..

[0464] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.07 min;  $MH^+$  393

중간체 50: 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)부탄-1-올

에탄올 (80 mL) 중 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)부트-3-인-1-올 (853 mg, 2.173 mmol)의 여과된 용액을 H-큐브 (설정: 20°C, 전체  $H_2$ , 1 mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 용액을 H-큐브 (설정: 20°C, 전체  $H_2$ , 1 mL/min 유량) 및 새로운 10% Pd/C CatCart 30을 촉매로서 이용하여 재수소화시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 60분 동안 0~25% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 카트리지 (100 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고형물 (543 mg)로서 수득하였다.

[0467] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 0.83 min;  $MH^+$  397

중간체 51: 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일)부타날

무수 디클로로메탄 (10 mL) 및 무수 아세토니트릴 (1 mL)의 혼합물 중 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-

6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)부탄-1-올 (230 mg, 0.580 mmol), 4-메티모르폴린 N-옥사이드 (82 mg, 0.696 mmol) 및 분말형 4Å 분자체의 교반된 혼탁액에 주위 온도에서 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (22 mg, 0.063 mmol)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다 (수조 20°C). 생성된 잔류물을 DCM (10 mL)으로 슬러리화하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과시켰다. 생성된 용액을 진공에서 농축시키고, 디클로로메탄에 재용해시키고, 40분 동안 0-10% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 카트리지 (20 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 겸 (114 mg)으로서 수득하였다.

[0470] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.13 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 395$

중간체 52: 7-(4-(아제판-1-일)부틸)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)부타날 (68 mg, 0.172 mmol) 및 4Å 분자체의 혼탁액을 질소 하에 두고, 아제판 (0.039 mL, 0.345 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1분 동안 교반시킨 다음 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (73.1 mg, 0.345 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 케이익을 DCM에 이어 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM (50 mL)에 재용해시켰다. 유기층을 포화된 탄산수소나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 층들을 분리시키고, 수성층을 DCM (25 mL)에 이어 3:1  $\text{CHCl}_3:\text{IPA}$  (40 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 회백색 겸 (180 mg)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 부하시키고, 30분 동안 0-25% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용하여 아미노프로필 카트리지 (11 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (42 mg)로서 수득하였다.

[0473] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.36 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$

중간체 53: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 및 6-클로로헥스-1-인으로부터 중간체 28과 유사하게 제조되었다.

[0476] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.33 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 439, 441$

중간체 54: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

아세토니트릴 (4 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (160 mg, 0.364 mmol) 및 트리에틸아민 (0.152 mL, 1.093 mmol)의 교반된 용액에 파롤리딘 (0.090 mL, 1.093 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 18시간 동안 교반시켰다. 추가의 파롤리딘 (0.045 mL, 0.547 mmol) 및 트리에틸아민 (0.075 mL, 0.539 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이것을 80°C에서 추가 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시키고, 잔류물을 DCM (25 mL)과 물 (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 DCM (2 x 25 mL)으로 다시 추출하였다. 합친 유기상을 소수성 프리를 통해 건조시키고, 진공에서 농축시켜 오렌지-갈색 고형물 (184 mg)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 부하시키고, 40분 동안 0-50% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 아미노프로필 카트리지 ( $\text{NH}_2$ ) (10g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 담황색 겸 (157 mg)으로서 수득하였다.

[0479] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.18 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 474$

중간체 55: 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-7-일)헥스-5-인-1-올

N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 고형물 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-피롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (500 mg, 1.110 mmol)에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (78 mg, 0.111 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (42.3 mg, 0.222 mmol)를 첨가하였다. 용액을 교반시키고, 질소를 이용하여 5분 동안 탈기시킨 다음 반응 혼합물을 질소 대기 하에 두었다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 헥스-5-인-1-올 (163 mg, 1.665 mmol) 및 트리에틸아민 (0.232 mL, 1.665 mmol)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에

서 6시간 동안 교반시켰다. 추가의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (40 mg, 0.0569 mmol) 및 구리(I) 아이오다이드 (20 mg, 0.105 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 질소를 이용하여 5분 동안 탈기시킨 다음 질소 대기 하에 두었다. N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 헥스-5-인-1-올 (80 mg, 0.817 mmol) 및 트리에틸아민 (0.100 mL, 0.711 mmol)의 용액을 5분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 추가 2.5시간 동안 교반시킨 다음, 주위 온도로 냉각되게 하고, 20시간 동안 교반시키고 (편의상), 최종 2시간 동안 50°C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 및 3:1 CHCl<sub>3</sub>: IPA (40 mL)로 다시 추출하였다. 합친 유기물을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공에서 농축시켜 점성 갈색 오일 (1.06 g)을 수득하였다. 샘플을 디클로로메탄에 부하시키고, 60분 동안 0~100% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 아미노프로필 카트리지 (NH<sub>2</sub>) (70g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시키고, 디에틸 에테르와 공비혼합시켜 표제 화합물을 회백색 고형물 (195 mg)로서 수득하였다.

[0482]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.07 min; MH<sup>+</sup> 421.

[0483]

중간체 56: 6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-이날

[0484]

6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-인-1-올로부터 중간체 40과 유사하게 제조되었다.

[0485]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.16 min; MH<sup>+</sup> 419

[0486]

중간체 57: 7-(6-(아제티딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0487]

6-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)헥스-5-이날 및 아제티딘으로부터 중간체 41과 유사하게 제조되었다.

[0488]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.17 min; MH<sup>+</sup> 460

[0489]

중간체 58: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0490]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 6-클로로펜트-1-인으로부터 중간체 28과 유사하게 제조되었다.

[0491]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.29 min; MH<sup>+</sup> 425, 427

[0492]

중간체 59: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(5-(페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0493]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 페롤리딘으로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.

[0494]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.17 min; MH<sup>+</sup> 460

[0495]

중간체 60: 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-올

[0496]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 펜트-4-인-1-올로부터 중간체 39와 유사하게 제조되었다.

[0497]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.05 min; MH<sup>+</sup> 393

[0498]

중간체 61: 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날

[0499]

5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-올로부터 중간체 40과 유사하게 제조되었다.

[0500]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}}$  = 1.08 min; MH<sup>+</sup> 391

- [0501] 중간체 62: 7-(5-(아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0502] 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날 및 아제티딘으로부터 중간체 41과 유사하게 제조되었다.
- [0503] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.17 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 432$
- [0504] 중간체 63: 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-올
- [0505] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 펜트-4-인-1-올로부터 중간체 55와 유사하게 제조되었다.
- [0506] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.03 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 407$
- [0507] 중간체 64: 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날
- [0508] 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-올로부터 중간체 40과 유사하게 제조되었다.
- [0509] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.09 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 405$
- [0510] 중간체 65: 7-(5-(아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0511] 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날 및 아제티딘으로부터 중간체 41과 유사하게 제조되었다.
- [0512] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.14 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 446$
- [0513] 중간체 66: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(4-(페롤리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0514] 4-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)부타날 및 페롤리딘으로부터 중간체 52와 유사하게 제조되었다.
- [0515] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.19 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 450$
- [0516] 중간체 67: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0517] 무수 아세토니트릴 (3 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (150 mg, 0.365 mmol) 및 4,4-디플루오로페리딘 하이드로클로라이드 (86 mg, 0.548 mmol)의 교반된 혼탁액에 주위 온도에서 트리에틸아민 (0.153 mL, 1.095 mmol)을 한 번의 충전으로 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, Biotage Initiator 마이크로파 (흡수 일반 설정)에서 150°C로 30분 동안 가열시켰다. 반응물을 재밀봉하고, Biotage Initiator 마이크로파 (흡수 일반 설정)에서 170°C로 60분 동안 가열시켰다. 반응물에 추가의 4,4-디플루오로페리딘 하이드로클로라이드 (86 mg, 0.548 mmol) 및 트리에틸아민 (0.153 mL, 1.095 mmol)을 첨가하고, 반응물을 재밀봉시키고, Biotage Initiator 마이크로파 (흡수 일반 설정)에서 150°C로 60분 동안 가열시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, DCM (10 mL)과 물 (10 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, 건조시키고 (소수성 프릿), 진공에서 농축시킨 후에 DCM에 용해시키고, 20분 동안 0-100% 에틸 아세테이트:DCM 구배를 이용하여 아미노프로필 작용기화된 실리카 (11 g) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 물질은 용매에서 앞쪽에 용리되었으므로 수집하지 않았다. 폐기 스트림을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (77 mg)을 수득하였다.
- [0518] LCMS (System A):  $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 496$
- [0519] 중간체 68: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

- [0520] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 4-플루오로페리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0521] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.24 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$
- [0522] 중간체 69: 5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0523] 5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 5-클로로펜트-1-인으로부터 중간체 37과 유사하게 제조되었다.
- [0524] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.11 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 413, 415$
- [0525] 중간체 70: 5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0526] 5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 4-플루오로페리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0527] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.07 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 480$
- [0528] 중간체 71: 1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-일)페리딘-4-올
- [0529] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 페리딘-4-올로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0530] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.04 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 476$
- [0531] 중간체 72: (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0532] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (R)-(-)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0533] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.18 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 464$
- [0534] 중간체 73: (S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0535] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (S)-(-)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0536] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.18 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 464$
- [0537] 중간체 74: (R)-5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0538] 5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (R)-(-)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.
- [0539] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.02 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 466$
- [0540] 중간체 75: (S)-5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민
- [0541] 5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (S)-(-)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 54와 유사하게 제조되었다.

[0542] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.02 min;  $MH^+$  466

[0543] 중간체 76: (S)-1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)페트-4-인-1-일)페롤리딘-3-올

[0544] 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)페트-4-인-1-일 및 (S)-3-페롤리디놀로부터 중간체 41과 유사하게 제조되었다.

[0545] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.04 min;  $MH^+$  462

[0546] 중간체 77: 1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)페트-4-인-1-일)아제티딘-3-올

[0547] 무수 디클로로메탄 (DCM) (2.5 mL) 중 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)페트-4-인-1-일 (150 mg, 0.384 mmol), 3-하이드록시아제티딘 하이드로클로라이드 (84 mg, 0.768 mmol) 및 트리에틸아민 (0.107 mL, 0.768 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에 1시간 동안 교반하였다. 분자체를 반응 혼합물에 첨가하였다. 소듐 트리아세토릭산 (163 mg, 0.768 mmol)을 첨가하고, 반응물이 실온에서 1시간 동안 교반되게 두었다. 반응 혼합물을 여과하고, 물을 첨가하였다. 상들을 분리시키고, 수성상을 2M NaOH 수용액으로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합치고, 진공에서 농축시켰다.

[0548] 잔류물을 1:1 MeOH:DMSO (1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A).

[0549] 생성물을 함유한 분획들을 농축시켜, 표제 화합물을 오렌지색 오일 (68 mg)로서 수득하였다.

[0550] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 0.99 min;  $MH^+$  448

[0551] 중간체 78: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0552] 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-아이오도-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 6-클로로헥스-1-인으로부터 중간체 37과 유사하게 제조되었다. 생성물을, 먼저 60분 동안 0-50% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 구배를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해, 이어서 40분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 아미노프로필 ( $NH_2$ ) 카트리지 (110g) 상에서 정제시킴에 의해 2단계로 정제하였다.

[0553] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.29 min;  $MH^+$  425, 427

[0554] 중간체 79: 5-((벤질옥시)메틸)-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0555] 5-((벤질옥시)메틸)-7-아이오도-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 6-클로로헥스-1-인으로부터 중간체 37과 유사하게 제조되었다.

[0556] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.14 min;  $MH^+$  427, 429

[0557] 중간체 80: 7-(6-(아제판-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0558] 중간체 54와 유사하지만 80°C에서 72시간 동안 가열시키고 40분 동안 0-25% 메탄올-DCM 구배를 이용하여 실리카 상에서 정제시킴에 의해 5-((벤질옥시)메틸)-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 아제판으로부터 제조되었다.

[0559] LCMS (System B):  $t_{RET}$  = 1.10 min;  $MH^+$  490

[0560] 중간체 81: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(4-플루오로페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0561] 아세토니트릴 (7 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (435 mg, 1.024 mmol) 및 4-플루오로페리딘 하이드로클로라이드 (367 mg, 2.63 mmol)의 혼탁액에 트리

에틸아민 (0.856 mL, 6.14 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 질소 하에 88시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시켜 갈색 고형물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 소수성 프럿을 이용하여 건조시키고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 먼저 0~50% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배, 및 이어서 0~100% 3차-부틸 메틸 에테르 (TBME)-사이클로헥산 구배 및 마지막으로 0~10% 메탄올-디클로로메탄 구배를 이용한 아미노프로필 ( $\text{NH}_2$ ) 카트리지 상에서의 순차적 크로마토그래피에 의해 정제하였다. MDAP에 의한 최종 정제 (방법 B)로 표제 화합물을 회백색 고형물 (50 mg)로서 수득하였다.

[0562] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.24 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 492$

중간체 82: (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

중간체 54와 유사하지만 60°C에서 88시간 동안 가열시키고 0~50% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 아미노프로필 ( $\text{NH}_2$ ) 카트리지 상에서 정제시킴에 의해 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (R)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 제조되었다.

[0565] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.20 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$

중간체 83: (S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (S)(+)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 82와 유사하게 제조되었다.

[0568] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.20 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$

중간체 84: (S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

아세토니트릴 (4 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (200 mg, 0.487 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.204 mL, 1.460 mmol) 및 (S)-2-메틸페롤리딘 (0.149 mL, 1.460 mmol)을 첨가하였다. 더 많은 (S)-2-메틸페롤리딘 (0.05 mL, 0.49 mmol) 및 트리에틸아민 (0.068 mL, 0.49 mmol)을 첨가했을 때 생성된 혼합물을 60°C에서 72시간 동안 가열시키고, 반응물을 80°C에서 5시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조시킨 후에 (소수성 프럿) 진공에서 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 이러한 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 40분 동안 0~50% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 아미노프로필 작용기화된 실리카 카트리지 (11 g) 상에서 정제시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하고 이를 고형화시켰다 (142 mg).

[0571] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.15 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 460$

중간체 85: (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (R)-2-메틸페롤리딘으로부터 중간체 84와 유사하게 제조되었다.

[0574] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.12 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 460$

중간체 86: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-메틸아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

무수 DCM (4 mL) 중 5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날 (90 mg, 0.230 mmol) 및 4Å 분자체의 교반된 혼탁액에 질소 하에 무수 DCM (1 mL) 중 3-메틸아제티딘 하이드로클로라이드 (28 mg, 0.260 mmol) 및 트리에틸아민 (0.04 mL, 0.287 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주

위 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후 소듐 트리아세토시보로하이드라이드 (98 mg, 0.461 mmol)를 첨가하고, 주위 온도에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (15 mL)으로 회석하고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여과액을 포화된 수성 중탄산나트륨 (20 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (소수성 프릿), 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 30분 동안 0~100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 아미노프로필 작용기화된 실리카 카트리지 (11 g) 상에서 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일 (33 mg)으로서 수득하였다.

[0577]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.19 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 446$ 

[0578]

중간체 87: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0579]

5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날 및 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 86과 유사하게 제조되었다.

[0580]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.12 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 450$ 

[0581]

중간체 88: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(페롤리딘-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0582]

아세토니트릴 (4 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-클로로헥스-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (160 mg, 0.364 mmol) 및 트리에틸아민 (0.152 mL, 1.093 mmol)의 교반된 용액에 페롤리딘 (0.090 mL, 1.093 mmol)을 첨가하였다. 더 많은 페롤리딘 (0.045 mL, 0.547 mmol) 및 트리에틸아민 (0.075 mL, 0.539 mmol)을 첨가했을 때 반응물을 80°C에서 18시간 동안 교반하고, 혼합물을 80°C에서 추가 2시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시키고, 잔류물을 DCM (25 mL)과 물 (25 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 DCM으로 다시 추출하였다 (2 x 25 mL). 합친 유기상을 소수성 프릿을 통해 건조시키고, 진공에서 농축시켜 오렌지-갈색 고형물을 수득하였다. 이러한 물질을 디클로로메탄에 부하시키고, 40분 동안 0~50% 에틸 아세테이트-DCM 구배를 이용하여 아미노프로필 ( $\text{NH}_2$ ) 카트리지 (10g) 상에서 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 담황색 검 (157 mg)으로서 수득하였다.

[0583]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.18 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 474$ 

[0584]

중간체 89: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4-플루오로페페리딘-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0585]

아세토니트릴 (3 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (140 mg, 0.329 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.276 mL, 1.977 mmol) 및 4-플루오로페페리딘 하이드로클로라이드 (138 mg, 0.988 mmol)를 첨가하였다. 더 많은 4-플루오로페페리딘 하이드로클로라이드 (50 mg, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가했을 때 생성된 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열시키고, 60°C에서 20시간 동안 계속 가열하였다. 더 많은 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 추가 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 DCM (20 mL)과 물 (20 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조시킨 후에 (소수성 프릿) 진공에서 적색 오일로 농축시켰다. 이러한 물질을 디클로로메탄에 용해시키고, 30분 동안 0~100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배를 이용하여 아미노프로필 작용기화된 실리카 카트리지 (11 g) 상에서 정제하였다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 검 (85 mg)으로서 수득하였다.

[0586]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.24 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 492$ 

[0587]

중간체 90: (S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0588]

DMF (6 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (334 mg, 0.786 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (0.657 mL, 4.72 mmol) 및 (S)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드 (296 mg, 2.358 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 52시간 동안 가열시킨 다음

진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (40 mL)과 물 (40 mL) 사이에서 분배시키고, 유기층을 분리시켰다. 수성을 DCM (50mL)으로 재추출하고, 유기 추출물을 합치고, 건조시키고 (소수성 브릿), 진공에서 농축시켜 황색 오일 (534mg)을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 아미노프로필 ( $\text{NH}_2$ ) 카트리지 (50g) 상에 부하시키고, 60분 동안 0-100% 에틸 아세테이트-사이클로헥산 구배로 용리시켰다. 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일 (265.7 mg)로서 수득하였다.

[0589] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.19 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$

중간체 91: (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 (R)-3-플루오로페롤리딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 89와 유사하게 제조되었다.

[0592] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.20 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 478$

중간체 92: 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-이날 및 3-플루오로아제티딘 하이드로클로라이드로부터 중간체 86과 유사하게 제조되었다.

[0595] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.16 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 464$

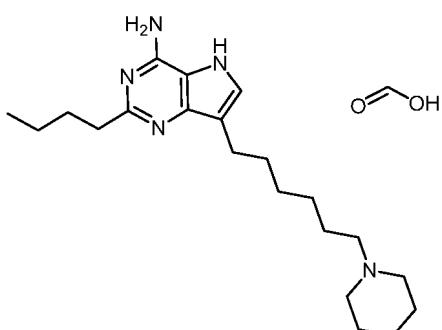
중간체 93: 5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-메톡시에틸)-7-(5-(페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-클로로펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 및 페롤리딘으로부터 중간체 89와 유사하게 제조되었다.

[0598] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.01 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 448$

실시예 제조

실시예 1: 2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 포르메이트



[0601]

방법 A

에탄올 (15 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (157 mg, 0.331 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 20°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량 및 촉매로서 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30)를 통해 통과시켰다. 새로운 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30 카트리지를 H-큐브에 삽입하고, 용액을 다시 H-큐브 (설정: 40°C, 전체 수소, 1mL/min 유량)를 통해 통과시켰다. 각 경우에 새로운 카트리지 및 동일한 설정을 이용하여 공정을 추가 2회 반복하였다. 용액을 진공에서 증발시켜 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 DMSO (7 x 1mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A). 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일 (66 mg)로서 수득하였다.

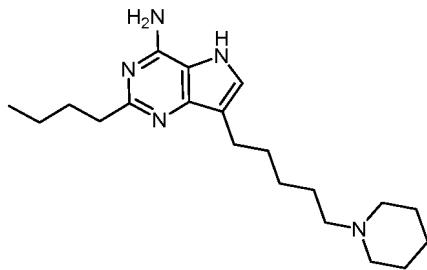
[0604] LCMS (System A):  $t_{\text{RET}} = 0.50 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

방법 B

[0606] 테트라하이드로푸란 (310  $\mu\text{l}$ , 0.310 mmol) 중 2-부틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥실)-5-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (50 mg, 0.103 mmol), 에틸렌디아민 (11  $\mu\text{l}$ , 0.163 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 1 M의 혼합물을 70°C로 3.5시간 동안 가열시켰다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 1:1 MeOH:DMSO (1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제시켰다 (방법 A). 용매를 Radleys 분출 장치에서 질소의 스트림 하에 건조시켜 표제 화합물 (23 mg)을 수득하였다.

[0607] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.03 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

실시예 2: 2-부틸-7-(5-(페페리딘-1-일)펜틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

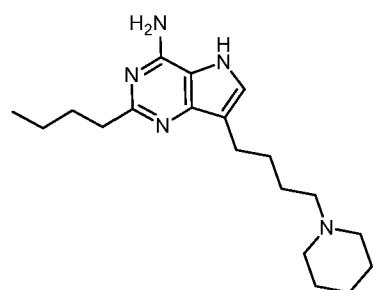


[0609]

[0610] 에탄올 (20 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(페페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (70 mg, 0.152 mmol)을 여과시키고, H-큐브 (설정: 20°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량 및 촉매로서 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30)를 통해 통과시켰다. 새로운 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30 카트리지를 H-큐브에 삽입하고, 용액을 H-큐브 (설정: 45°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량)를 통해 다시 통과시켰다. 각 경우에 새로운 CatCart를 이용하여 공정을 반복한 다음 용액을 진공에서 증발시켜 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 MeOH:DMSO (1:1)(1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A). 적절한 분획들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 무색 오일 (4.8 mg)로서 수득하였다.

[0611] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.94 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 344$

실시예 3: 2-부틸-7-(4-(페페리딘-1-일)부틸)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

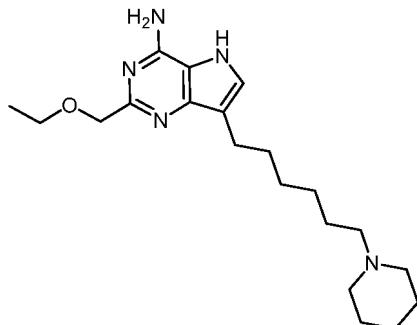


[0613]

[0614] 에탄올 (20 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(4-(페페리딘-1-일)부트-1-인-1-일)-5H-피롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민의 용액 (95 mg, 0.213 mmol)을 H-큐브 (설정: 20°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량 및 촉매로서 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30)를 통해 통과시켰다. 새로운 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30 카트리지를 H-큐브에 삽입하고, 용액을 H-큐브 (설정: 45°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량)를 통해 다시 통과시켰다. 각 회에 새로운 CatCart를 이용하여 공정을 추가 2회 반복하였다. 용액을 진공에서 증발시켜 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 MeOH:DMSO (1:1)(1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 적절한 분획을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (6.43 mg)로서 수득하였다.

[0615] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.90 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 330$

[0616] 실시예 4: 2-(에톡시메틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민



[0617]

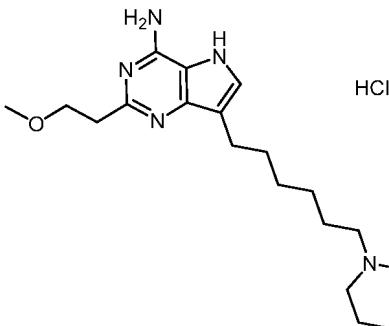
[0618] 메탄올 (15 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-(에톡시메틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (0.296 mL, 0.296 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 45°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량 및 촉매로서 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30)를 통해 통과시켰다. 용액을 H-큐브 (동일한 설정)를 통해 재진행시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 50:50 DMSO/MeOH (2 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 생성물을 함유한 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (41 mg)로서 수득하였다.

[0619]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.87 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 360$

[0620]

실시예 5: 2-(2-에톡시에틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 하이드로클로라이드



[0621]

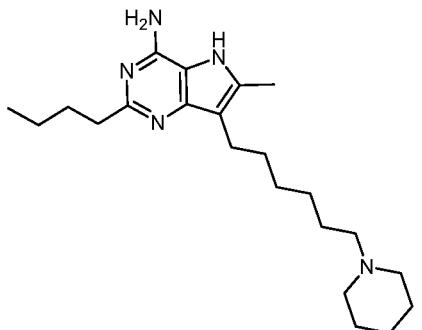
[0622]

메탄올 (15 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-에톡시에틸)-7-(6-(파페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (95.5 mg, 0.201 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 60°C, 전체  $\text{H}_2$ , 1 mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 메탄올을 진공에서 제거시켜 백색 고형물을 수득하였다. 샘플을 1:1 MeOH:DMSO (1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A). 용매를 Radleys 분출 장치에서 질소의 스트림 하에 건조시켜 포르메이트 염 (31 mg)을 수득하였다. 디옥산 중 4M HCl을 첨가하고, 생성물을 Radleys 분출 장치에서 질소의 스트림 하에 건조시켜 표제 화합물 (34 mg)을 수득하였다.

[0623]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.84 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 360$

[0624]

실시예 6: 2-부틸-6-메틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0625]

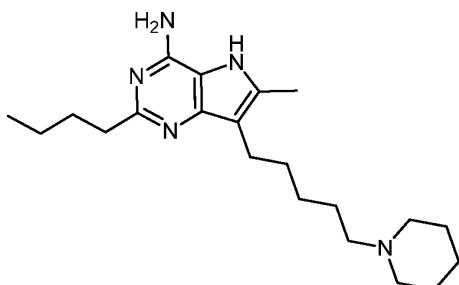
[0626]

메탄올 (15 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(페페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (0.275 mL, 0.275 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 40°C, 전체 수소, 1 mL/min 유량 및 촉매로서 탄소상 10% 팔라듐 CatCart30)를 통해 통과시켰다. 용액을 H-큐브 (동일한 설정)를 통해 재진행시킨 다음 진공에서 증발시켜 담갈색 오일 (35 mg)을 수득하였다. 화합물을 1mL의 50:50 DMSO/MeOH에 용해시키고, 미정제 생성물을 MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 생성물을 함유한 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (22 mg)로서 수득하였다.

[0627]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.08 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 372$ 

[0628]

실시예 7: 2-부틸-6-메틸-7-(5-(페페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0629]

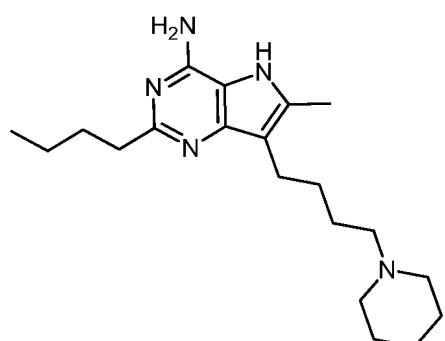
[0630]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(5-(페페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 3과 유사하게 제조되었다.

[0631]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.02 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$ 

[0632]

실시예 8: 2-부틸-6-메틸-7-(4-(페페리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0633]

[0634]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(4-(페페리딘-1-일)부트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 3과 유사하게 제조되었다.

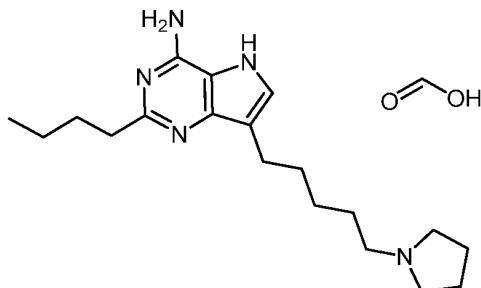
로부터 실시예 4와 유사하게 제조되었다.

[0635]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.98 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 344$

[0636]

실시예 9: 2-부틸-7-(5-(피롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 포르메이트



[0637]

[0638]

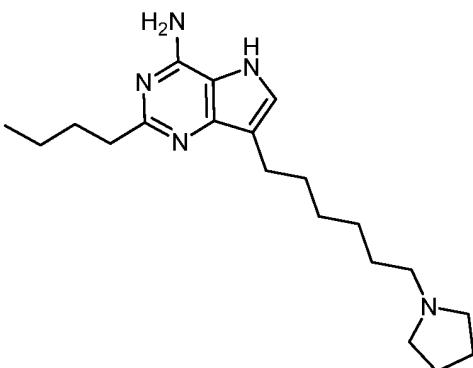
에탄올 (10 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(피롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (90 mg, 0.202 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 60°C, 전체  $\text{H}_2$ , 1mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 반응 혼합물을 동일한 조건을 이용하여 H-큐브를 통해 다시 통과시켰다. 반응물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1:1 MeOH:DMSO 1 mL에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A). 용매를 Radleys 분출 장치에서 질소의 스트림 하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 겹 (16mg)으로서 수득하였다.

[0639]

LCMS (System A):  $t_{\text{RET}} = 0.44 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 330$

[0640]

실시예 10: 2-부틸-7-(6-(피롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0641]

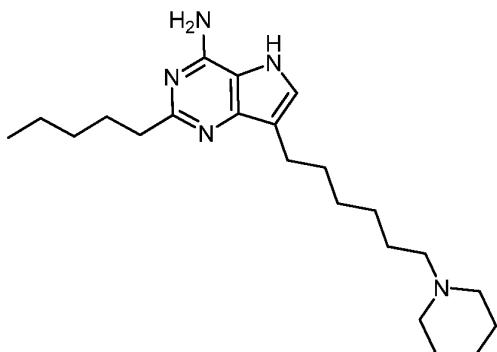
[0642]

에탄올 (4.5 mL) 및 아세트산 (0.5 mL) 중 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(피롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 (55 mg, 0.120 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 60°C, 전체  $\text{H}_2$ , 1mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 60°C로 농축시켜 무색 오일 (45 mg)을 수득하였다. 샘플을 1:1 DMF:DMSO (1 mL)에 용해시키고, MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 대부분의 용매를 진공에서 60°C로 증발시키고, 잔여물을 Radleys 분출 장치에서 50°C로 제거시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (20 mg)로서 수득하였다.

[0643]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.93 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 342$

[0644]

실시 예 11: 2-펜틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0645]

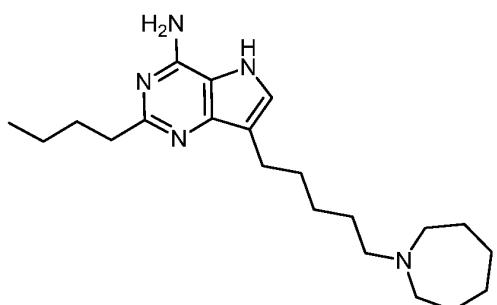
[0646]

5-((벤질옥시)메틸)-2-펜틸-7-(6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시 예 10과 유사하게 제조되었다.

[0647]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.17 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 372$

[0648]

실시 예 12: 7-(5-(아제판-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0649]

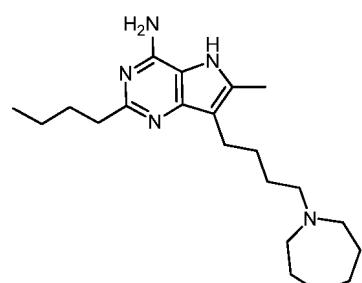
[0650]

7-(5-(아제판-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시 예 10과 유사하게 제조되었다.

[0651]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

[0652]

실시 예 13: 7-(4-(아제판-1-일)부틸)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0653]

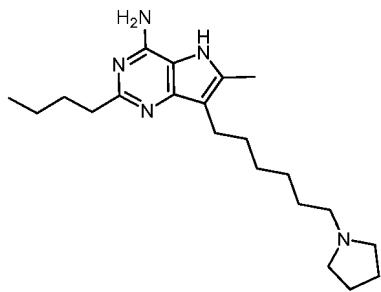
[0654]

7-(4-(아제판-1-일)부틸)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시 예 10과 유사하게 제조되었다.

[0655]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.93 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

[0656]

실시예 14: 2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0657]

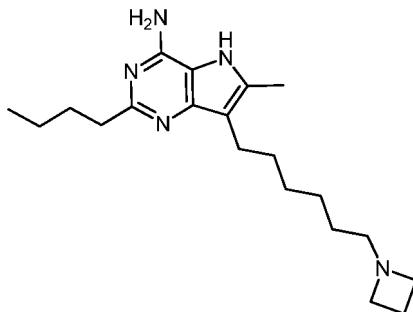
[0658]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0659]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.94 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

[0660]

실시예 15: 7-(6-(아제티딘-1-일)헥실)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0661]

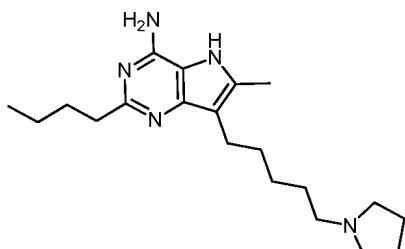
[0662]

7-(6-(아제티딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0663]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.96 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 342$

[0664]

실시예 16: 2-부틸-6-메틸-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0665]

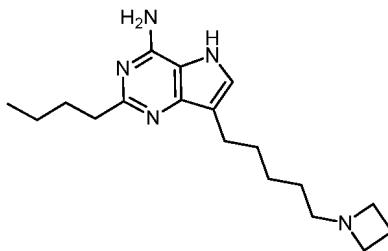
[0666]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0667]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 344$

[0668]

실시예 17: 7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0669]

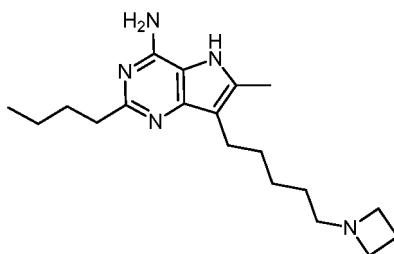
[0670]

7-(5-(아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0671]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 316$

[0672]

실시예 18: 7-(5-(아제티딘-1-일)펜틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0673]

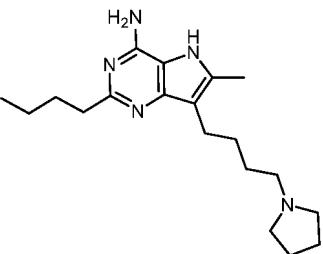
[0674]

7-(5-(아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0675]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 330$

[0676]

실시예 19: 2-부틸-6-메틸-7-(4-(페롤리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0677]

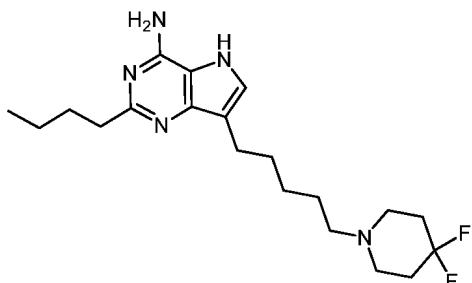
[0678]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(4-(페롤리딘-1-일)부틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0679]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.00 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 330$

[0680]

실시예 20: 2-부틸-7-(5-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0681]

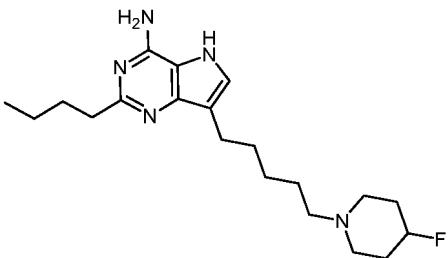
[0682]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0683]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.06 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 380$

[0684]

실시예 21: 2-부틸-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0685]

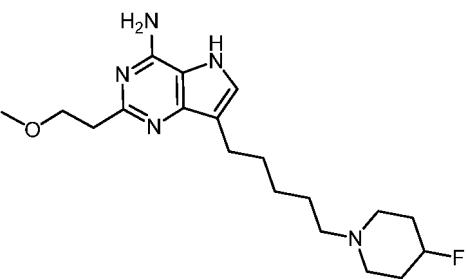
[0686]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0687]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.00 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 362$

[0688]

실시예 22: 7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0689]

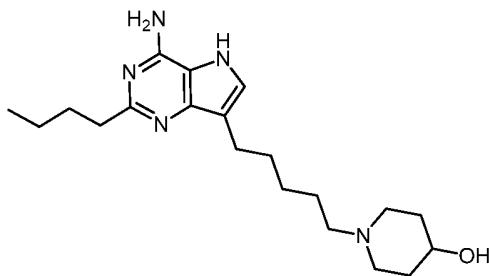
[0690]

5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(4-플루오로페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0691]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.81 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 364$

[0692] 실시예 23: 1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜틸)페페리딘-4-올



[0693]

[0694]

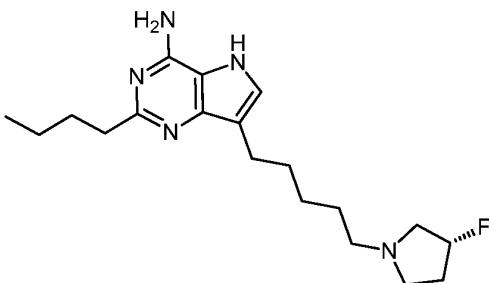
1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-일)페페리딘-4-올로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0695]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.75 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 360$

[0696]

실시예 24: (R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0697]

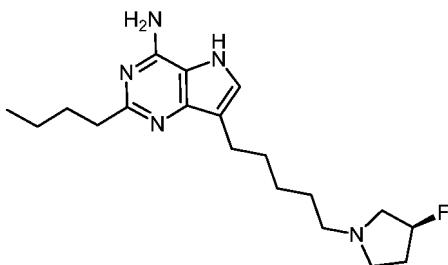
(R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0699]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.93 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 348$

[0700]

실시예 25: (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



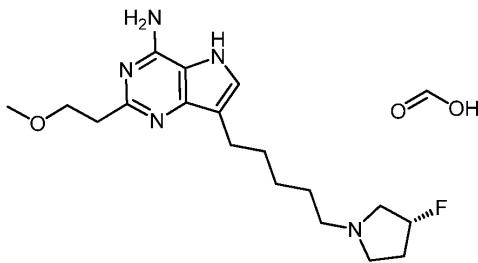
[0701]

(S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0703]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.93 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 348$

실시예 26: (R)-7-(5-(3-플루오로페롤리딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민 포르메이트

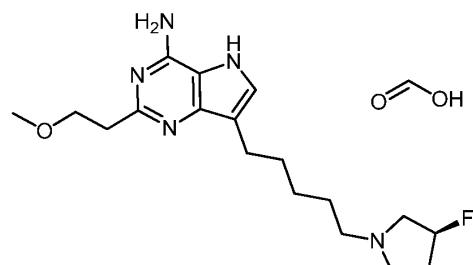


[0705]

[0706] 에탄올 (25 mL) 및 아세트산 (2.5 mL) 중 미정제 (R)-5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(3-플루오로파리미딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파리미딘-4-아민 (278 mg, 0.597 mmol)의 용액을 H-큐브 (설정: 60°C, 전체 H<sub>2</sub>, 1mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 물질을 H-큐브를 통해 3회 재진행시켰다. 미정제 물질을 DMSO/MeOH (3mL)에 용해시키고, 샘플 (1 mL)을 MDAP에 의해 정제하였다 (방법 A). 요망되는 생성물을 함유한 분획을 합치고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 투명한 오일 (31.3 mg)로서 수득하였다.

[0707] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.75 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 350$

[0708] 실시예 27: (S)-7-(5-(3-플루오로파리미딘-1-일)펜틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파리미딘-4-아민 포르메이트

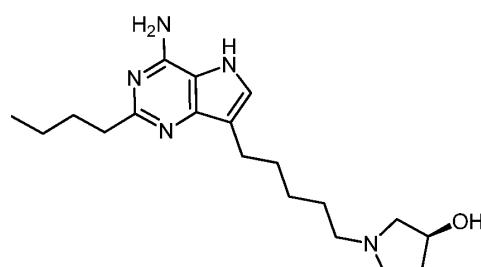


[0709]

[0710] (S)-5-((벤질옥시)메틸)-7-(5-(3-플루오로파리미딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-2-(2-메톡시에틸)-5H-파리미딘-4-아민으로부터 실시예 26과 유사하게 제조되었다.

[0711] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 350$

[0712] 실시예 28: (S)-1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-파리미딘-7-일)펜틸)파리미딘-3-올

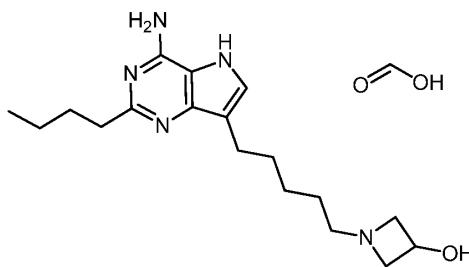


[0713]

[0714] (S)-1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-파리미딘-7-일)펜트-4-인-1-일)파리미딘-3-올로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0715] LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.77 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 348$

[0716]

실시예 29: 1-(5-(4-아미노-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜틸)아제티딘-3-올 포르메이트

[0717]

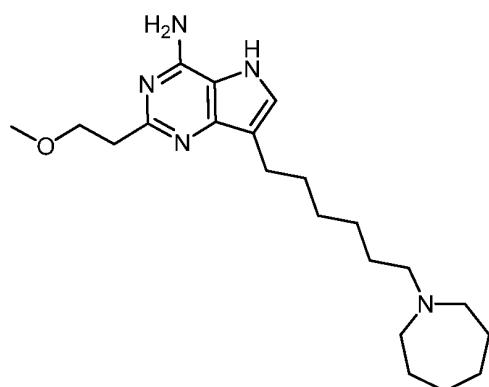
[0718]

1-(5-(4-아미노-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-7-일)펜트-4-인-1-일)아제티딘-3-올로부터 실시예 27과 유사하게 제조되었다.

[0719]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 332$

[0720]

실시예 30: 7-(6-(아제판-1-일)헥실)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0721]

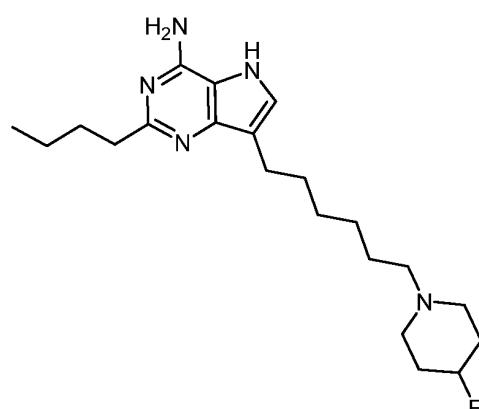
[0722]

7-(6-(아제판-1-일)헥스-1-인-1-일)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-메톡시에틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0723]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 374$

[0724]

실시예 31: 2-부틸-7-(6-(4-플루오로페리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민

[0725]

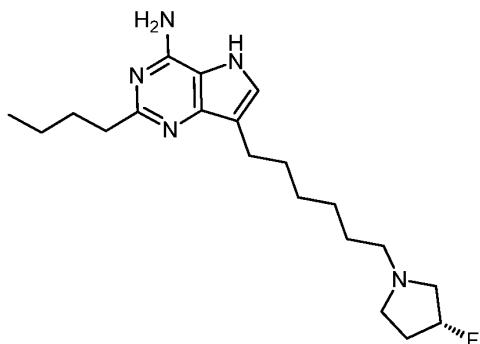
[0726]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(4-플루오로페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0727]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.00 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 376$

[0728] 실시예 32: (R)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0729]

[0730]

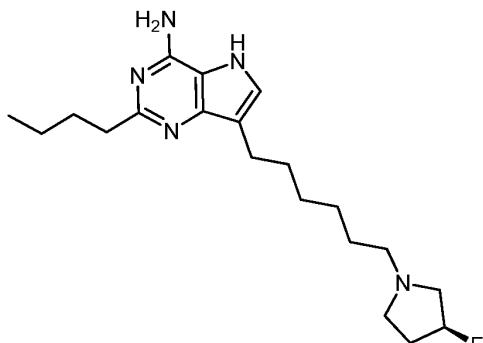
실시예 10과 유사하지만 5% Pd/C CatCart 30 카트리지를 이용하고 H-큐브를 통해 2회 통과시키면서 (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 제조되었다.

[0731]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.96 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 362$

[0732]

실시예 33: (S)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥실)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0733]

[0734]

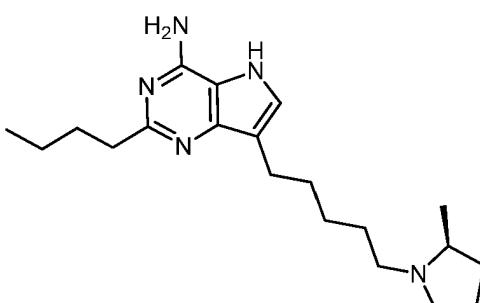
(S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(6-(3-플루오로페롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 32와 유사하게 제조되었다.

[0735]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.95 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 362$

[0736]

실시예 34: (S)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0737]

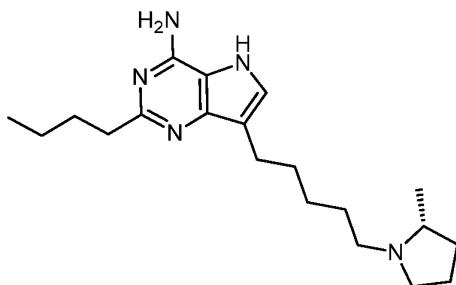
[0738]

(S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0739]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.86 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 344$

[0740] 실시예 35: (R)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0741]

[0742]

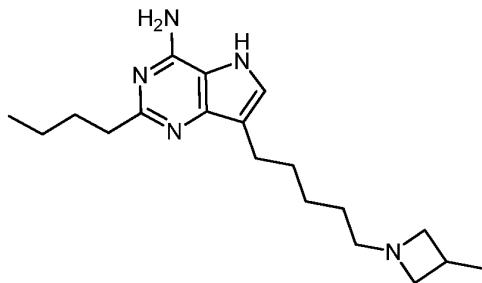
실시예 34와 유사하지만 동일한 10% Pd/C CatCart 30 카트리지를 이용하여 H-큐브를 통해 2회 통과시키면서 (R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(2-메틸페롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 제조되었다.

[0743]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 344$

[0744]

실시예 36: 2-부틸-7-(5-(3-메틸아제티딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0745]

[0746]

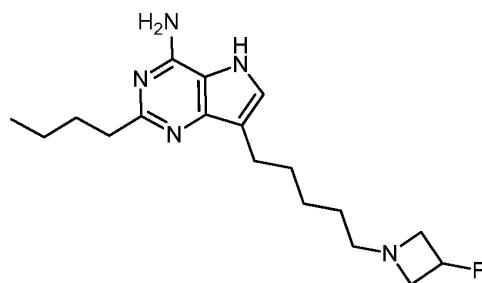
5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-메틸아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0747]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.90 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 330$

[0748]

실시예 37: 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민



[0749]

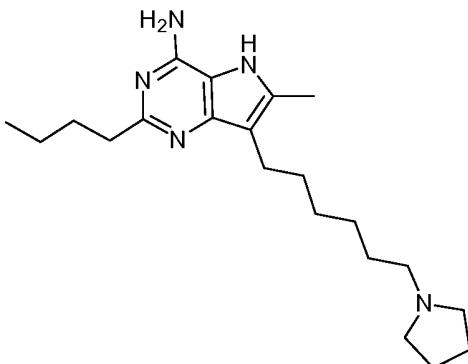
[0750]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-5H-페롤로[3,2-d]페리미딘-4-아민으로부터 실시예 35와 유사하게 제조되었다.

[0751]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 334$

[0752]

실시예 38: 2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥실)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0753]

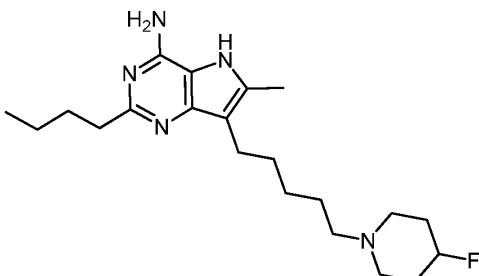
[0754]

5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-6-메틸-7-(6-(파롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 35와 유사하게 제조되었다.

[0755]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.94 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 358$

[0756]

실시예 39: 2-부틸-7-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0757]

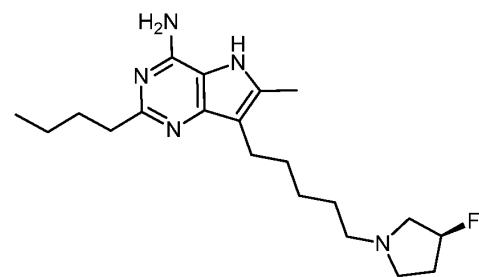
[0758]

실시예 10과 유사하지만 이 경우에 MDAP로부터 수득된 생성물을 DCM (10mL)에 용해시키고, 포화된 수성 중탄산나트륨 (10mL)으로 세척하여 5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(4-플루오로파페리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 제조되었다. 유기상을 분리시키고, 수성층을 1:1 에틸 아세테이트:클로로포름 (3 x 10 mL)으로 다시 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고 (소수성 프릿), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (19mg)로서 수득하였다.

[0759]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 1.01 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 376$

[0760]

실시예 40: (S)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민

[0761]

[0762]

(S)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민 (265.7 mg, 0.556 mmol)을 메탄올 (30 mL) 및 아세트산 (3 mL)에 용해시키고, H-큐브 (설정: 60 °C, 전체 수소, 1mL/min 유량) 및 촉매로서 10% Pd/C CatCart 30을 이용하여 수소화시켰다. 혼합물을 H-큐브를 통해 2회 통과시킨 다음 메탄올을 증발시키고, 미정제 물질을 MDAP에 의해 정제하였다 (방법 B). 적절한 분획

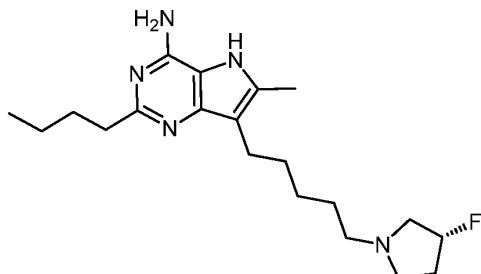
들을 합치고, 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 투명한 오일 (116 mg)로서 수득하였다.

[0763]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.92 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 362$

[0764]

실시예 41: (R)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민



[0765]

[0766]

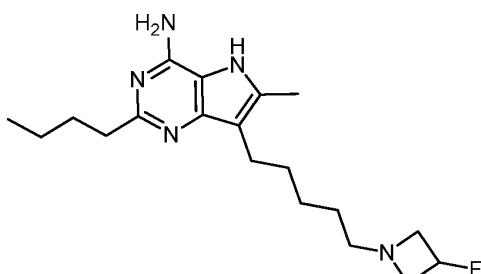
(R)-5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로파롤리딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0767]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.96 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 362$

[0768]

실시예 42: 2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜틸)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민



[0769]

[0770]

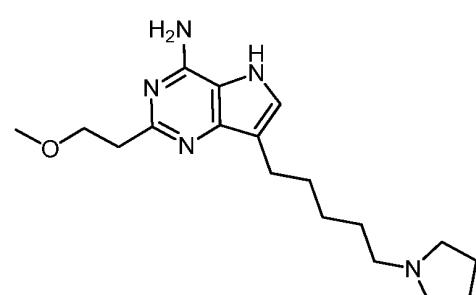
5-((벤질옥시)메틸)-2-부틸-7-(5-(3-플루오로아제티딘-1-일)펜트-1-인-1-일)-6-메틸-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0771]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.91 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 348$

[0772]

실시예 43: 2-(2-메톡시에틸)-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민



[0773]

[0774]

5-((벤질옥시)메틸)-2-(2-메톡시에틸)-7-(5-(파롤리딘-1-일)펜틸)-5H-파롤로[3,2-d]파리미딘-4-아민으로부터 실시예 10과 유사하게 제조되었다.

[0775]

LCMS (System B):  $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$ ;  $\text{MH}^+ 332$

[0776] 생물학적 평가

[0777] 본 발명의 화합물을 하기 검정에 따라 시험관내 생물학적 활성에 대해 시험하였다.

[0778] 신선한 인간 전혈 (WB)을 이용한 인터페론-α 및 TNF-α의 유도에 대한 검정[0779] 화합물 제조

[0780] 화합물을 편평-바닥 미세역가 플레이트에서 DMSO 중 100x 필요한 농도로 1.5 μL의 부피로 제조하였다. 컬럼 1-10은 시험 화합물의 4 연속 희석액 중 하나를 함유하였다. 각 플레이트에 표준으로서 TLR7/8 효능제 레시퀴모드의 연속 희석액을 포함시켰고 컬럼 11은 1.5 μl의 200 μM 레시퀴모드를 함유하였다 (2 μM 최종 농도 제공, 레시퀴모드에 대한 대략 최대 반응을 정의하는데 이용됨). 각각의 화합물은 각 공여체에 대해 이중으로 검정되었다.

[0781] 인큐베이션 및 인터페론-α 및 TNF-α에 대한 검정

[0782] 3명의 인간 공여체로부터의 혈액 샘플을 소듐 혼과린 (10U/ml)에 수집하였다. 150 μl의 전혈을, 1.5 μl의 시험 화합물 또는 표준을 DMSO에 함유하는 검정 플레이트의 Col 1 내지 11에 분배시켰다. 플레이트를 인큐베이터에 밤새 두었다 (37°C, 95% 공기, 5% CO<sub>2</sub>). 밤새 인큐베이션 후에, 플레이트를 인큐베이터에서 제거하고 오비탈 진탕기 상에서 약 1분 동안 혼합시켰다. 100 μl의 0.9% 염수를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 오비탈 진탕기 상에서 다시 혼합시켰다. 그 후 플레이트를 원심분리하고 (2500rpm, 10분), 그 후에 혈장 샘플을 Biomek FX를 이용하여 제거하고, MSD (Mesoscale Discovery) 전기화학적발광 검정 플랫폼을 이용하여 IFN-α and TNF-α 둘 모두에 대해 검정하였다. IFN-α 검정을 상기 기재된 바와 유사하게 수행하였다. TNF-α 검정을 키트 지시서에 따라 수행하였다 (Cat No K111BHB).

[0783] 방출된 사이토카인은 2 μM 레시퀴모드 대조군 (컬럼 11)의 백분율로서 표시되었다. 이러한 백분율을 화합물 농도에 대해 플롯팅하고 반응에 대한 pEC<sub>50</sub>을 비선형 최소 제곱 곡선 팅팅에 의해 결정하였다. IFN-α 반응의 경우, 일반적으로 4 파라메터 로지스틱 모델이 선택되었다. 뚜렷한 최대 반응이 일어지는 TNF-α 반응의 경우 (즉, 반응에서 잘 정의된 플래토가 관찰되었다) 4 파라메터 모델이 일반적으로 이용되었다. 곡선의 상부 점근선이 잘 정의되지 않는 경우 곡선 팅팅은 일반적으로 100%의 최대 반응 (즉, 2 μM 레시퀴모드에 대한 반응) 또는 이것이 레시퀴모드 반응보다 큰 경우 시험된 최고 농도의 반응에 제한되었다. 일부 곡선은 하나 또는 둘 모두의 사이토카인에 대해 종 모양이었고, 종 모양 반응의 내리막 경사에 있는 사이토카인 데이터 (즉, 최대 반응을 제공하는 농도보다 높은 농도)는, 일반적으로 피크 농도 바로 위의 농도를 제외하고, 일반적으로 팅팅에서 제외되었다. 따라서 곡선 팅팅은 용량 반응 곡선의 오르막 경사에 집중되었다.

[0784] 결과

[0785] 실시예 1 내지 43은 IFN-α에 대해 ≥5.3의 평균 pEC<sub>50</sub>을 가졌다.

[0786] 실시예 1 내지 43은 TNF-α에 대해 ≤ 5.3의 평균 pEC<sub>50</sub>을 가졌다.