



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0110925
(43) 공개일자 2008년12월19일

- (51) Int. Cl.
C07D 473/16 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7028413
(22) 출원일자 2008년11월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/003435
국제출원일자 2007년04월19일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/121920
국제공개일자 2007년11월01일
- (30) 우선권주장
0607947.9 2006년04월21일 영국(GB)
07101483.1 2007년01월31일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35
- (72) 발명자
페어허스트, 로빈, 알렉
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호삼 워
블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
테일러, 로저, 존
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호삼 워
블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
콕스, 브라이언
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호삼 워
블허스트 로드 노바티스 호삼 리서치 센터
- (74) 대리인
양영준, 위혜숙

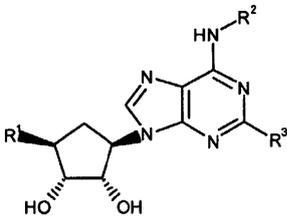
전체 청구항 수 : 총 13 항

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

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 퓨린 유도체, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염에 관한 것이다. 이 화합물은 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 의해 매개되는 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 유용하다. 활성 성분으로서 퓨린 유도체를 포함하는 제약 조성물 및 이들 화합물의 제조 방법이 개시된다.

<화학식 I>



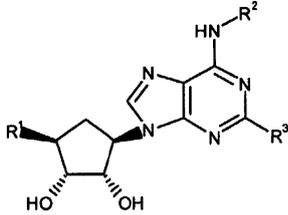
식 중, R¹, R² 및 R³은 본원에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염.

<화학식 I>



식 중,

R¹은 NH-C₁-C₈-알킬; NHC(O)C₁-C₈ 히드록시알킬; NHC(O)C₁-C₈ 아미노알킬; NHCO₂C₁-C₈-알킬; NHCO₂C₂-C₈ 히드록시알킬; 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 NHC(O)-3 내지 12원 헤테로시클릭기; C₁-C₈-알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 NHC(O)-C₆-C₁₀-아릴; C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 NH-C₁-C₈-알콕시카르보닐; 및 할로, OH, C₁-C₈-알킬, COOH 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐로 임의 치환된 NHC(O)-C₁-C₈-알킬로부터 선택되고;

R²는 OH, 또는 할로젠, 또는 OH, SO₂R¹⁰, SC₁-C₈-알킬, CN, 할로젠, O-C₇-C₁₄-아르알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기, 또는 O-C₁-C₈-알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₈-알킬, 또는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하며, 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

R²는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기이거나, 또는

R²는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환되고;

R³은 수소; 할로; C₂-C₈-알케닐; C₂-C₈-알키닐; 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐이거나, 또는

R³은 아미노, OH, C₇-C₁₄-아르알킬옥시, -SO₂-C₆-C₁₀-아릴 또는 -NH-C(=O)-NH-R^{3c}로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는

R³은 R^{3a}, -R^{3a}-C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 OH, C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐로 임의 치환된 C₅-C₁₅-카르보시클릭기로 치환된 아미노이거나, 또는

R³은 R^{3b}로 임의 치환된 아미노카르보닐이거나, 또는

R^3 은 OH, R^{3b} , 아미노, 디(C_1-C_8 -알킬)아미노, $-NH-C(=O)-C_1-C_8$ -알킬, $-NH-SO_2-C_1-C_8$ -알킬, $-NH-C(=O)-NH-R^{3c}$, $-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8$ -알킬- R^{3b} , C_5-C_{15} -카르보시클릭기, 또는 C_6-C_{10} -아릴옥시로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노이거나, 또는

R^3 은 아미노, C_1-C_8 -알킬아미노, 디(C_1-C_8 -알킬)아미노 또는 $-NH-C(=O)-NH-R^{3d}$ 로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬아미노카르보닐 또는 C_3-C_8 -시클로알킬아미노-카르보닐이거나, 또는

R^3 은 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하며 $0-3R^4$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬카르보닐, OH- C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -할로알킬, 아미노- C_1-C_8 -알킬, 아미노(OH) C_1-C_8 -알킬, 및 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시로 임의 치환되고;

R^{3c} 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭기로 임의 치환되고;

R^{3d} 는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 아미노, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬술포닐, 아미노카르보닐, C_1-C_8 -알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환되며, 상기 고리는 또한 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 아미노, 니트로, C_1-C_8 -알킬, C_1-C_8 -알킬술포닐, 아미노카르보닐, C_1-C_8 -알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C_1-C_8 -알콕시로 임의 치환되고;

R^4 는 OH; OH, C_1-C_8 -알콕시로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, $O-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴 또는 $O-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 $O-C_6-C_{10}$ -아릴; NR^{4a-4b} ; $NHC(O)R^{4c}$; $NHS(O)_2R^{4d}$; $NHS(O)_2R^{4e}$; $NR^{4f}C(O)NR^{4e}R^{4h}$; $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$; $NR^{4i}C(O)OR^{4j}$; C_1-C_8 -알킬카르보닐; C_1-C_8 -알콕시카르보닐; 디(C_1-C_8 -알킬)아미노카르보닐; $COOR^{4k}$; $C(O)R^{4l}$; $NHC(O)R^{4q}$; $NHC(=NR^{4m})N(R^{4n})R^{4o}$; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^{4p}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R^{4a} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4h} 및 R^{4i} 는 독립적으로 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_6-C_{10} -아릴이고;

R^{4b} 는 H; C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4d} , R^{4e} 및 R^{4j} 는 독립적으로 C_1-C_8 -알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4g} 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO_2R^{10} , CN

또는 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이거나, 또는

R^{4g} 는 OH, C_1-C_8 -알킬, $0-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{10} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이거나, 또는

R^{4g} 는 OH, $0-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴, SO_2R^{10} , CN, $-C(=NH)NH_2$ 또는 $0-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬이거나, 또는

R^{4g} 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4k} 는 H; C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 10원 헤테로시클릭기이고;

R^{4l} 은 C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; NHR^6 ; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4m} 은 H 또는 CN이고;

R^{4n} 은 H 또는 C_1-C_8 -알킬이고;

R^{4o} 는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO_2R^{10} , CN 또는 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, $0-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴 또는 $0-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, C_1-C_8 -알킬, $0-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{10} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이고;

R^{4p} 는 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_7-C_{14} -아르알킬이고;

R^{4q} 는 OH, $C(=NH)NH_2$ 또는 SO_2NH_2 로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, $0-3R^5$, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^5 는 OH; OH, CN, SO_2R^{10} 또는 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, $0-C_1-C_8$ -알킬, C_6-C_{10} -아릴 또는 $0-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, C_1-C_8 -알킬, $0-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; OH, C_1-C_8 -알킬로 임의 치환된 $0-C_6-C_{10}$ -아릴; 할로젠으로 임의 치환된 $0-C_1-C_8$ -알킬; $NR^{5a, 5b}$; $NHC(O)R^{5c}$; $NHS(O)_2R^{5d}$; $NHS(O)_2R^{5e}$; $NR^{5f}C(O)NR^{5g, 5h}$; $NR^{5i}C(O)OR^{5j}$; C_1-C_8 -알킬카르보닐; C_1-C_8 -알콕시카르보닐; 디(C_1-C_8 -알킬)아미노카르보닐; $COOR^{5k}$; $C(O)R^{5l}$; OH, C_1-C_8 -알킬, $0-C_1-C_8$ -알킬, -할로젠 또는 SO_2R^{10} 으로 임의 치환된 $C(O)-C_6-C_{10}$ -아릴; $C(O)NHR^{5m}$; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^7$ 로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} 및 R^{5i} 는 독립적으로 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_6-C_{10} -아릴이고;

R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} , R^{5j} 및 R^{5m} 은 독립적으로 C_1-C_8 -알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^8$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{5k} 는 H; C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{5l} 은 C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^9$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^6 은 $COOR^{6a}$; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^{6b}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 및 R^9 는 H; C_1-C_8 -알킬; 및 C_7-C_{14} -아르알킬로부터 선택되며;

R^{10} 은 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 $NR^{4a}R^{4b}$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 $NHC(O)C_1-C_8$ 히드록시알킬; $NHCO_2C_1-C_8$ -알킬; 및 $NHC(O)C_1-C_8$ 알킬로부터 선택되고;

R^2 가 OH, 할로젠, 또는 OH 또는 $O-C_1-C_8$ -알킬로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;

R^3 이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^4$ 로 임의 치환된 N-결합된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^4 가 $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$; $NR^{4a}R^{4b}$; $NHC(O)R^{4q}$; 및 $NHC(=NR^{4m})N(R^{4n})R^{4o}$ 로부터 선택되고;

R^{4a} 가 H 및 C_1-C_8 -알킬로부터 선택되고;

R^{4b} 가 H; C_1-C_8 -알킬; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R^{4f} 및 R^{4h} 가 H이고;

R^{4g} 가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO_2R^{10} , CN 또는 $O-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이거나, 또는

R^{4g} 가 OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{10} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이거나, 또는

R^{4g} 가 OH, $O-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴, SO_2R^{10} , CN, $-C(=NH)NH_2$ 또는 $O-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬이거나, 또는

R^{4g} 가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4m} 이 CN이고;

R^{4n} 이 H 또는 C_1-C_8 -알킬이고;

R^{4o} 가 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO_2R^{10} , CN 또는 $O-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, $O-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴 또는 $O-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{10} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이고;

R^{4q} 가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^5 가 OH; OH, CN, SO_2R^{10} 또는 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; 할로젠으로 임의 치환된 $O-C_1-C_8$ -알킬; $NR^{5a, 5b}$; $NHC(O)R^{5c}$; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, -할로젠 또는 SO_2R^{10} 으로 임의 치환된 $C(O)-C_6-C_{10}$ -아릴로부터 선택되고;

R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5c} 가 독립적으로 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_6-C_{10} -아릴이며;

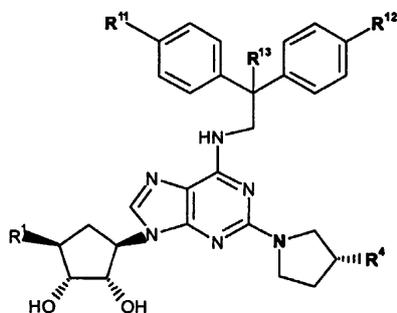
R^{10} 이 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 $NR^{4a, 4b}$ 인

화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염.

<화학식 Ia>



식 중,

R^1 은 NHC_1-C_8 -알킬; $NHCO_2C_1-C_8$ -알킬; 또는 $NHC(O)C_1-C_8$ -알킬이고;

R^4 는 $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$; $NR^{4a}R^{4b}$; $NHC(O)R^{4q}$; 및 $NHC(=NR^{4m})N(R^{4n})R^{4o}$ 이고;

R^{4a} 는 H 및 C_1-C_8 -알킬로부터 선택되고;

R^{4b} 는 H; C_1-C_8 -알킬; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R^{4f} 및 R^{4h} 는 H이고;

R^{4g} 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 CN으로 임

의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

R^{4g}는 OH 또는 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이거나, 또는

R^{4g}는 OH 또는 -C(=NH)NH₂로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이거나, 또는

R^{4g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{4m}은 CN이고;

R⁴ⁿ은 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;

R^{4o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로겐, C₆-C₁₀-아릴 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이고;

R^{4q}는 OH, C(=NH)NH₂ 또는 SO₂NH₂로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R⁵는 OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, -할로겐 또는 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴이고;

R¹⁰은 NH₂이고;

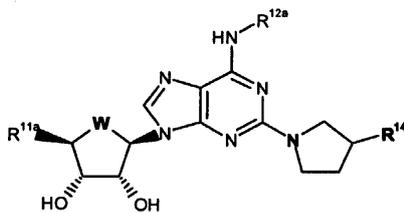
R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H; OH; 할로겐; 및 0-C₁-C₈-알킬로부터 선택되며;

R¹³은 H 또는 OH로부터 선택된다.

청구항 4

하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염.

<화학식 II>



식 중,

W는 CH₂ 또는 O이되, 단, W가 O인 경우, R^{11a}는 N-결합된 치환기가 아니고;

R^{11a}는 -NH₂; -NH-C₁-C₈-알킬카르보닐; -NH-C₃-C₈-시클로알킬카르보닐; -NHSO₂-C₁-C₈-알킬; -NH-C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐; 또는 R^{11b}로 임의 치환된 -NHC(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이거나, 또는

R^{11a}는 CH₂OH; CH₂-0-C₁-C₈-알킬; C(O)-0-C₁-C₈-알킬; C(O)NH₂; 및 C(O)-NH-C₁-C₈-알킬로부터 선택되고;

R^{11b}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12

원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 3 내지 12원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술폰닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환되고;

R^{12a}는 OH, 또는 할로젠, 또는 OH, SO₂R¹⁰, SC₁-C₈-알킬, CN, 할로젠, O-C₇-C₁₄-아르알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기, 또는 O-C₁-C₈-알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₈-알킬, 또는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하며, 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

R^{12a}는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기이거나, 또는

R^{12a}는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환되고;

R¹⁴는 NR^{14a}R^{14b}; NR^{14f}C(O)NR^{14g}R^{14h}; NHC(O)R^{14q}; 및 NHC(=NR^{14m})N(R¹⁴ⁿ)R^{14o}로부터 선택되고;

R^{14a}, R^{14c}, R^{14f}, R^{14h} 및 R¹⁴ⁱ는 독립적으로 H; C₁-C₈-알킬; 또는 C₆-C₁₀-아릴이고;

R^{14b}는 H; C₁-C₈-알킬; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기; 또는 C₆-C₁₀-아릴이고;

R^{14g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

R^{14g}는 OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이거나, 또는

R^{14g}는 OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴, SO₂R¹⁶, CN, -C(=NH)NH₂ 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이거나, 또는

R^{14g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{14m}은 CN이고;

R¹⁴ⁿ은 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;

R^{14o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH,

C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{16} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이고;

R^{14p} 는 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_7-C_{14} -아르알킬이고;

R^{14q} 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, $O-3R^{15}$, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^{15}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{15} 는 OH; OH, CN, SO_2R^{16} 또는 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; 할로젠으로 임의 치환된 $O-C_1-C_8$ -알킬; $NR^{15a}R^{15b}$; $NHC(O)R^{15c}$; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, -할로젠 또는 SO_2R^{16} 으로 임의 치환된 $C(O)-C_6-C_{10}$ -아릴로부터 선택되고;

R^{15a} , R^{15b} 및 R^{15c} 는 독립적으로 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_6-C_{10} -아릴이며;

R^{16} 은 할로젠으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 $NR^{14a}R^{14b}$ 이다.

청구항 5

제4항에 있어서,

W가 CH_2 또는 O이되, 단 W가 O인 경우 R^{11a} 는 N-결합된 치환기가 아니고;

R^{11a} 가 $-NH-C_1-C_8$ -알킬카르보닐; $-NH-C_3-C_8$ -시클로알킬카르보닐; 또는 $C(O)-NH-C_1-C_8$ -알킬이고;

R^{12a} 가 OH, 할로젠, 또는 OH 또는 $O-C_1-C_8$ -알킬로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고;

R^{14} 가 $NR^{14f}C(O)NR^{14g}R^{14h}$; $NR^{14a}NR^{14b}$; $NHC(O)R^{14q}$; 및 $NHC(=NR^{14m})N(R^{14n})R^{14o}$ 로부터 선택되고;

R^{14a} 가 H 및 C_1-C_8 -알킬로부터 선택되고;

R^{14b} 가 H; C_1-C_8 -알킬; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^{15}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;

R^{14f} 및 R^{14h} 가 H이고;

R^{14g} 가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO_2R^{16} , CN 또는 $O-3R^{15}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이거나, 또는

R^{14g} 가 OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, SO_2R^{16} 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴이거나, 또는

R^{14g} 가 OH, $O-C_1-C_8$ -알킬, 할로젠, C_6-C_{10} -아릴, SO_2R^{16} , CN, $-C(=NH)NH_2$ 또는 $O-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬이거나, 또는

R^{14g} 가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $O-3R^{15}$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R^{14m} 이 CN이고;

R¹⁴ⁿ이 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;

R^{14o}가 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이고;

R^{14q}가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;

R¹⁵가 OH; OH, CN, SO₂R¹⁶ 또는 할로젠으로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; 할로젠으로 임의 치환된 O-C₁-C₈-알킬; NR^{15a}R^{15b}; NHC(O)R^{15c}; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, -할로젠 또는 SO₂R¹⁶으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴로부터 선택되고;

R^{15a}, R^{15b} 및 R^{15c}가 독립적으로 H; C₁-C₈-알킬; 또는 C₆-C₁₀-아릴이며;

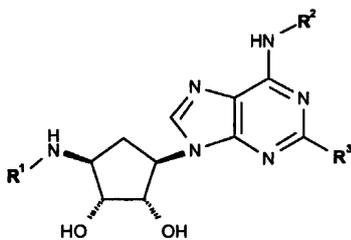
R¹⁶이 할로젠으로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴; 또는 NR^{14a}R^{14b}인

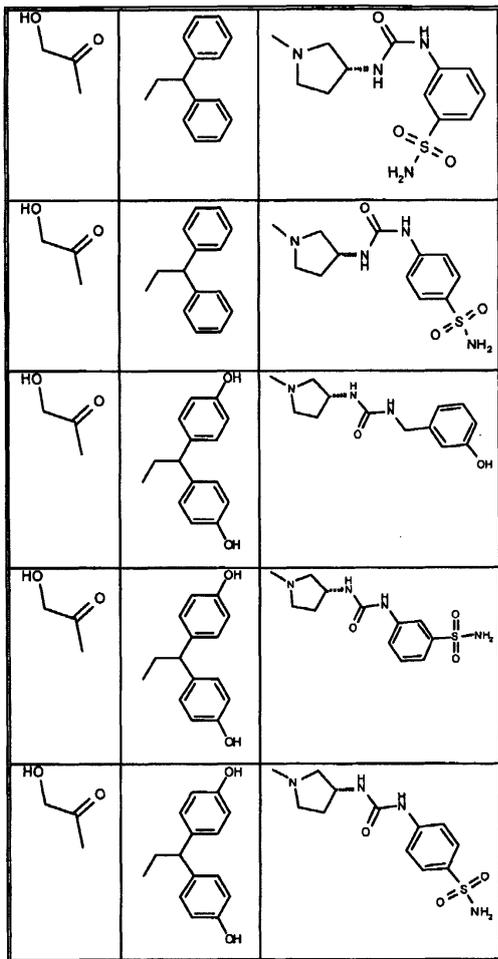
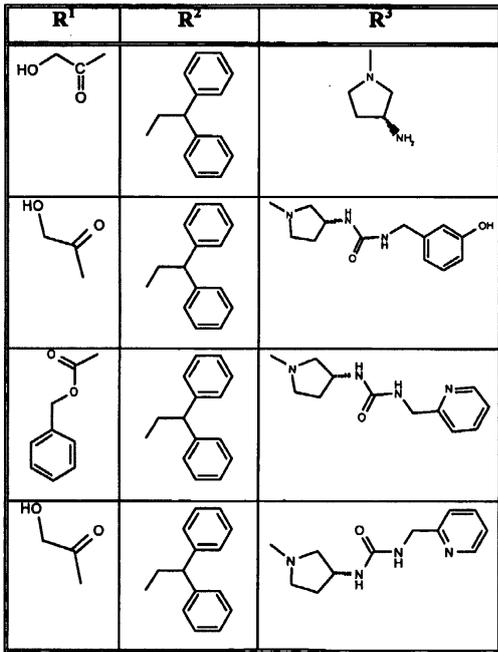
화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염.

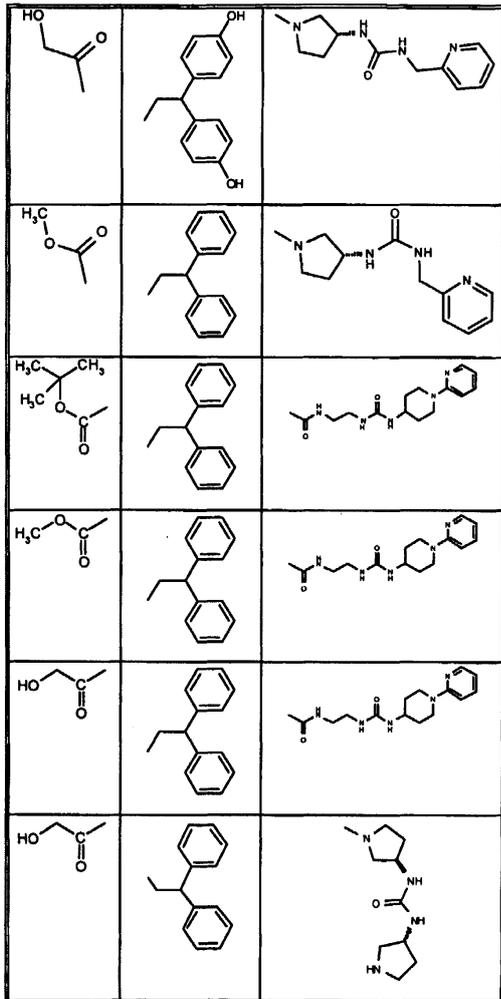
청구항 6

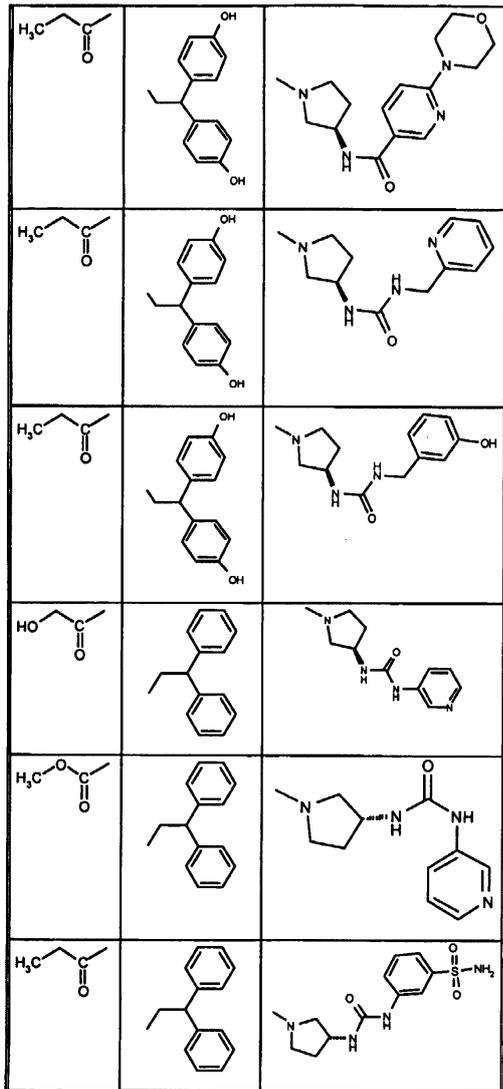
제1항 또는 제5항에 있어서, R¹, R² 및 R³이 하기 표에 나타난 바와 같은 화학식 I의 화합물.

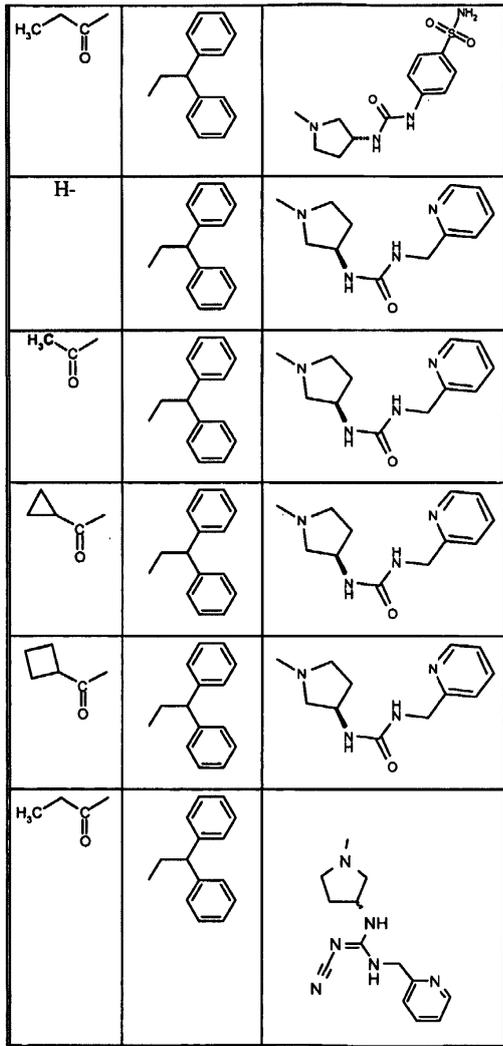
<화학식 I>

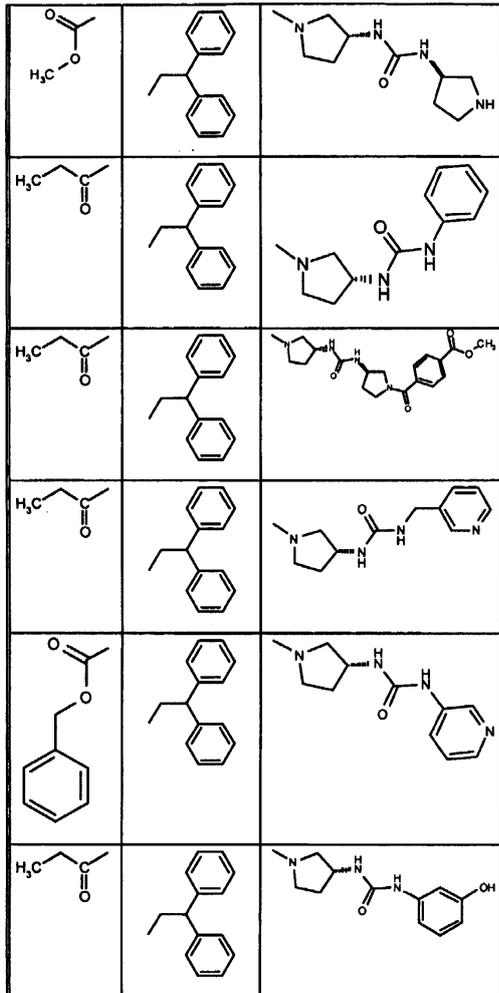


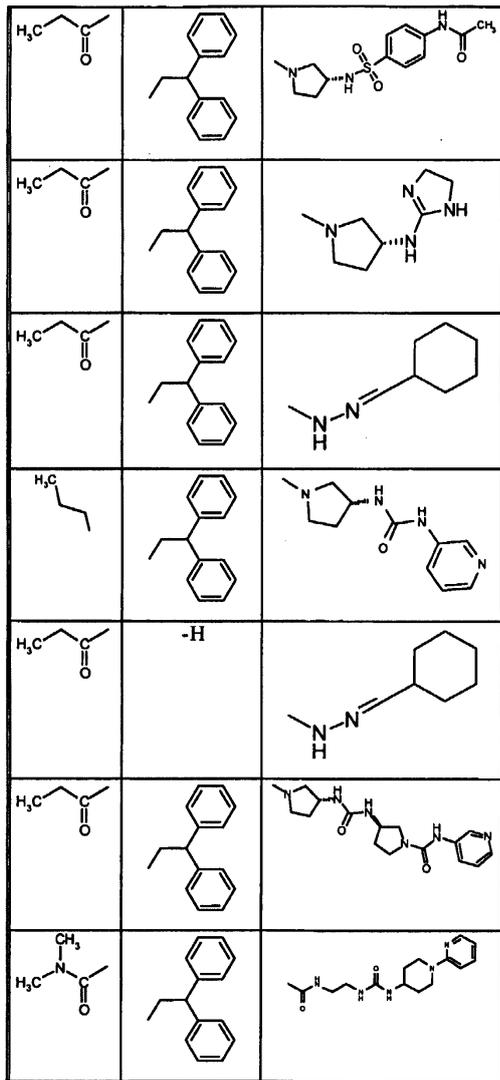


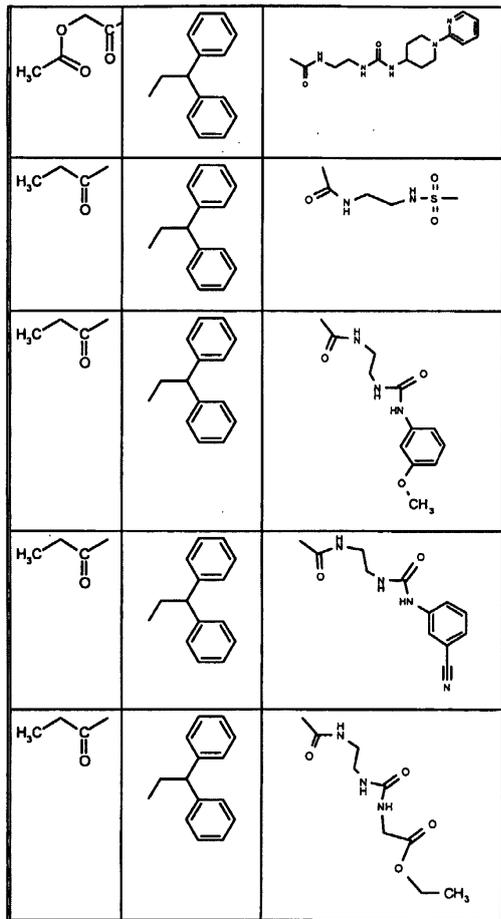


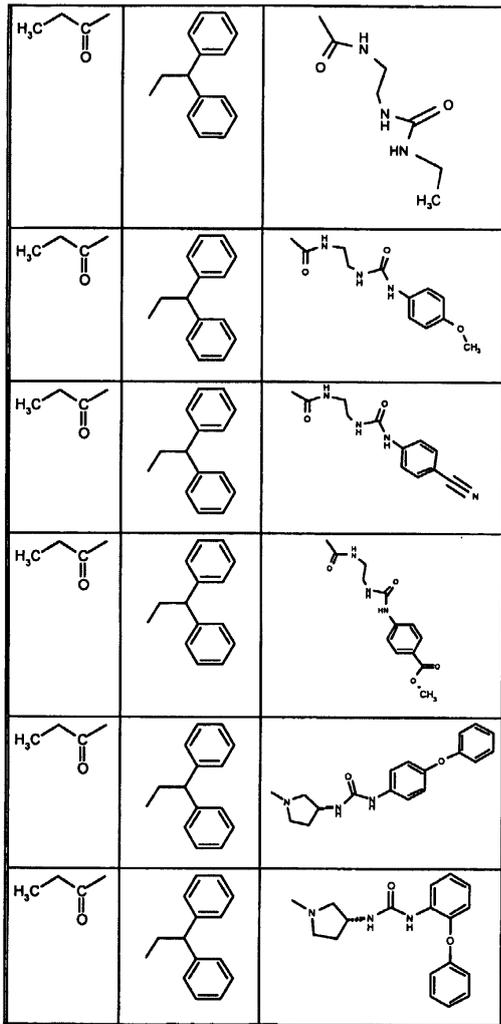


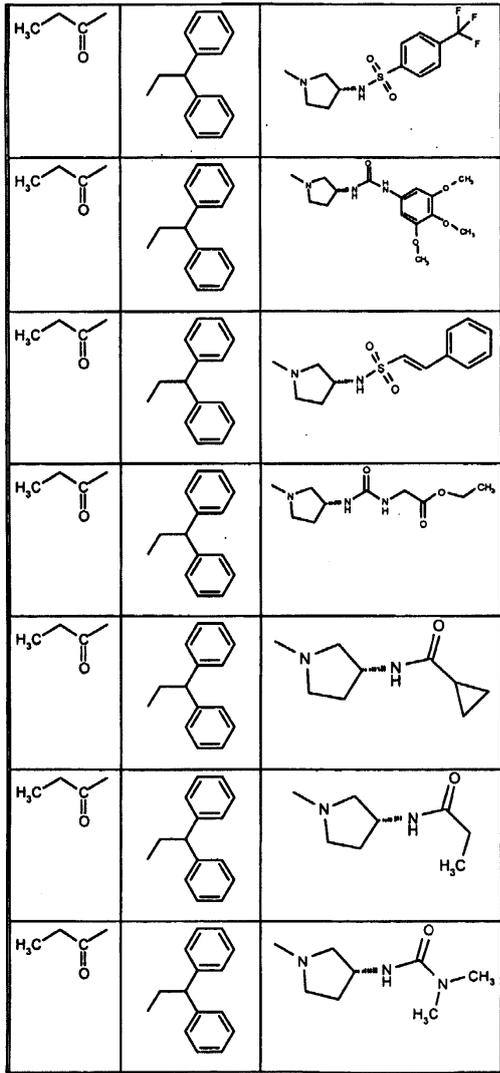


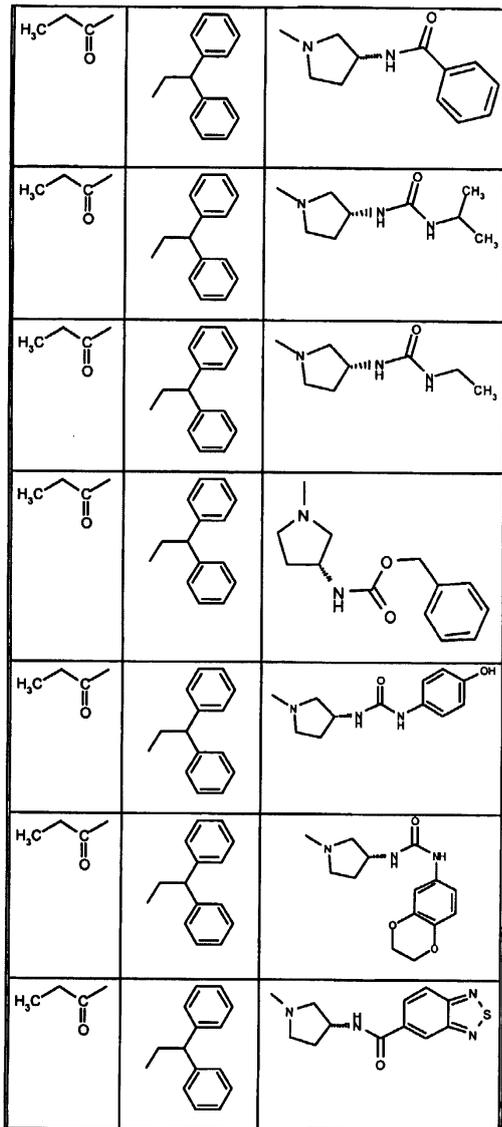


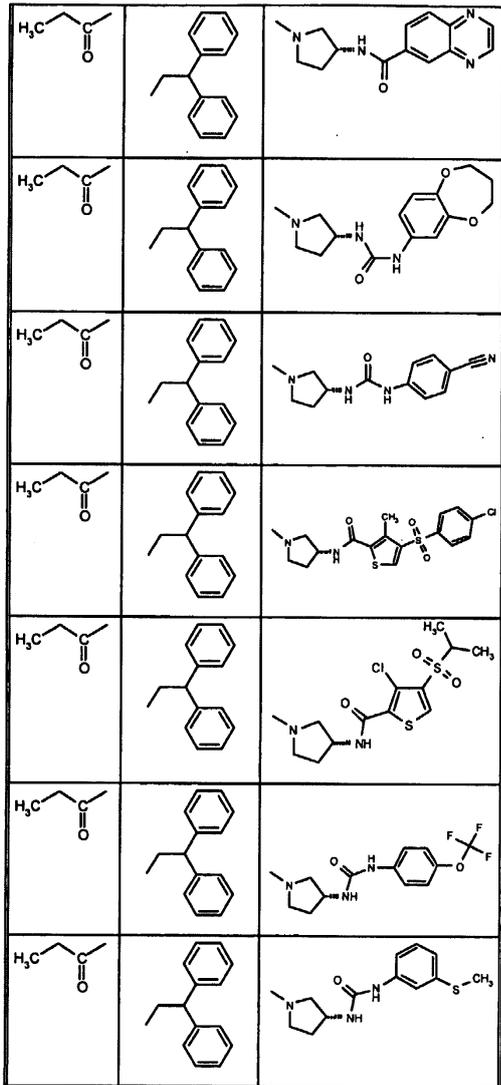


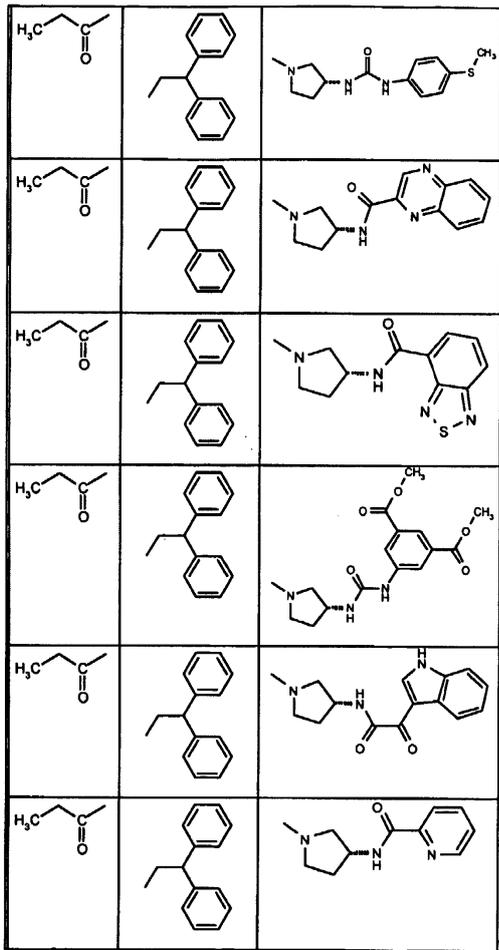


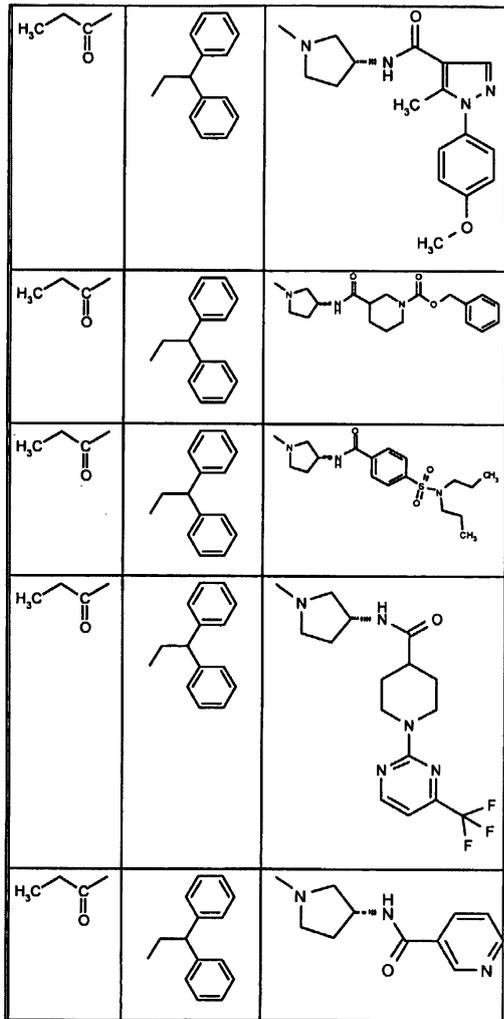


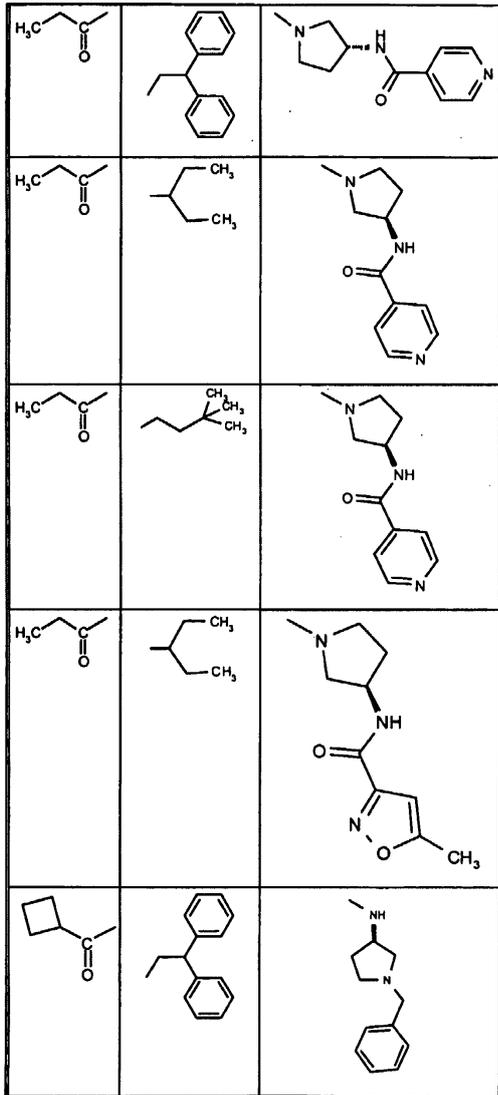


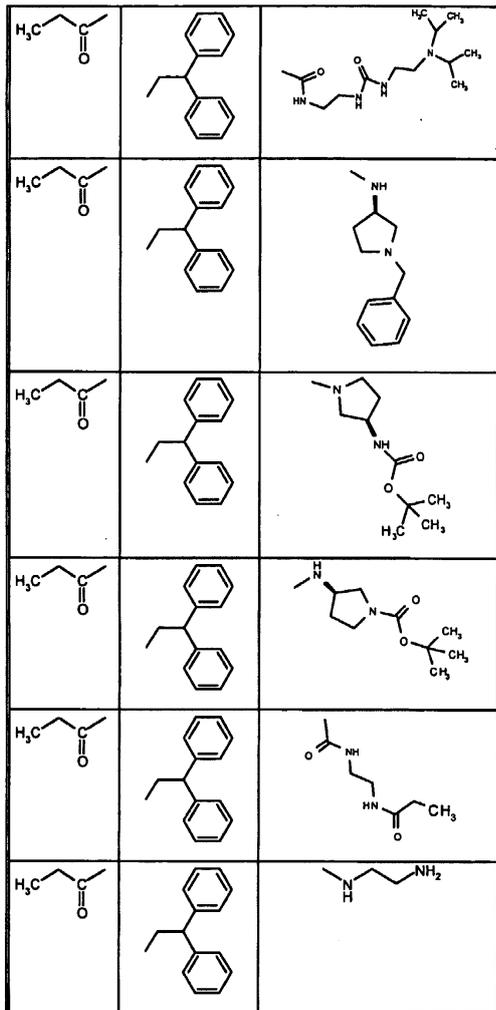


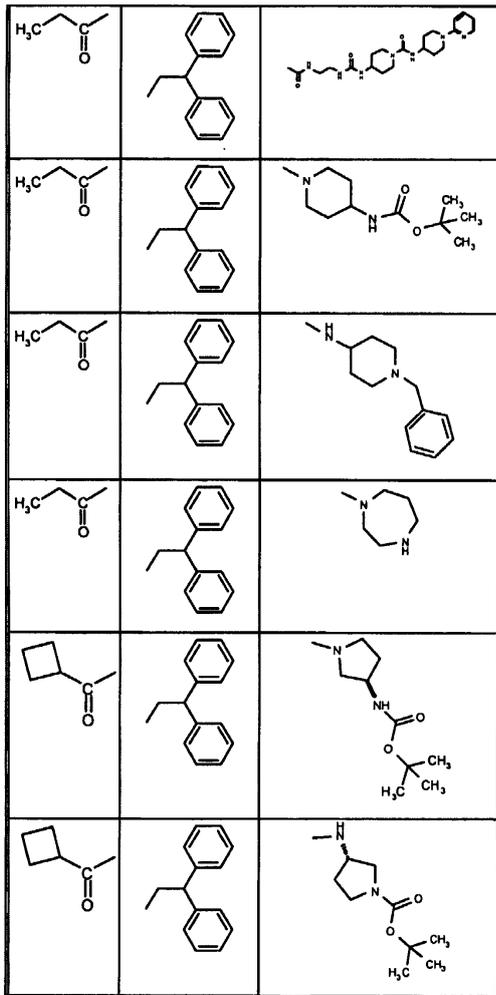


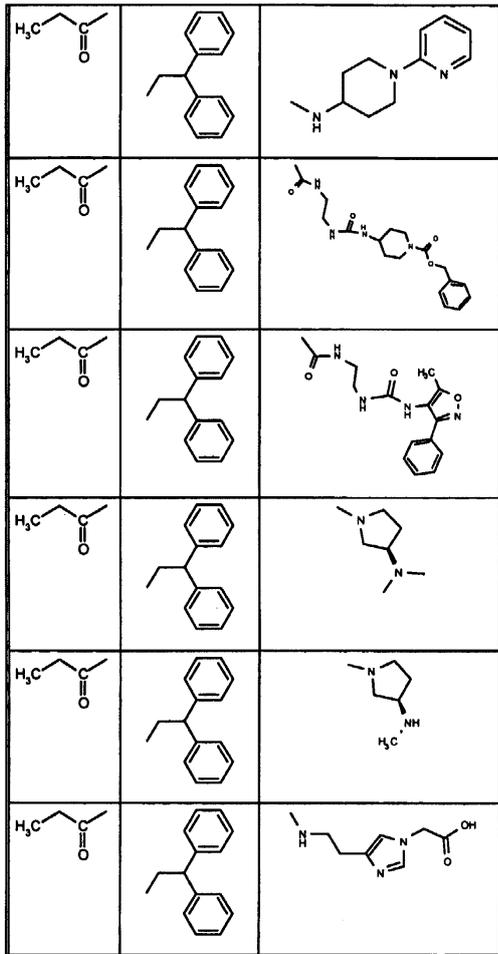


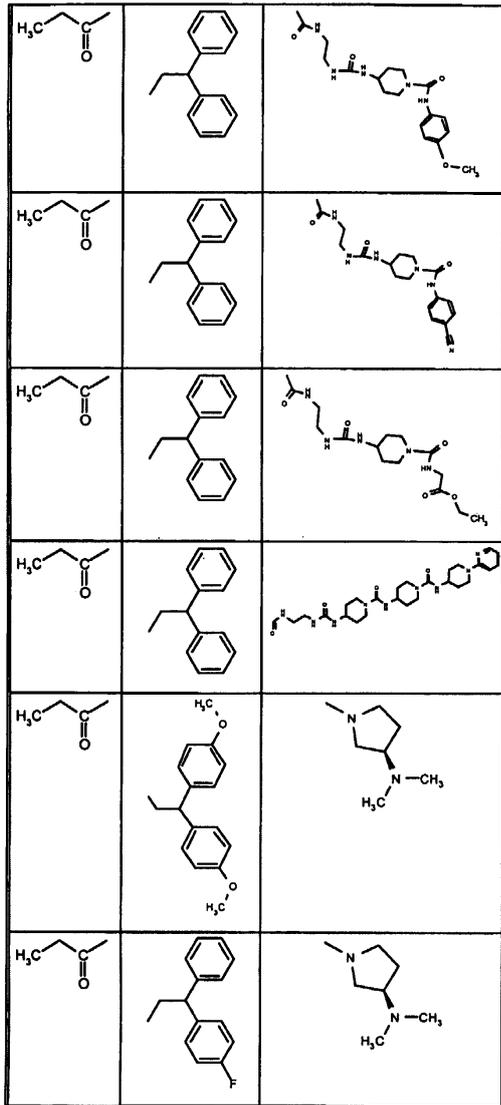


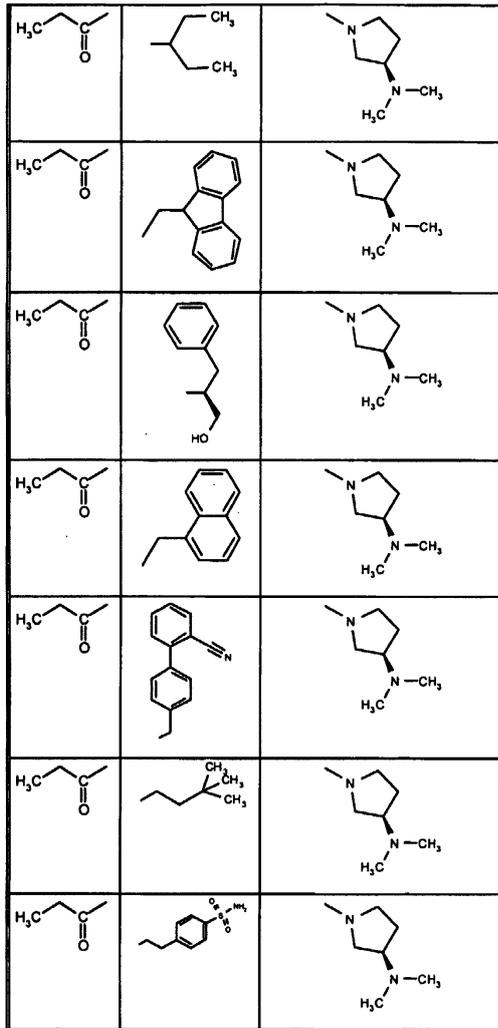


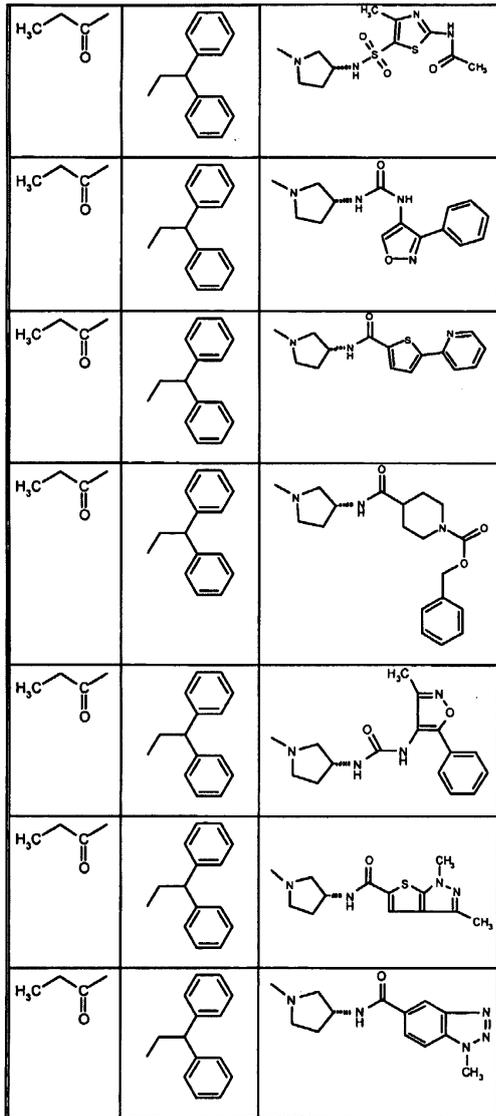


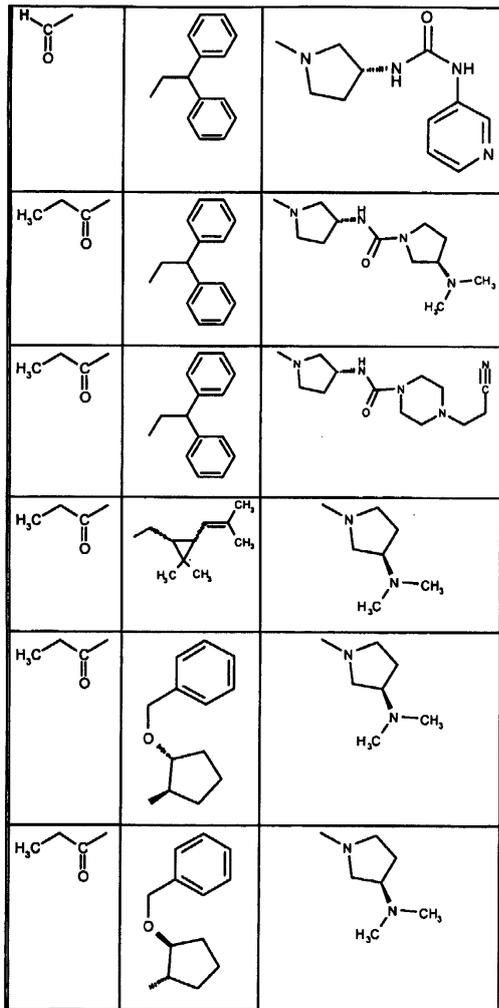


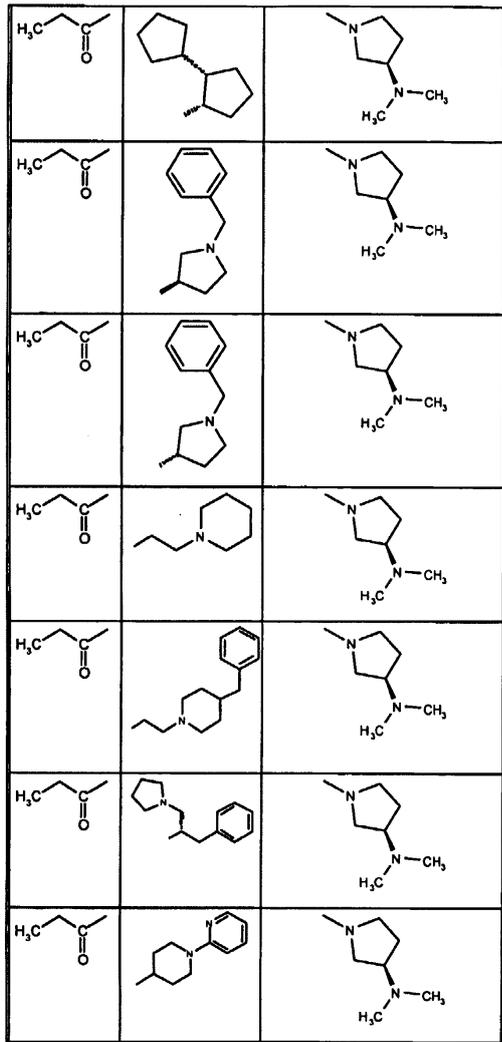


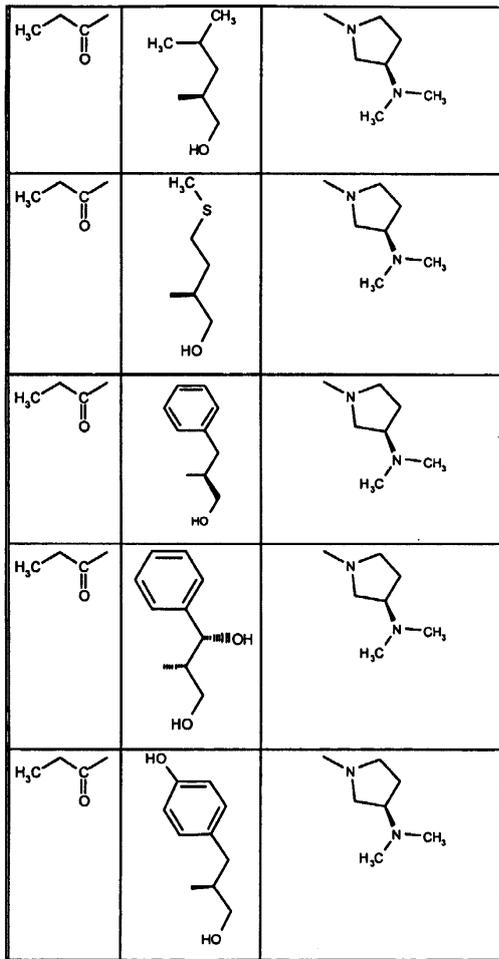


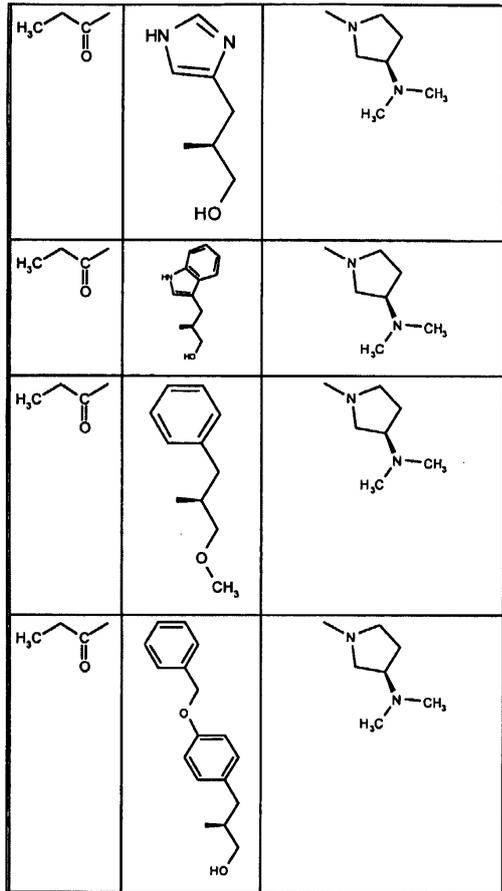


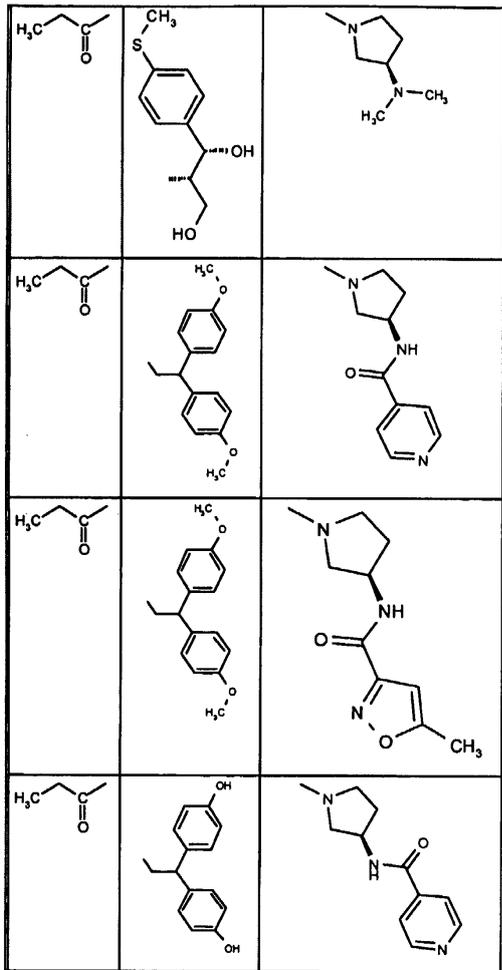


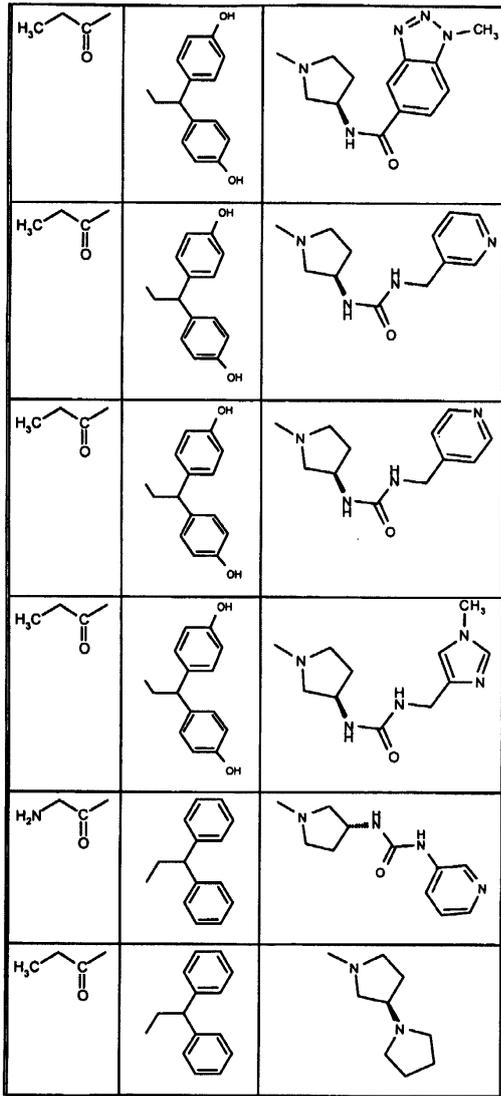


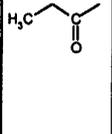
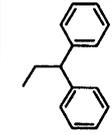
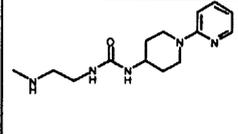
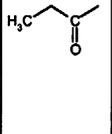
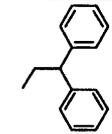
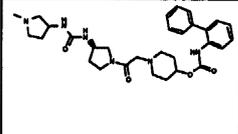
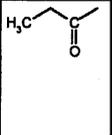
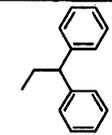
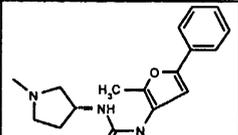
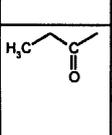
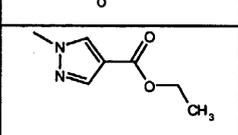
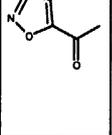
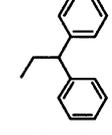
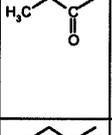
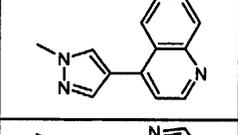
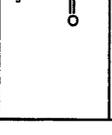
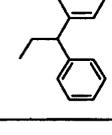
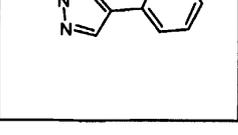


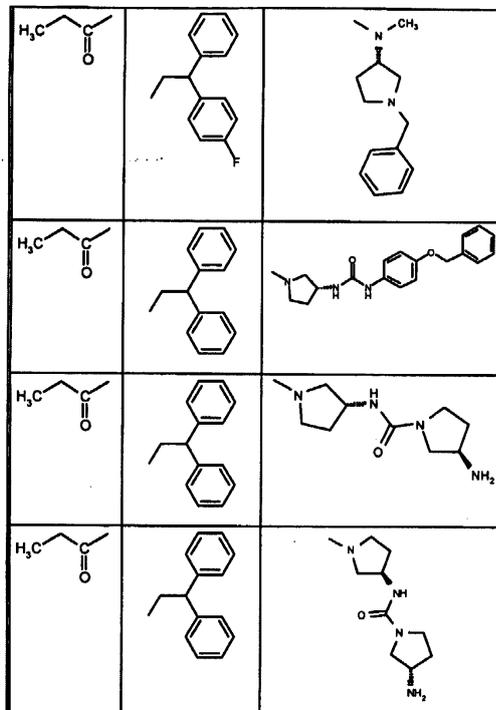
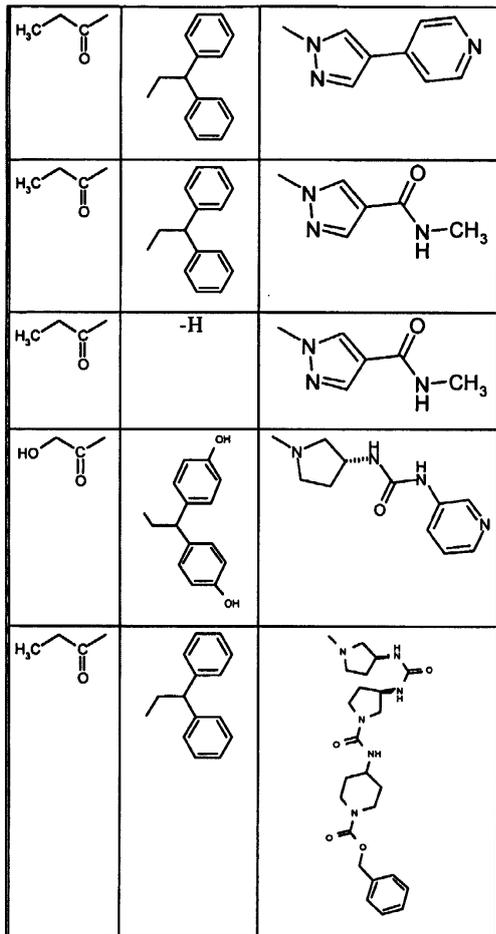


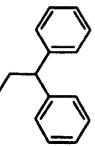
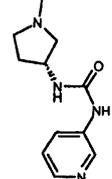
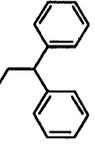
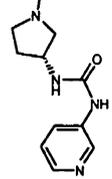
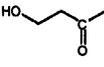
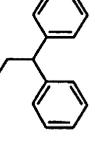
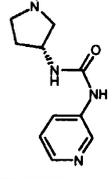
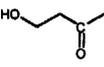
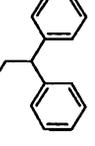
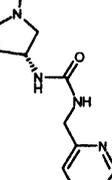


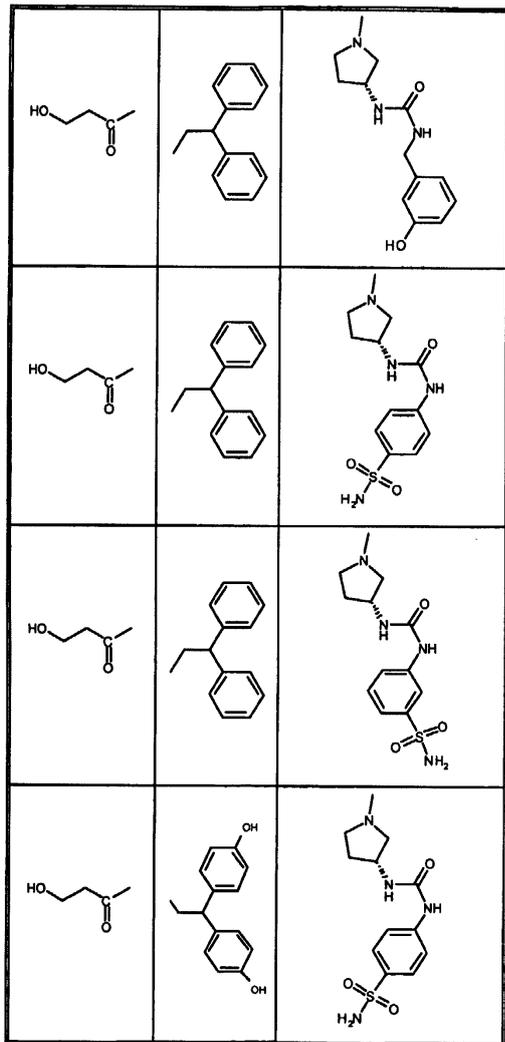


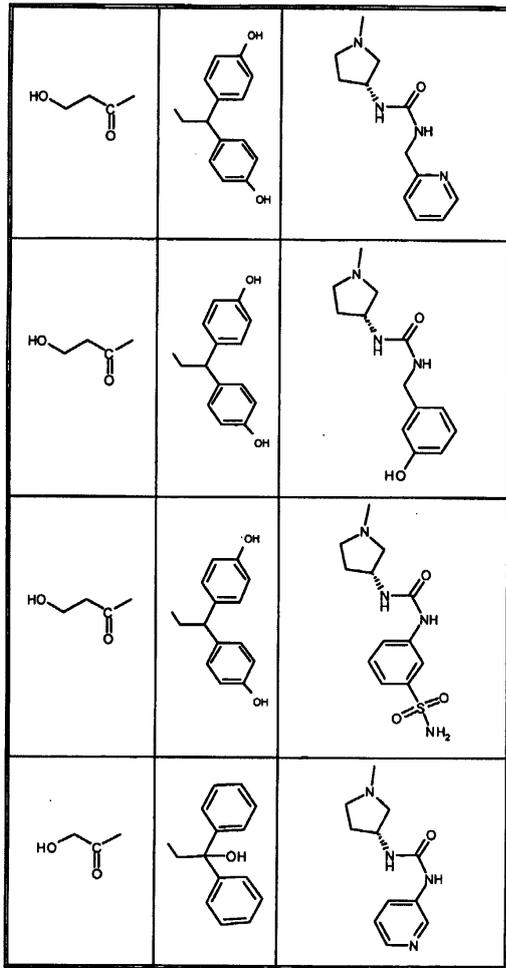


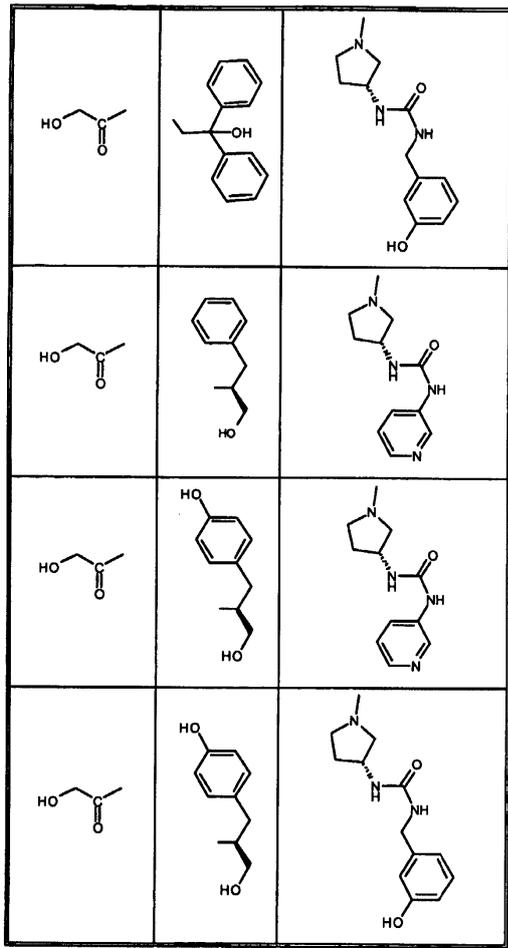
		
		
		
	-H	
		-Cl
	-H	
		

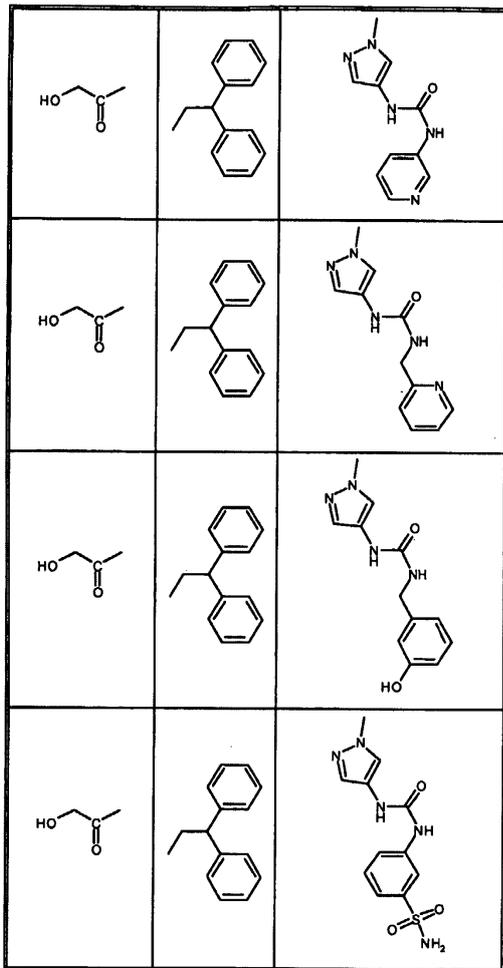


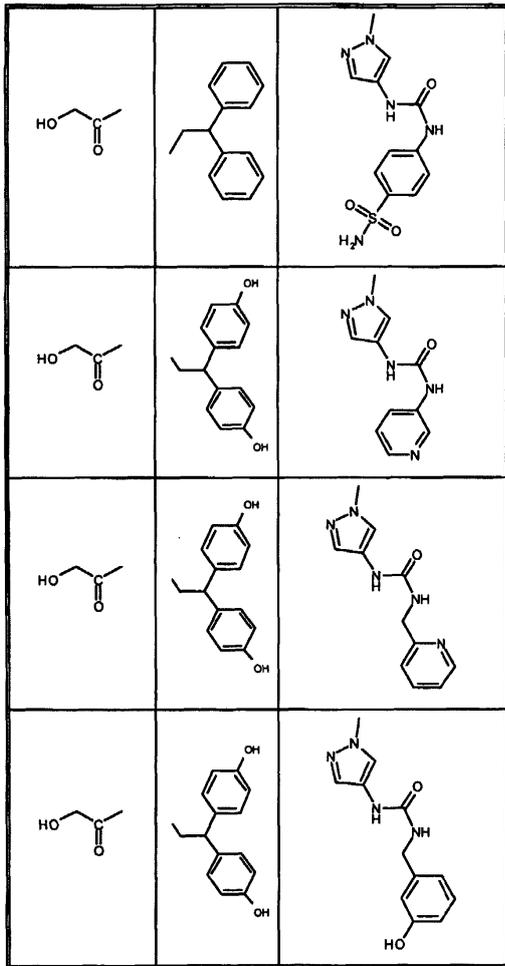
R ¹	R ²	R ³
		
		
		
		

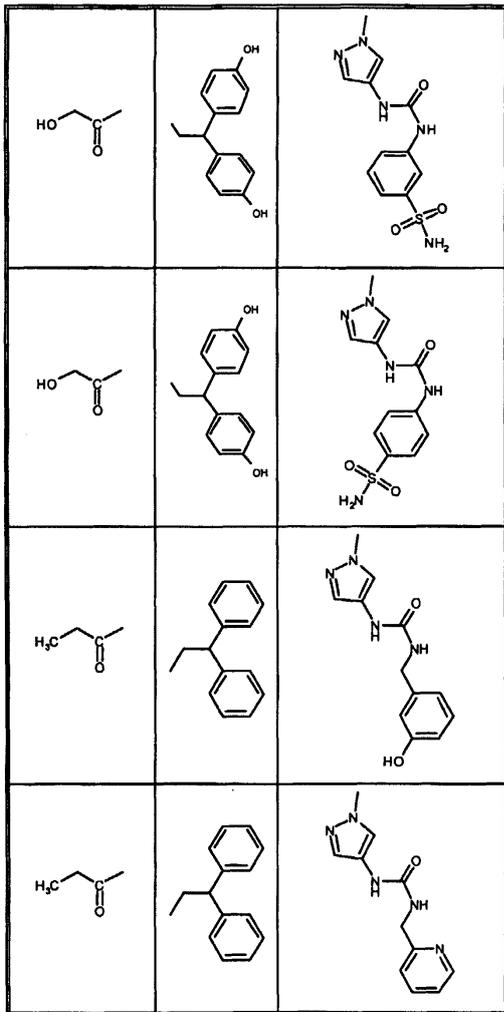


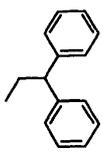
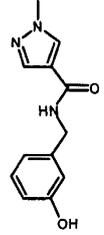
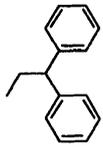
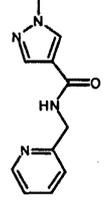
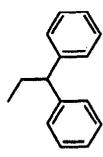
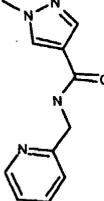
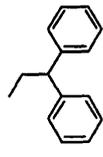
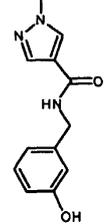


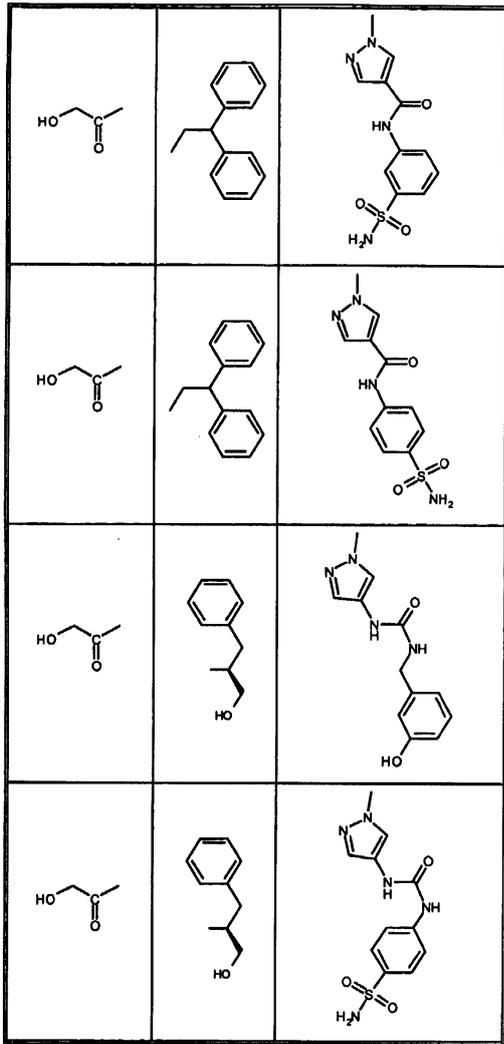


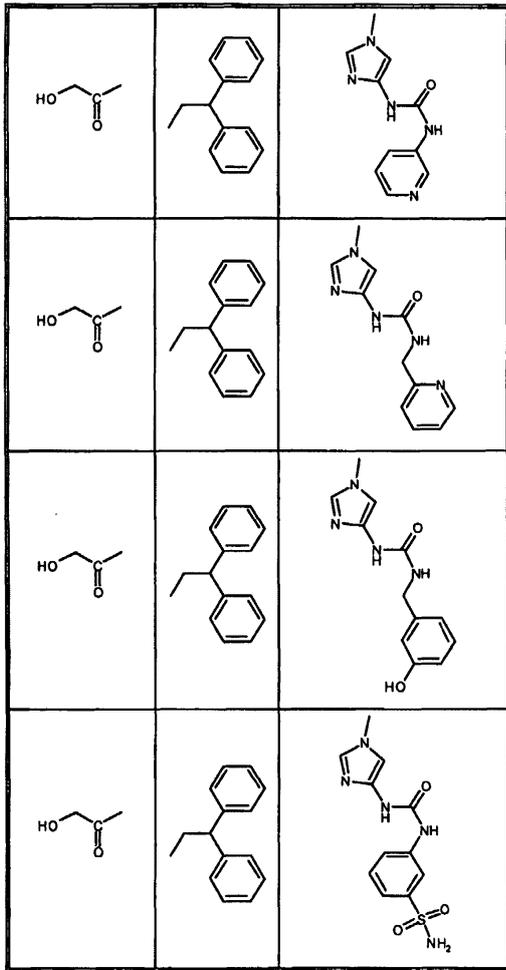


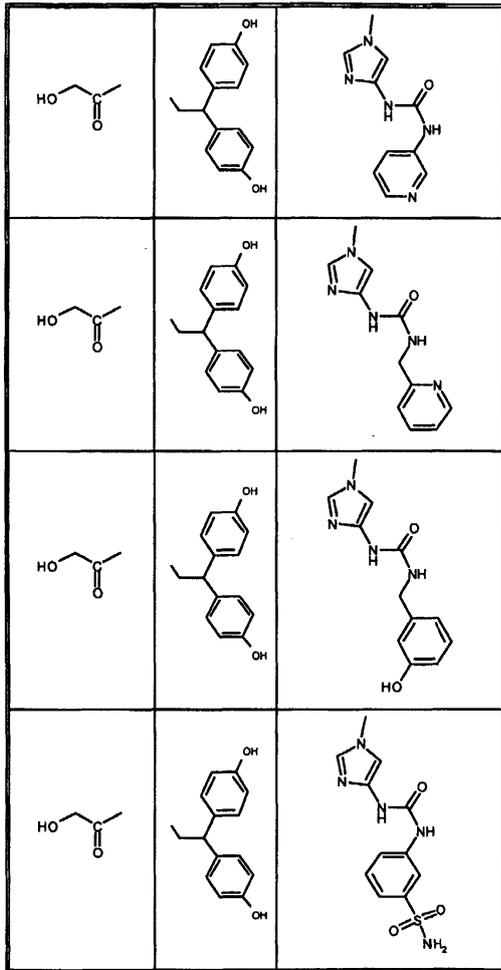


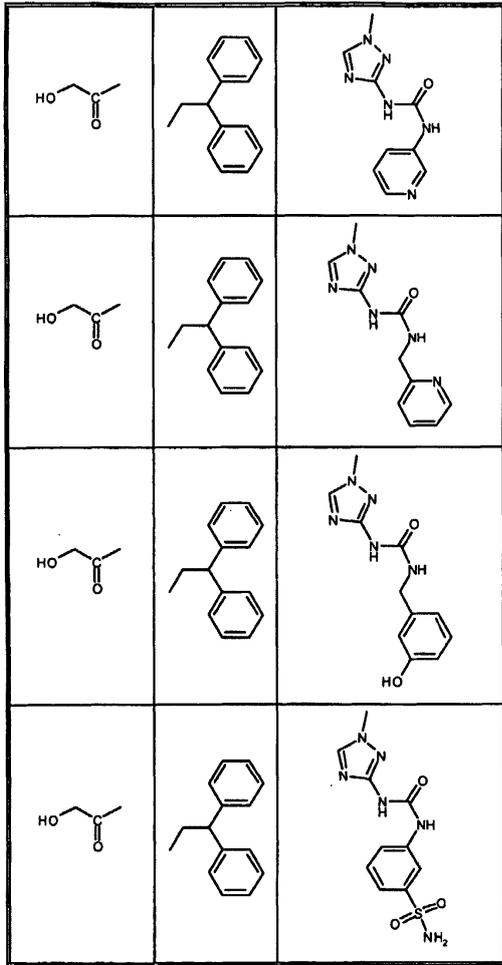


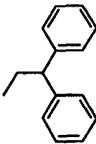
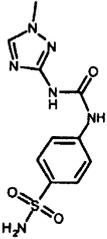
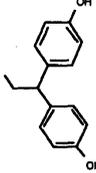
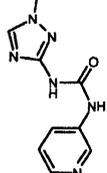
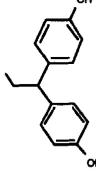
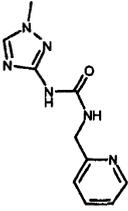
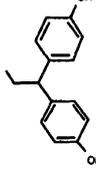
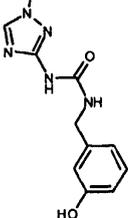
		
		
		
		

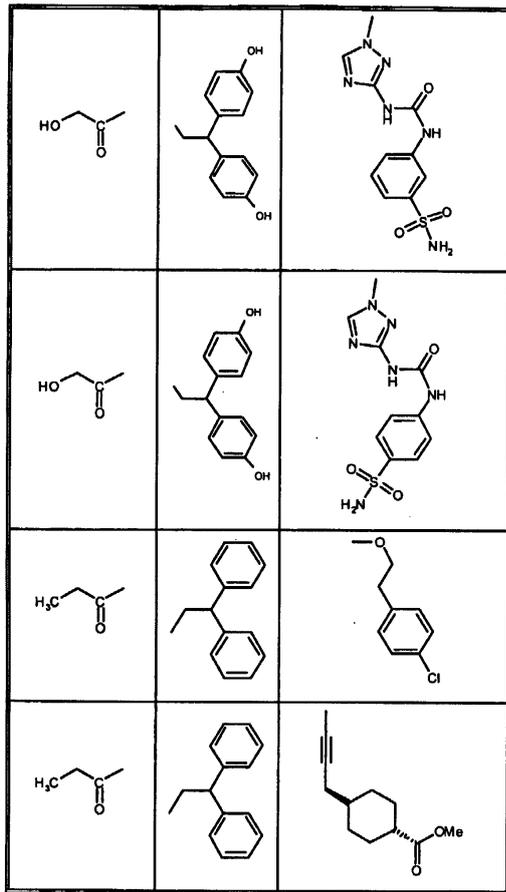


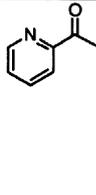
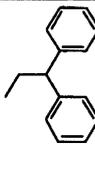
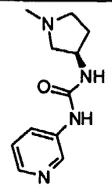
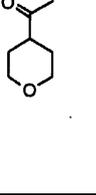
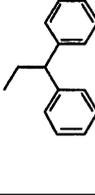
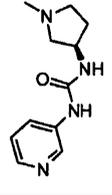
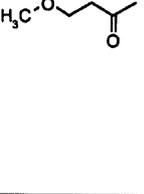
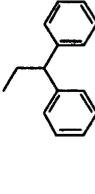
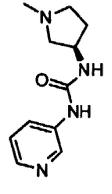
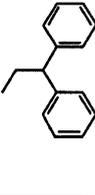
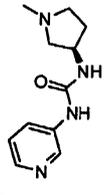
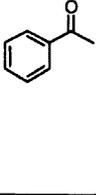
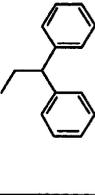
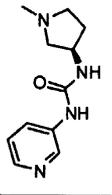


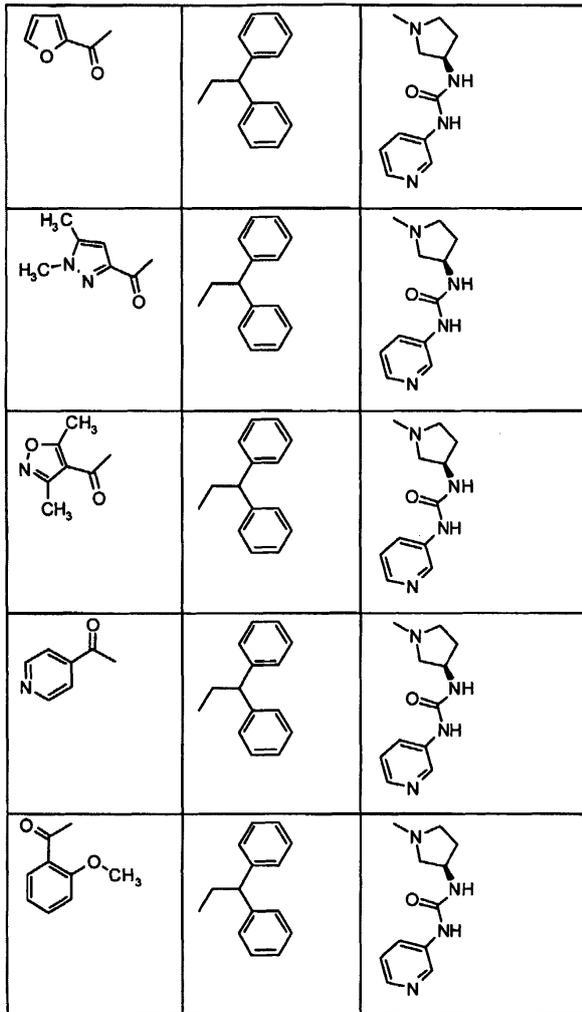


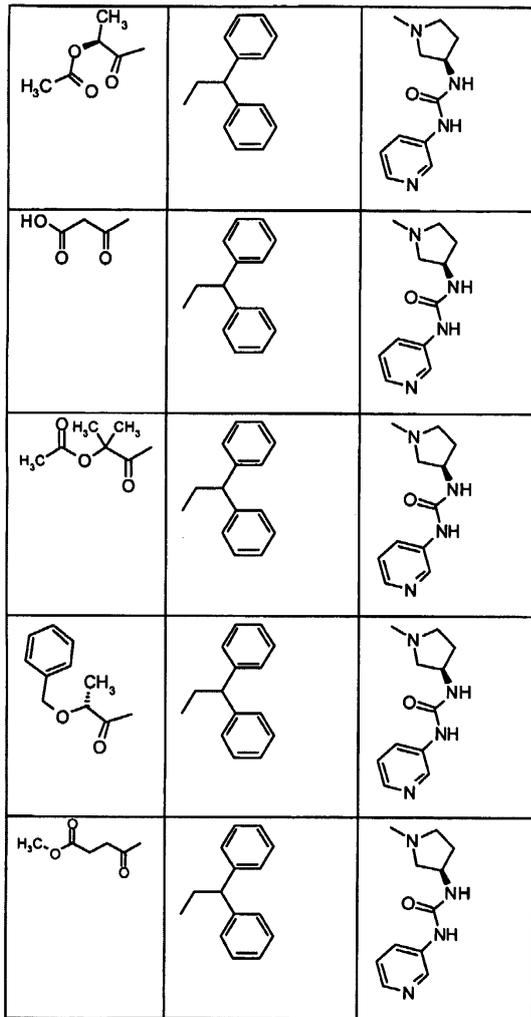


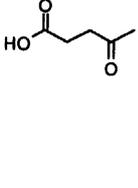
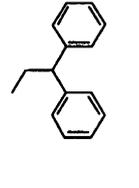
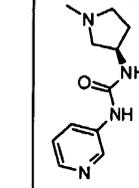
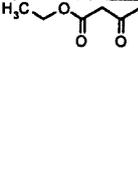
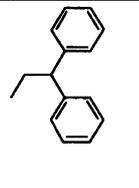
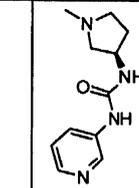
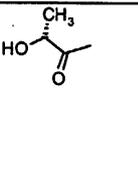
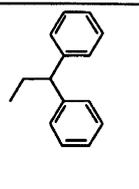
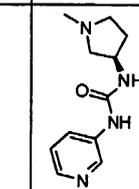
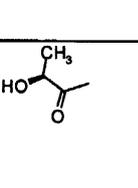
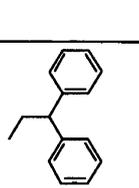
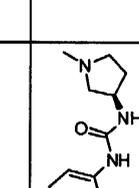
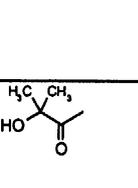
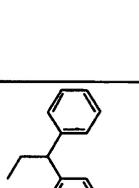
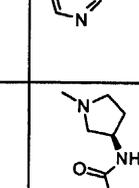
		
		
		
		

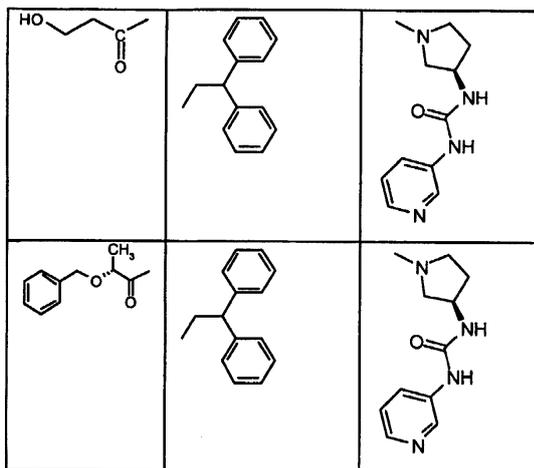
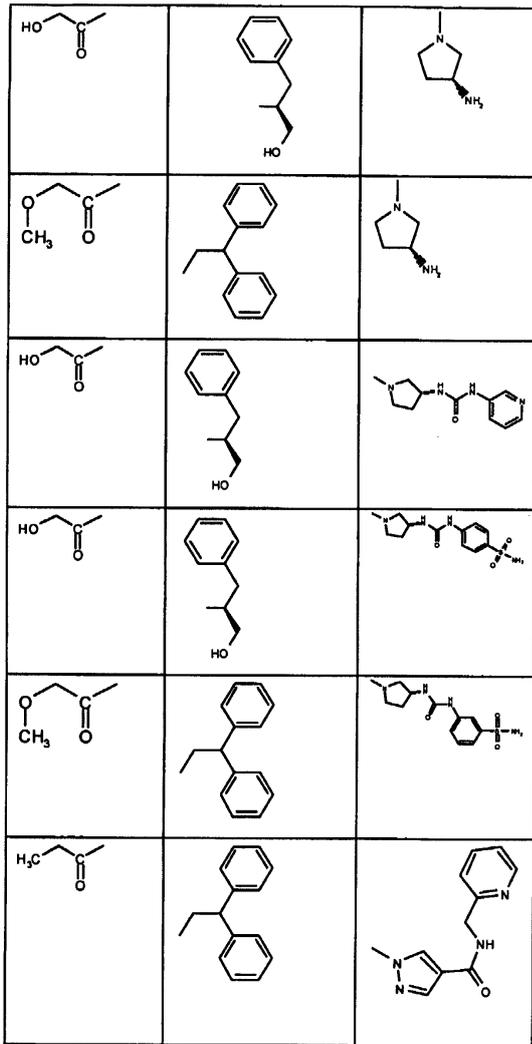


R1	R2	R3
		
		
		
		
		







청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제약으로 사용하기 위한 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물과 병용되며, 상기 약물과 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재하는 화합물.

청구항 9

활성 성분으로서 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물을, 임의로 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 의해 매개되는 상태 치료용 의약 제조를 위한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 11

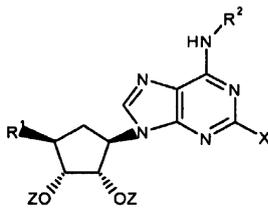
염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 치료용 의약 제조를 위한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 12

(i) 하기 화학식 Ib의 화합물을 하기 화학식 Ic의 화합물과 반응시키는 단계; 및 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

를 포함하는, 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

<화학식 Ib>



식 중,

R¹ 및 R²는 제1항에서 정의된 바와 같고;

Z는 H 또는 보호기이며;

X는 이탈기이다.

<화학식 Ic>



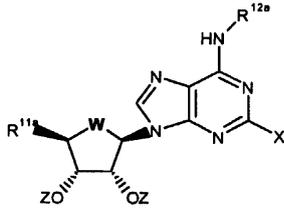
식 중, R³은 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 13

(i) 하기 화학식 IIa의 화합물을 하기 화학식 IIb의 화합물과 반응시키는 단계; 및 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

를 포함하는, 제4항에서 정의된 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염의 제조 방법.

<화학식 IIa>



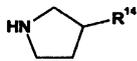
식 중,

R^{11a}, W 및 R^{12a}는 제4항에서 정의된 바와 같고;

Z는 H 또는 보호기이며;

X는 이탈기이다.

<화학식 IIb>



식 중, R¹⁴는 제1항에서 정의된 바와 같다.

명세서

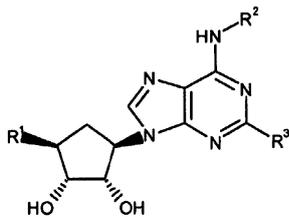
기술분야

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

발명의 상세한 설명

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

화학식 I



<3>

<4> 식 중,

<5> R¹은 NH-C₁-C₈-알킬; NHC(O)C₁-C₈ 히드록시알킬; NHC(O)C₁-C₈ 아미노알킬; NHC(O)₂C₁-C₈-알킬; NHC(O)₂C₂-C₈ 히드록시알킬; 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 NHC(O)-3 내지 12원 헤테로시클릭기; C₁-C₈-알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 NHC(O)-C₆-C₁₀-아릴; C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 NH-C₁-C₈-알콕시카르보닐; 및 할로, OH, C₁-C₈-알킬, COOH 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐로 임의 치환된 NHC(O)-C₁-C₈-알킬로부터 선택되고;

<6> R²는 OH, 또는 할로젠, 또는 OH, SO₂R¹⁰, SC₁-C₈-알킬, CN, 할로젠, O-C₇-C₁₄-아르알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기, 또는 O-C₁-C₈-알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₈-알킬, 또는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자

를 임의로 함유하며, 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 0-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

- <7> R²는 0-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, 0-C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기이거나, 또는
- <8> R²는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 0-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환되고;
- <9> R³은 수소; 할로; C₂-C₈-알케닐; C₂-C₈-알키닐; 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐이거나, 또는
- <10> R³은 아미노, 히드록시, C₇-C₁₄-아르알킬옥시, -SO₂-C₆-C₁₀-아릴 또는 -NH-C(=O)-NH-R^{3c}로 임의 치환된 C₃-C₈-시클로알킬로 임의 치환된 아미노이거나, 또는
- <11> R³은 R^{3a}, -R^{3a}-C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 OH, C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알콕시카르보닐로 임의 치환된 C₅-C₁₅-카르보시클릭기로 치환된 아미노이거나, 또는
- <12> R³은 R^{3b}로 임의 치환된 아미노카르보닐이거나, 또는
- <13> R³은 OH, R^{3b}, 아미노, 디(C₁-C₈-알킬)아미노, -NH-C(=O)-C₁-C₈-알킬, -NH-SO₂-C₁-C₈-알킬, -NH-C(=O)-NH-R^{3c}, -NH-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬-R^{3b}, C₅-C₁₅-카르보시클릭기, 또는 C₆-C₁₀-아릴옥시로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노이거나, 또는
- <14> R³은 아미노, C₁-C₈-알킬아미노, 디(C₁-C₈-알킬)아미노 또는 -NH-C(=O)-NH-R^{3d}로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬아미노카르보닐 또는 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐이거나, 또는
- <15> R³은 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하며 0-3R⁴로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <16> R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬카르보닐, OH-C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-할로알킬, 아미노-C₁-C₈-알킬, 아미노(OH)C₁-C₈-알킬, 및 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환되고;
- <17> R^{3c}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭기로 임의 치환되고;
- <18> R^{3d}는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭 고리로 임의 치환되며, 상기 고리는 또한 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 아미노카르보닐

로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환되고;

- <19> R⁴는 OH; OH, C₁-C₈-알콕시로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 O-C₆-C₁₀-아릴; NR^{4a,4b}R^{4c}; NHS(O)₂R^{4d}; NHS(O)₂R^{4e}; NR^{4f}C(O)NR^{4e,4h}; NR^{4f}C(O)NR^{4g,4h}; NR⁴ⁱC(O)OR^{4j}; C₁-C₈-알킬카르보닐; C₁-C₈-알콕시카르보닐; 디(C₁-C₈-알킬)아미노카르보닐; COOR^{4k}; C(O)R^{4l}; NHC(O)R^{4m}; NHC(=NR⁴ⁿ)N(R⁴ⁿ)R^{4o}; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 COOR^{4p}로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- <20> R^{4a}, R^{4c}, R^{4f}, R^{4h} 및 R⁴ⁱ는 독립적으로 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;
- <21> R^{4b}는 H; C₁-C₈-알킬; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기; 또는 C₆-C₁₀-아릴이고;
- <22> R^{4d}, R^{4e} 및 R^{4j}는 독립적으로 C₁-C₈-알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <23> R^{4g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰, CN 또는 O-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는
- <24> R^{4g}는 OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁰ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이거나, 또는
- <25> R^{4g}는 OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴, SO₂R¹⁰, CN, -C(=NH)NH₂ 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이거나, 또는
- <26> R^{4g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <27> R^{4k}는 H; C₁-C₈-알킬; C₆-C₁₀-아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <28> R^{4l}은 C₁-C₈-알킬; C₆-C₁₀-아릴; NHR⁶; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <29> R^{4m}은 H 또는 CN이고;
- <30> R⁴ⁿ은 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;
- <31> R^{4o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰, CN 또는 O-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁰ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이고;

- <32> R^{4p} 는 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_7-C_{14} -아르알킬이고;
- <33> R^{4q} 는 OH, $C(=NH)NH_2$ 또는 SO_2NH_2 로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, $0-3R^5$, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^5$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <34> R^5 는 OH; OH, CN, SO_2R^{10} 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, $O-C_1-C_8$ -알킬, C_6-C_{10} -아릴 또는 $O-C_6-C_{10}$ -아릴로 임의 치환된 C_7-C_{14} -아르알킬; C_1-C_8 -알콕시; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로겐으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; OH, C_1-C_8 -알킬로 임의 치환된 $O-C_6-C_{10}$ -아릴; 할로겐으로 임의 치환된 $O-C_1-C_8$ -알킬; $NR^{5a}R^{5b}$; $NHC(O)R^{5c}$; $NHS(O)_2R^{5d}$; $NHS(O)_2R^{5e}$; $NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h}$; $NR^{5i}C(O)OR^{5j}$; C_1-C_8 -알킬카르보닐; C_1-C_8 -알콕시카르보닐; 디(C_1-C_8 -알킬)아미노카르보닐; $COOR^{5k}$; $C(O)R^{5l}$; OH, $-COOH$, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬, -할로겐 또는 SO_2R^{10} 으로 임의 치환된 $C(O)-C_6-C_{10}$ -아릴; $C(O)NHR^{5m}$; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $0-3R^7$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- <35> R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5f} , R^{5h} 및 R^{5i} 는 독립적으로 H; C_1-C_8 -알킬; 또는 C_6-C_{10} -아릴이고;
- <36> R^{5d} , R^{5e} , R^{5g} , R^{5j} 및 R^{5m} 은 독립적으로 C_1-C_8 -알킬; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^8$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <37> R^{5k} 는 H; C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <38> R^{5l} 은 C_1-C_8 -알킬; C_6-C_{10} -아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^9$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <39> R^6 은 $COOR^{6a}$; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 $COOR^6$ 로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <40> R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 및 R^9 는 H; C_1-C_8 -알킬; 및 C_7-C_{14} -아르알킬로부터 선택되며;
- <41> R^{10} 은 할로겐으로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬; OH, C_1-C_8 -알킬, $O-C_1-C_8$ -알킬 또는 -할로겐으로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴; 또는 $NR^{4a}R^{4b}$ 이다.
- <42> 화학식 I에 따라, R^1 은 적합하게는 $NHC(O)C_1-C_8$ 히드록시알킬이다. R^1 은 바람직하게는 $NHC(O)C_1-C_2$ 히드록시알킬 (예를 들어, 2-히드록시-아세트아미드기, 2-히드록시-프로피온아미드기 또는 3-히드록시-프로피온아미드기)이다.
- <43> 화학식 I에 따라, R^1 은 또한 적합하게는 $NHCO_2C_1-C_8$ -알킬이고, R^1 은 바람직하게는 $NHCO_2CH_3$ 이다.
- <44> 화학식 I에 따라, R^2 는 적합하게는 OH, 할로겐, 또는 OH 또는 $O-C_1-C_8$ -알킬로 임의 치환된 C_6-C_{10} -아릴로 임의 치환된 C_1-C_8 -알킬이고, 바람직하게는 C_6-C_{10} -아릴은 하나의 OCH_3 또는 하나의 OH로 치환된 페닐이다.
- <45> 화학식 I에 따라, R^3 은 적합하게는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테

로원자를 함유하는 N-결합된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이다. 상기 헤테로시클릭기는 바람직하게는 피롤리딘 또는 피라졸이다. 상기 헤테로시클릭기는 $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$, $NR^{4a}R^{4b}$, $NHC(O)R^{4q}$ 및 $NHC(=NR^{4m})N(R^{4n})R^{4o}$ 로 임의 치환되고, 여기서 R^{4a} 는 바람직하게는 H 또는 C₁-C₈-알킬 (예를 들어, 메틸)이고, R^{4f} 및 R^{4h} 는 바람직하게는 H이다. R^{4b} 는 H, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택된다. R^{4b} 는 바람직하게는 H 또는 4,5 디히드로-1H 이미다졸이다.

<46> 화학식 I에 따라, R^{4g} 는 적합하게는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰, CN 또는 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이다. R^{4g} 는 바람직하게는 피리딘으로 치환된 메틸렌이고, 여기서 상기 피리딘은 하나의 CN으로 임의 치환된다.

<47> 화학식 I에 따라, R^{4g} 는 또한 적합하게는 OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁰ 또는 -할로겐으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이고, R^{4g} 는 바람직하게는 하나의 OH 또는 하나의 SO₂NH₂로 임의 치환된 페닐이다.

<48> 화학식 I에 따라, R^{4g} 는 또한 적합하게는 OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로겐, C₆-C₁₀-아릴, SO₂R¹⁰, CN, -C(=NH)NH₂ 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이다. R^{4g} 는 바람직하게는 하나의 OH 또는 하나의 -C(=NH)NH₂로 임의 치환된 벤질기이다.

<49> 화학식 I에 따라, R^{4g} 는 또한 적합하게는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고; R^{4g} 는 바람직하게는 CN으로 임의 치환된 피리딘, 또는 OH, -COOH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, -할로겐 또는 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴로 치환된 피롤리딘이다. 바람직하게는 C(O)-C₆-C₁₀-아릴은 C(O)-벤조산이다.

<50> 화학식 I에 따라, R^{4m} 은 CN이다.

<51> 화학식 I에 따라, R^{4n} 은 H 또는 C₁-C₈-알킬이다. 바람직하게는, R^{4n} 은 H이다.

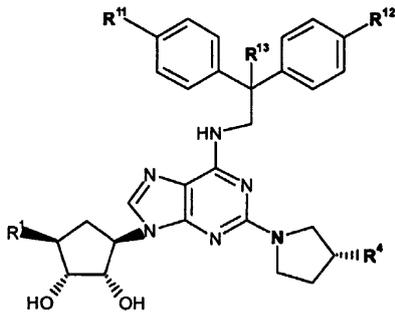
<52> 화학식 I에 따라, R^{4o} 는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰, CN 또는 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로겐, C₆-C₁₀-아릴 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁰ 또는 -할로겐으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이다. R^{4o} 는 바람직하게는 비치환된 피리딘으로 치환된 메틸렌 또는 SO₂NH₂로 임의 치환된 페닐이다.

<53> 화학식 I에 따라, R^{4q} 는 적합하게는 OH, C(=NH)NH₂ 또는 SO₂NH₂로 치환된 페닐이다.

<54> 화학식 I에 따라, R^{4q} 는 또한 적합하게는, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이다. 바람직하게는, R^{4q} 는 6원 헤테로시클릭기 (예를 들어, 모르폴린)로 치환된 6원 헤테로시클릭기 (예를 들어, 피리딘)이다.

<55> 본 발명의 또다른 측면은 하기 화학식 Ia의 화합물이다.

화학식 Ia



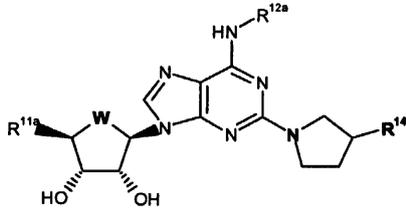
- <56>
- <57> 식 중,
- <58> R¹은 NHC(O)C₁-C₈-알킬 또는 NHC(O)C₁-C₈ 히드록실알킬이고;
- <59> R⁴는 NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}; NR^{4a}R^{4b}; NHC(O)R^{4q}; 및 NHC(=NR^{4m})N(R⁴ⁿ)R^{4o}이고;
- <60> R^{4a}는 H 및 C₁-C₈-알킬로부터 선택되고;
- <61> R^{4b}는 H; C₁-C₈-알킬; 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로부터 선택되고;
- <62> R^{4f} 및 R^{4h}는 H이고;
- <63> R^{4g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 CN으로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기 또는 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는
- <64> R^{4g}는 OH 또는 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이거나, 또는
- <65> R^{4g}는 OH 또는 -C(=NH)NH₂로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이거나, 또는
- <66> R^{4g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R⁵로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <67> R^{4m}은 CN이고;
- <68> R⁴ⁿ은 H이고;
- <69> R^{4o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기 또는 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이고;
- <70> R^{4q}는 OH, C(=NH)NH₂ 또는 SO₂NH₂로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴; 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기 또는 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고;
- <71> R⁵는 OH, -COOH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, -할로젠 또는 SO₂R¹⁰으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴이고;
- <72> R¹⁰은 NH₂이고;

<73> R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H; OH; 할로젠; 및 O-C₁-C₈-알킬로부터 선택되며;

<74> R¹³은 H 또는 OH로부터 선택된다.

<75> 본 발명의 한 측면은 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 II



<76>

<77> 식 중,

<78> W는 CH₂ 또는 O이되, 단, W가 O인 경우, R^{11a}는 N-결합된 치환기가 아니고;

<79> R^{11a}는 -NH₂; -NH-C₁-C₈-알킬카르보닐; -NH-C₃-C₈-시클로알킬카르보닐; -NHSO₂-C₁-C₈-알킬; -NH-C₇-C₁₄-아르알킬카르보닐; 또는 R^{11b}로 임의 치환된 -NHC(=O)-C(=O)-NH-C₁-C₈-알킬이거나, 또는

<80> R^{11a}는 CH₂OH; CH₂-O-C₁-C₈-알킬; C(O)-O-C₁-C₈-알킬; C(O)NH₂; 및 C(O)-NH-C₁-C₈-알킬로부터 선택되고;

<81> R^{11b}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭 고리이고, 상기 3 내지 12원 헤테로시클릭 고리는 할로, 시아노, 옥소, 히드록시, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬, C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, 또는 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시로 임의 치환되고;

<82> R^{12a}는 OH, 또는 할로젠, 또는 OH, SO₂R¹⁰, SC₁-C₈-알킬, CN, 할로젠, O-C₇-C₁₄-아르알킬 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬, C₂-C₈-알케닐, C₂-C₈-알키닐 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기, 또는 O-C₁-C₈-알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₈-알킬, 또는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하며, 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환된 3 내지 12원 헤테로시클릭기로 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는

<83> R^{12a}는 O-C₇-C₁₄-아르알킬, C₃-C₁₅-카르보시클릭기, O-C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₃-C₁₅-카르보시클릭기이거나, 또는

<84> R^{12a}는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭기, C₇-C₁₄-아르알킬, 또는 O-C₇-C₁₄-아르알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₄-아릴로 임의 치환되고;

<85> R¹⁴는 NR^{14a, 14b}; NR^{14f} C(O)NR^{14g, 14h}; NHC(O)R^{14q}; 및 NHC(=NR^{14m})N(R¹⁴ⁿ)R^{14o}로부터 선택되고;

- <86> R^{14a}, R^{14c}, R^{14f}, R^{14h} 및 R¹⁴ⁱ는 독립적으로 H; C₁-C₈-알킬; 또는 C₆-C₁₀-아릴이고;
- <87> R^{14b}는 H; C₁-C₈-알킬; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기; 또는 C₆-C₁₀-아릴이고;
- <88> R^{14g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이거나, 또는
- <89> R^{14g}는 OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이거나, 또는
- <90> R^{14g}는 OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴, SO₂R¹⁶, CN, -C(=NH)NH₂ 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이거나, 또는
- <91> R^{14g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기이고;
- <92> R^{14m}은 CN이고;
- <93> R¹⁴ⁿ은 H 또는 C₁-C₈-알킬이고;
- <94> R^{14o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, 0-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 0-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이고;
- <95> R^{14p}는 H; C₁-C₈-알킬; 또는 C₇-C₁₄-아르알킬이고;
- <96> R^{14q}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 0-3R¹⁵, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 0-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기이고;
- <97> R¹⁵는 CN; 할로젠; 할로젠으로 임의 치환된 0-C₁-C₈-알킬; OH, -COOH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬, -할로젠 또는 SO₂R¹⁶으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴로부터 선택되며;
- <98> R¹⁶은 할로젠으로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; OH, C₁-C₈-알킬, 0-C₁-C₈-알킬 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴; 또는 NR^{14a}R^{14b}이다.
- <99> 화학식 II에 따라, R^{11a}는 적합하게는 1 내지 4개의 고리 질소 원자를 함유하고 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 다른 헤테로원자를 임의로 함유하는 3 내지 10원 헤테로시클릭기이고, 상기 헤테로시클릭기는 옥소, C₁-C₈-알콕시, C₆-C₁₀-아릴, R^{11b}, 또는 히드록실로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬로 임의 치환된다. R^{11a}는 바람직하게는 에틸기로 치환된 테트라졸 또는 에탄올기로 치환된 트리아졸이다.
- <100> 화학식 II에 따라, R^{11a}는 또한 적합하게는 -NH-C₁-C₈-알킬카르보닐 또는 -NH-C₃-C₈-시클로알킬카르보닐이다. -NH-C₁-C₈-알킬카르보닐기는 바람직하게는 아세트아미드기 또는 프로피온아미드기이다. -NH-C₃-C₈-시클로알킬카르보닐은 바람직하게는 시클로부터 카르복실산 아미드기이다.

- <101> 화학식 II에 따라, R^{11a}는 또한 적합하게는 C(O)-NH-C₁-C₈-알킬, 바람직하게는 C(O)-NH-에틸이다.
- <102> 화학식 II에 따라, R^{12a}는 적합하게는 OH, 할로젠, 또는 OH 또는 O-C₁-C₈-알킬로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이고, 바람직하게는 C₆-C₁₀-아릴은 OCH₃ 또는 OH로 치환된 페닐이다.
- <103> 화학식 II에 따라, R¹⁴는 적합하게는 NR^{14f}C(O)NR^{14g}R^{14h}, NR^{14a}NR^{14b}, NHC(O)R^{14q} 및 NHC(=NR^{14m})N(R¹⁴ⁿ)R^{14o}이고, 여기서 R^{14a}는 바람직하게는 H 또는 C₁-C₈-알킬 (예를 들어, 메틸)이고, R^{14f} 및 R^{14h}는 바람직하게는 H이다. R^{14b}는 H, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로부터 선택된다. R^{14b}는 바람직하게는 H 또는 4,5 디히드로-1H 이미다졸이다.
- <104> 화학식 II에 따라, R^{14g}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬이다. R^{14g}는 바람직하게는 피리딘으로 치환된 메틸렌이고, 여기서 상기 피리딘은 CN으로 임의 치환된다.
- <105> 화학식 II에 따라, R^{14g}는 또한 적합하게는 OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이고, R^{14g}는 바람직하게는 OH 또는 SO₂NH₂로 임의 치환된 페닐이다.
- <106> 화학식 II에 따라, R^{14g}는 또한 적합하게는 OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴, SO₂R¹⁶, CN, -C(=NH)NH₂ 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬이다. R^{14g}는 바람직하게는 OH 또는 -C(=NH)NH₂로 임의 치환된 벤질기이다.
- <107> 화학식 II에 따라, R^{14g}는 또한 적합하게는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기이고; R^{14g}는 바람직하게는 CN으로 임의 치환된 피리딘, 또는 OH, -COOH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, -할로젠 또는 SO₂R¹⁶으로 임의 치환된 C(O)-C₆-C₁₀-아릴로 치환된 피롤리딘이다. 바람직하게는, C(O)-C₆-C₁₀-아릴은 C(O)-벤조산이다.
- <108> 화학식 II에 따라, R^{14m}은 CN이다.
- <109> 화학식 II에 따라, R¹⁴ⁿ은 H 또는 C₁-C₈-알킬이다. 바람직하게는, R¹⁴ⁿ은 H이다.
- <110> 화학식 II에 따라, R^{14o}는 H; OH, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 SO₂R¹⁶, CN 또는 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 C₁-C₈-알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, O-C₁-C₈-알킬, 할로젠, C₆-C₁₀-아릴 또는 O-C₆-C₁₀-아릴로 임의 치환된 C₇-C₁₄-아르알킬; C₁-C₈-알콕시; OH, C₁-C₈-알킬, O-C₁-C₈-알킬, SO₂R¹⁶ 또는 -할로젠으로 임의 치환된 C₆-C₁₀-아릴이다. R^{14o}는 바람직하게는 비치환된 피리딘으로 치환된 메틸렌 또는 SO₂NH₂로 임의 치환된 페닐이다.
- <111> 화학식 II에 따라, R^{14q}는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고 O-3R¹⁵로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기로 임의 치환된 3 내지 10원 헤테로시클릭기이다. 바람직하게는, R^{14q}는 6원 헤테로시클릭기 (예를 들어, 모르폴린)로 치환된 6원 헤테로시클릭기 (예를 들어, 피리딘)이다.
- <112> 정의

- <113> 본 명세서에 사용된 용어는 하기의 의미를 갖는다.
- <114> "임의 치환된"은, 언급된 기가 하나 이상의 위치에서 하기에 열거된 라디칼 중 어느 하나 또는 임의의 조합으로 치환될 수 있음을 의미한다.
- <115> 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다. 바람직하게는, 할로는 염소이다.
- <116> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알킬은 C₁-C₄-알킬이다.
- <117> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알콕시"는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 알콕시를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알콕시는 C₁-C₄-알콕시이다.
- <118> 본원에서 사용된 "C₃-C₈-시클로알킬"은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 예를 들어 모노시클릭기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸 (이들 중 임의의 것은 1개 이상, 일반적으로 1 또는 2개의 C₁-C₄-알킬기로 치환될 수 있음), 또는 바이시클릭기, 예컨대 바이시클로헵틸 또는 바이시클로옥틸을 나타낸다.
- <119> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬아미노" 및 "디(C₁-C₈-알킬)아미노"는 각각 상기에서 정의된 1 또는 2개의 C₁-C₈-알킬기 (동일하거나 상이할 수 있음)로 치환된 아미노를 나타낸다.
- <120> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬카르보닐" 및 "C₁-C₈-알콕시카르보닐"은 각각 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부착된 상기에서 정의된 C₁-C₈-알킬 또는 C₁-C₈-알콕시를 나타낸다.
- <121> 본원에서 사용된 "C₆-C₁₀-아릴"은 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하고, 예를 들어 페닐과 같은 모노시클릭기 또는 나프틸과 같은 바이시클릭기일 수 있는 1가 카르보시클릭 방향족기를 나타낸다.
- <122> 본원에서 사용된 "C₇-C₁₄-아르알킬"은 상기에서 정의된 C₆-C₁₀-아릴로 치환된, 상기에서 정의된 알킬, 예를 들어 C₁-C₄-알킬을 나타낸다. 바람직하게는, C₇-C₁₄-아르알킬은 C₇-C₁₀-아르알킬, 예컨대 페닐-C₁-C₄-알킬이다.
- <123> 본원에서 사용된 "C₁-C₈-알킬아미노카르보닐" 및 "C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐"은 각각 탄소 원자에 의해 카르보닐기에 부착된 상기에서 정의된 C₁-C₈-알킬아미노 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노를 나타낸다. 바람직하게는, C₁-C₈-알킬아미노카르보닐 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐은 각각 C₁-C₄-알킬아미노카르보닐 및 C₃-C₈-시클로알킬아미노카르보닐이다.
- <124> 본원에서 사용된 "C₅-C₁₅-카르보시클릭기"는 5 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭기, 예를 들어 방향족 또는 비-방향족 모노시클릭기, 예컨대 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 또는 페닐, 또는 바이시클릭기, 예컨대 바이시클로옥틸, 바이시클로노닐, 바이시클로데실, 인다닐 또는 인데닐을 나타내며, 또한 이들 중 임의의 것은 1개 이상, 일반적으로 1 또는 2개의 C₁-C₄-알킬기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, C₅-C₁₅-카르보시클릭기는 C₅-C₁₀-카르보시클릭기, 특히 페닐, 시클로헥실 또는 인다닐이다. C₅-C₁₅-카르보시클릭기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 고리 상의 바람직한 치환기로는 할로, 시아노, OH, 카르복시, 아미노, 아미노카르보닐, 니트로, C₁-C₁₀-알킬, C₁-C₁₀-알콕시 및 C₃-C₁₀-시클로알킬, 특히 OH 또는 아미노를 들 수 있다.
- <125> 본원에서 사용된 "C₃-C₁₅-카르보시클릭기"는 3 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는 카르보시클릭기, 예를 들어 방향족 또는 비-방향족 모노시클릭기, 예컨대 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 또는 페닐, 또는 바이시클릭기, 예컨대 바이시클로옥틸, 바이시클로노닐, 바이시클로데실, 인다닐 또는 인데닐을 나타내며, 또한 이들 중 임의의 것은 1개 이상, 일반적으로 1 또는 2개의 C₁-C₄-알킬기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, C₃-C₁₅-카르보시클릭기는 C₅-C₁₀-카르보시클릭기, 특히 페닐, 시클로헥실 또는 인다닐이다. C₅-C₁₅-카르보시클릭기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 고리 상의 치환기로는 할로, 시아노, OH, 카르복시, 아

미노, 아미노카르보닐, 니트로, C₁-C₁₀-알킬, C₁-C₁₀-알콕시 및 C₃-C₁₀-시클로알킬을 들 수 있다.

<126> 본원에서 사용된 "질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클릭 고리"는, 예를 들어 푸란, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 이소트리아졸, 테트라졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 옥사졸, 이속사졸, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴리노, 트리아진, 옥사진 또는 티아졸일 수 있다. 바람직한 헤테로시클릭 고리로는 피페라진, 피롤리딘, 모르폴리노, 이미다졸, 이소트리아졸, 피라졸, 테트라졸, 티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸 및 아제티딘을 들 수 있다. 3 내지 12원 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다.

<127> 본원에서 사용된 "질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로시클릭기"는, 예를 들어 포화 또는 불포화 헤테로시클릭기, 예컨대 푸라닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 이소트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피페리디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 트리아지닐, 옥사지닐 또는 티아졸릴일 수 있다. 바람직한 5 또는 6원 헤테로시클릭기로는 피라졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피리디닐 및 피페리디닐을 들 수 있다. 5 또는 6원 헤테로시클릭기는 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. 바람직한 치환기로는 할로, 시아노, 옥소, OH, 카르복시, 아미노, 니트로, C₁-C₈-알킬 (히드록시로 임의 치환됨), C₁-C₈-알킬술포닐, 아미노카르보닐, C₁-C₈-알킬카르보닐, C₁-C₈-알콕시카르보닐, 및 아미노카르보닐로 임의 치환된 C₁-C₈-알콕시를 들 수 있다. 특히 바람직한 치환기로는 클로로, 시아노, 카르복시, 아미노, C₁-C₈-알콕시카르보닐, C₁-C₄-알콕시, 및 OH로 임의 치환된 C₁-C₄-알킬을 들 수 있다.

<128> 본 명세서 전반에 걸쳐 및 하기 특허청구의 범위에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한 "포함하다"라는 단어 또는 "포함하는"과 같은 변화형은 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하지만, 임의의 그밖의 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

<129> 본 명세서 전반에 걸쳐 및 하기 특허청구의 범위에서, 문맥상 달리 요구되지 않는 한 "포함하다"라는 단어 또는 "포함하는"과 같은 변화형은 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하지만, 임의의 그밖의 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것은 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 단지 화학적으로 가능한 치환기의 조합이 본 발명의 실시양태이다.

<130> 특히 바람직한 특정 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 하기 실시예에 기재되어 있는 화합물이다.

<131> 입체이성질체는 비대칭 탄소 원자가 존재하는 화합물이다. 이러한 화합물은 개별적인 광학 활성 이성질체 형태 또는 그의 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체 혼합물로 존재한다. 본 발명은 개별적인 R 및 S 광학 활성 이성질체 및 이들의 혼합물을 모두 포함한다. 개별 이성질체는 당업자에게 널리 공지된 방법, 예를 들어 키랄 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분리될 수 있다.

<132> 호변이성질체는 평형 상태로 존재하는 2종 이상의 구조이성질체 중 하나이며, 하나의 이성질체 형태로부터 또다른 이성질체 형태로 쉽게 전환된다.

<133> 본 발명의 화합물은 용매화되거나 용매화되지 않은 형태로 모두 존재할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본원에서 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기재하는 데 사용된다. 용어 "수화물"은 상기 용매가 물인 경우에 사용된다.

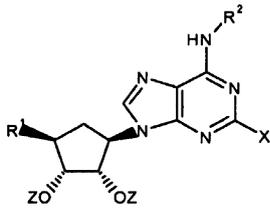
<134> **합성**

<135> 본 발명의 또다른 실시양태는

<136> (i) 하기 화학식 Ib의 화합물을 하기 화학식 Ic의 화합물과 반응시키는 단계; 및 임의의 보호기를 제거하고, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

<137> 를 포함하는, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 Ib



<138>

<139> 식 중,

<140> R¹ 및 R²는 청구항 제1항에서 정의된 바와 같고;

<141> Z는 H 또는 보호기이며;

<142> X는 이탈기이다.

화학식 Ic

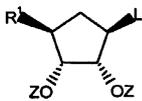
<143>

H-R³

<144> 식 중, R³은 청구항 제1항에서 정의된 바와 같다.

<145> 화학식 Ic의 화합물은 하기 화학식 Id의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 2,6-디할로퓨린, 예를 들어 2,6-디클로로퓨린과 반응시켜 하기 화학식 Ie의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.

화학식 Id



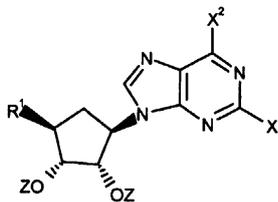
<146>

<147> 식 중,

<148> R¹ 및 Z는 제1항에서 정의된 바와 같고;

<149> L은 이탈기를 나타낸다.

화학식 Ie



<150>

<151> 식 중,

<152> R¹ 및 Z는 청구항 제1항에서 정의된 바와 같고;

<153> X 및 X²는 할로젠이다.

<154> 상기 화학식 Ie의 화합물을 통상의 조건하에 R²NH₂와 반응시켜 화학식 Ib의 화합물을 제공할 수 있다.

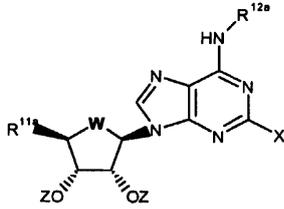
<155> 본 발명의 또다른 실시양태는

<156> (i) 하기 화학식 IIa의 화합물을 하기 화학식 IIb의 화합물과 반응시키는 단계; 및 임의의 보호기를 제거하고,

유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 생성된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

<157> 를 포함하는, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 IIa



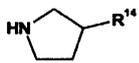
<158> 식 중,

<159> R^{11a}, W 및 R^{12a}는 청구항 제4항에서 정의된 바와 같고;

<160> Z는 H 또는 보호기이며;

<161> X는 이탈기이다.

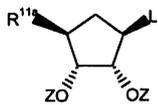
화학식 IIb



<162> 식 중, R¹⁴는 청구항 제1항에서 정의된 바와 같다.

<163> 화학식 IIb의 화합물은 하기 화학식 IIc의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 2,6-디할로퓨린, 예를 들어, 2,6-디클로로퓨린과 반응시켜 하기 화학식 IId의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.

화학식 IIc

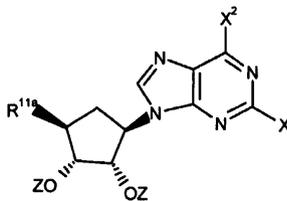


<164> 식 중,

<165> R^{11a} 및 Z는 본원에서 정의된 바와 같고;

<166> L은 이탈기를 나타낸다.

화학식 IId



<167> 식 중,

<168> R^{11a} 및 Z는 본원에서 정의된 바와 같고;

<169> X 및 X²는 할로젠이다.

- <174> 상기 화학식 IId의 화합물을 통상의 조건하에 R^2NH_2 와 반응시켜 화학식 IIa의 화합물을 제공할 수 있다.
- <175> 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은, 예를 들어 이하 및 실시예에 기재된 반응 및 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 출원인의 특허 출원 PCT/EP2005/011344, GB 0500785.1 및 GB 0505219.6에 기재된 제법과 유사하게 제조될 수 있다. 사용되는 시약 및 물질에 적절하면서 변환의 수행에 적합한 용매에서 반응이 수행될 수 있다. 유기 합성 기술자는, 분자 상에 존재하는 관능기가 제시된 변환에 부합해야 한다는 점을 이해할 것이다. 목적하는 본 발명의 화합물을 수득하기 위해서 합성 단계의 순서를 변경하거나 또다른 공정 반응식에 비해 하나의 특정 공정 반응식을 선택하는 판단이 때때로 요구될 것이다.
- <176> 하기 반응식에 제시된 합성 중간체 및 최종 생성물 상의 각종 치환기는, 당업자들이 알고 있는 바와 같이 필요한 경우 적합한 보호기와 함께, 완전히 정교화된(elaborated) 형태로 존재할 수 있거나, 또는 추후에 당업자에게 친숙한 방법에 의해 최종 형태로 정교화될 수 있는 전구체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 치환기는 합성 순서 전반에 걸쳐 다양한 단계에서 부가되거나, 합성 순서가 완료된 후에 부가될 수 있다. 많은 경우, 통상적으로 이용되는 관능기 조작을 이용하여 한 중간체를 또다른 중간체로 변형시키거나, 또는 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 또는 화학식 II의 한 화합물을 화학식 II의 또다른 화합물로 변형시킬 수 있다. 이러한 조작의 예로는 에스테르 또는 케톤에서 알콜로의 전환; 에스테르에서 케톤으로의 전환; 에스테르, 산 및 아미드의 상호 전환; 알콜 및 아민의 알킬화, 아실화 및 술폰화 등이 있다. 또한, 치환기는 통상의 반응, 예컨대 알킬화, 아실화, 할로겐화 또는 산화를 이용하여 부가될 수 있다. 이러한 조작은 당업계에 널리 공지되어 있고, 많은 참고자료에는 이러한 조작을 위한 절차 및 방법이 요약되어 있다. 많은 관능기 조작을 위한 유기 합성 및 유기 합성 분야에서 통상적으로 이용되는 여타 변환의 예 및 주요 문헌에 대한 언급을 제공하는 일부 참고자료로는 문헌 [March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001)]; [Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989)]; [Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995)]; 및 [Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)]이 있다. 또한, 당해 분야에서 임의의 합성 경로의 계획시 또다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기를 현명하게 선택하는 것임을 알 것이다. 동일한 분자 내에 있는 다수의 보호기들은, 동일한 분자 내 다른 보호기의 제거 없이 이들 각 보호기가 제거될 수 있거나 목적하는 결과에 따라 여러 보호기가 동일한 반응 단계를 이용하여 제거될 수 있도록 선택될 수 있다. 혼련된 전문가를 위한 많은 별법이 기재되어 있는 권위있는 설명서는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999]이다. 단지 화학적으로 가능한 치환기의 조합이 본 발명의 실시양태임을 당업자는 안다.
- <177> 유리 형태의 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 통상적인 방식으로 염 형태로 전환될 수 있고, 역으로도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태의 화합물은 수화물 형태, 또는 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 용매화물의 형태로 얻어질 수 있다. 화학식 I의 화합물은 반응 혼합물로부터 회수되어 통상적인 방식으로 정제될 수 있다. 입체이성질체와 같은 이성질체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 분별 결정화, 또는 상응하게 비대칭으로 치환된, 예컨대 광학 활성인 출발 물질로부터 비대칭 합성에 의해 얻어질 수 있다.
- <178> 화학식 I 및 화학식 II의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염은 제약으로서 유용하다. 특히, 이들은 아데노신 A_{2A} 수용체를 활성화시킨다 (즉, 이들은 A_{2A} 수용체 효능제로서 작용함). A_{2A} 효능제로서의 이들의 특성은 문헌 [L. J. Murphree et al in Molecular Pharmacology 61, 455-462 (2002)]에 기재된 방법을 이용하여 입증될 수 있다.
- <179> 하기 실시예의 화합물은 상기 분석에서 $1.0 \mu M$ 미만의 K_i 값을 갖는다. 예를 들어, 실시예 1, 14, 20, 36, 69 및 178의 화합물은 각각 0.0083 , 0.0025 , 0.0016 , 0.0030 , 0.0043 및 $0.0080 \mu M$ 의 K_i 값을 갖는다.
- <180> 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화와 관련하여, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 (이하, 다르게는 "본 발명의 작용제"로 지칭됨)은 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 특히 염증성 또는 알레르기성 상태의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대중적이거나 예방적일 수 있다. 따라서, 본 발명의 작용제는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 유용하여, 예를 들어 조직 손상, 기도 염증, 기관지 과민반응, 리모델링 또는 질환 진행을 감소시킨다. 본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 및 상태로는 급성 폐 손상 (ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄성 폐, 기도 또는 폐 질환 (COPD, COAD 또는 COLD), 예를 들어 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡곤란, 폐기종, 및 다른 약물 요법, 특

히 다른 흡입 약물 요법으로 인한 기도 과민반응 악화를 들 수 있다. 본 발명은 또한, 예를 들어 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 결핵성 기관지염을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 기관지염의 치료에 적용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 기관지확장증, 및 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면폐, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 담배 중독증 및 면폐증을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 진폐증 (만성 또는 급성의 기도 폐쇄가 종종 수반되며, 반복적인 먼지 흡입에 의해 발생하는 염증성, 통상적으로는 직업성 폐 질환)을 들 수 있다.

<181> 본 발명이 적용될 수 있는 다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유발성 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염으로 유발된 천식을 비롯한 모든 유형 또는 기원의 천식을 들 수 있다. 또한, 천식의 치료는, 천명 (wheezing) 증상을 나타내며 "천명성 유아" (주요 의학적 관심사로서 확립된 환자 범주이며, 시작 또는 초기 단계의 천식 환자로서 현재 종종 확인됨)로 진단되었거나 진단될 수 있는, 예를 들어 4세 또는 5세 미만의 대상체의 치료를 포함하는 것으로 이해된다 (편의상, 상기 특정 천식성 상태를 "천명성-유아 증후군"으로 지칭함).

<182> 천식 치료에서의 예방적 효능은 중후성 발작, 예를 들어 급성 천식 또는 기관지수축 발작의 빈도 또는 중증도의 감소, 폐 기능 개선, 또는 기도 과민반응 개선에 의해 입증될 것이다. 또한, 이는 다른 대중적 요법, 즉, 중후성 발작이 발생한 경우 이를 억제하거나 중지시키기 위한 또는 억제하거나 중지하도록 의도된 요법, 예를 들어 소염제 (예를 들어, 코르티코-스테로이드) 또는 기관지확장제의 필요성이 감소된다는 점에 의해 입증될 수 있다. 특히, 천식에서의 예방적 이점은 "아침에 악화되는(morning dipping)" 경향이 있는 대상체에서 명백할 것이다. "아침에 악화되는" 것은 상당한 비율의 천식 환자에서 통상적이며, 예를 들어 오전 약 4 내지 6시 사이에, 즉, 일반적으로 이전에 투여된 임의의 대중적 천식 요법으로부터 실질적으로 먼 시간에서의 천식 발작을 특징으로 하는 확인된 천식성 증후군이다.

<183> 또한, 본 발명의 작용제는 소염 활성화, 특히 호산구 활성화의 억제와 관련하여, 호산구 관련 장애, 예를 들어 호산구증가증, 특히 기도 및/또는 폐에 영향을 주는 과다호산구증가증을 비롯한 (예를 들어, 폐 조직의 병리적인 호산구 침윤을 수반하는) 기도의 호산구 관련 장애의 치료 뿐만 아니라, 예를 들어 뢰플러 증후군(Loeffler's syndrome)으로 인한 또는 이를 수반하는 호산구-관련 기도 장애, 호산구성 폐렴, 기생동물 (특히, 후생동물) 감염 (열대성 호산구증가증 포함), 기관지 폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염 (척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome) 포함), 호산구성 육아종, 및 약물-반응에 의해 유발되는 기도에 영향을 주는 호산구 관련 장애의 치료에 유용하다.

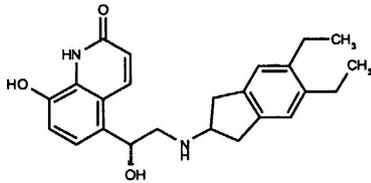
<184> 또한, 본 발명의 작용제는 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태, 예를 들어 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반, 포진성 피부염, 피부경화증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 후천성 표피수포증, 및 기타 피부의 염증성 또는 알레르기성 상태의 치료에 유용하다.

<185> 또한, 본 발명의 작용제는 그 밖의 질환 또는 상태, 특히 염증성 요소를 갖는 질환 또는 상태의 치료, 예를 들어 안구의 질환 및 상태, 예컨대 결막염, 건성 각결막염 및 춘계 결막염, 코에 영향을 미치는 질환, 예를 들어 알레르기성 비염, 및 자가면역 반응이 관여하거나 자가면역성 요소 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 예를 들어 자가면역성 혈액 장애 (예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판감소증), 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 연골염, 피부경화증, 베게너 육아종(Wegener granulomatosis), 피부근염, 만성 활성 간염, 중증근무력증, 스티븐-존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome), 특발성 스프루(sprue), 자가면역성 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비성 안구병증, 그레이브스병, 사르코이드증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변, (전부 및 후부) 포도막염, 건성 각결막염 및 춘계 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 (신증후군, 예를 들어 특발성 신증후군 또는 미소변화 신장병증이 수반되거나 수반되지 않는) 사구체신염의 치료에 사용될 수 있다.

<186> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 05/107463에 기재된 바와 같이 남성 섬유증, 폐 고혈압, 폐 섬유증, 염증성 장 증후군, 상처 치유, 당뇨병성 신장병증, US 2005/182018에 기재된 바와 같은 이식 조직에서의 염증 감소, WO 03/086408에 기재된 바와 같은 병원성 유기체에 의해 유발된 염증성 질환 및 WO 03/029264에 기재된 바와 같은 심혈관 상태의 치료에 사용될 수 있다.

<187> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 00/078774에 기재된 바와 같이 관상동맥 협착의 중증도를 평가하는 데 사용될 수 있고, WO 00/78779에 기재된 바와 같이 방사성 조영제와 함께 관상동맥 활성의 조영시 및 혈관성형술을 동반하는 보조 요법에서 유용할 수 있다.

- <188> 또한, 본 발명의 작용제는 WO 05/003150에 기재된 바와 같이 기관 허혈 및 재관류 손상의 예방을 위한 프로테아제 억제제와의 조합, 및 WO 03/090733에 기재된 바와 같이 혈소판 응집의 치료를 위한 인테그린 길항제와의 조합에 유용하다.
- <189> 또한, 본 발명의 작용제는 문헌 [AJP-Lung 290: 849-855]에 기재된 바와 같이 기관지 상피 세포에서의 상처 치유를 촉진하는 데 유용하다.
- <190> 수면촉진제, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 치료제, 및 예를 들어 뇌 출혈성 손상 및 척수 허혈-재관류 손상에 대한 신경보호제로서의 본 발명의 작용제로 치료될 수 있는 다른 질환 또는 상태로는 당뇨병, 예를 들어 I형 당뇨병 (연소성 당뇨병) 및 II형 당뇨병, 설사 질환, 허혈/재관류 손상, 망막병증, 예컨대 당뇨병성 망막병증 또는 고압 산소-유도 망막병증, 상승된 안압 또는 안방수 분비를 특징으로 하는 상태, 예컨대 녹내장, 재관류로 인한 허혈성 조직/기관 손상, 육창을 들 수 있다.
- <191> 염증성 상태, 예를 들어 염증성 기도 질환의 억제에 있어서 본 발명의 작용제의 효과는, 예를 들어 문헌 [Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57]; [Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939]; [Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931]; [Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8]; 및 [Fozard et al (2002) European Journal of Pharmacological 438, 183-188]에 기재된 바와 같이 기도 염증 또는 여타 염증성 상태의 동물 모델, 예를 들어 마우스 또는 래트 모델에서 증명될 수 있다.
- <192> 또한, 본 발명의 작용제는 특히 상기에서 언급된 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료시, 다른 약물, 예컨대 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물과 조합하여 사용하기 위한 공동 치료제로서, 예를 들어 상기 약물의 치료 활성 증진제로서, 또는 상기 약물의 필요 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 작용제는 고정된 제약 조성물에서 다른 약물과 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물의 투여와 별개로 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다.
- <193> 따라서, 본 발명은 상기에 기재된 본 발명의 작용제와 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물의 조합물을 포함하며, 상기 본 발명의 작용제 및 상기 약물은 동일하거나 상이한 제약 조성물에 존재한다.
- <194> 적합한 소염성 약물로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부테소나이드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소나이드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 것), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예컨대 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 및 WO 04/26248에 기재된 것들; LTB₄ 길항제, 예컨대 BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ 에탄올아미드, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228, 및 US 5451700에 기재된 것들; LTD₄ 길항제, 예컨대 몬텔루카스트, 프란루카스트, 자필루카스트, 아콜레이트, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 및 L-648051; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (아리플로(Ariflo, 등록상표), 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 로플루밀라스트 (Byk 굴덴 (Byk Gulden)), V-11294A (나프(Napp)), BAY19-8004 (바이엘(Bayer)), SCH-351591 (쉐링-플러(Schering-Plough)), 아로필린 (알미랄 프로데스파르마(Almirall Prodesfarma)), PD189659/PD168787 (파크-데이비스 (Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카(Asta Medica)), CDC-801 (셀진(Celgene)), SelCID (TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (버날리스(Vernalis)), T-440 (다나베(Tanabe)), KW-4490 (교와 하코 고교(Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 개시된 것들; 아데노신 A_{2B} 수용체 길항제, 예컨대 WO 02/42298에 기재된 것들; 및 베타-2-아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤, 카르모테롤 및 이들의 제약상 허용가능한 염, 및 인용을 통해 본원에 포함된 WO 00/75114의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 이 문헌의 실시예의 화합물, 특히 화학식



의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염, 뿐만 아니라 WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 및 또한 EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, EP 1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP 01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 및 WO 05/07908의 화합물을 들 수 있다.

<195> 적합한 기관지확장성 약물로는 항콜린제 또는 항무스카린제, 특히 이프라트로퓸 브로마이드, 옥시트로퓸 브로마이드, 티오토로퓸 염, CHF 4226 (키에시(Chiesi)) 및 글리코피롤레이트, 뿐만 아니라 EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285 및 WO 05/077361에 기재된 것들을 들 수 있다.

<196> 적합한 이중 소염성 및 기관지확장성 약물로는 이중 베타-2 아드레날린 수용체 효능제/무스카린성 길항제, 예컨대 US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 및 WO 04/74812에 개시된 것들을 들 수 있다.

<197> 적합한 항히스타민성 약물로는 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데솔라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드로클로라이드, 액티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 및 JP 2004107299, WO 03/099807 및 WO 04/026841에 개시된 것들을 들 수 있다.

<198> 본 발명의 작용제와 소염성 약물의 기타 유용한 조합은 케모카인 수용체, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR-10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5의 길항제, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 웨링-플러 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 다께다(Takeda) 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770), 및 US 6166037 (특히, 청구항 18 및 19), WO 00/66558 (특히, 청구항 8), WO 00/66559 (특히, 청구항 9), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제와의 조합이다.

<199> 상기 기재에 따라, 본 발명은 또한, 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 예를 들어 염증성 또는 알레르기성 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료가 필요한 대상체, 특히 인간 대상체에게 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상태의 치료 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 아데노신 A_{2A} 수용체의 활성화에 반응하는 상태, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료용 의약 제조에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 제공한다.

<200> 본 발명의 작용제는 임의의 적절한 경로로, 예를 들어 경구로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로); 비경구로 (예를 들어, 정맥내로); 흡입으로 (예를 들어, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에서); 비내로 (예를 들어, 알레르기성 비염의 치료에서); 피부에 국소로 (예를 들어, 아토피성 피부염의 치료에서); 또는 직장으로 (예를 들어, 염증성 장 질환의 치료에서) 투여될 수 있다.

<201> 추가의 측면에서, 본 발명은 또한 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을, 임의로 제약상 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 공동 치료제, 예컨대 소염성, 기관지확장성, 항히스타민성 또는 진해성 약물을 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 의약계에 공지된 통상적인 희석제 또는 부형제 및 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 투여형은 정제 및 캡슐제를 포함할 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 젤 또는 경피 전달 시스템, 예컨대 패치의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 다른 분무식 제제 또는 건조 분

말 제제를 포함할 수 있다.

<202> 조성물이 에어로졸 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 HFA134a 또는 HFA227 또는 이들의 혼합물과 같은 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 분사제를 함유하는 것이 바람직하고, 당업계에서 공지된 1종 이상의 공용매, 예컨대 에탄올 (20 중량% 이하), 및/또는 1종 이상의 계면활성제, 예컨대 올레산 또는 소르비탄 트리올레이트, 및/또는 1종 이상의 증량제, 예컨대 락토스를 함유할 수 있다. 조성물이 건조 분말 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 임의로, 목적하는 입도 분포의 희석제 또는 담체, 예컨대 락토스, 및 습기로 인한 제품 성능 퇴화로부터의 보호에 도움을 주는 화합물, 예컨대 스테아르산마그네슘과 함께, 입경이 10 μm 이하인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 함유하는 것이 바람직하다. 조성물이 분무 제제를 포함하는 경우, 예를 들어 물, 공용매, 예컨대 에탄올 또는 프로필렌 글리콜, 및 계면활성제일 수 있는 안정화제를 함유하는 비히클에 용해되거나 현탁된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 함유하는 것이 바람직하다.

<203> 본 발명은 (A) 흡입성 형태, 예를 들어 에어로졸 또는 기타 분무성 조성물 또는 흡입성 미립자, 예를 들어 미분화 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물; (B) 흡입성 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 흡입성 의약; (C) 흡입 기기와 결합된, 흡입성 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 제약 제품; 및 (D) 흡입성 형태의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 함유하는 흡입 기기를 포함한다.

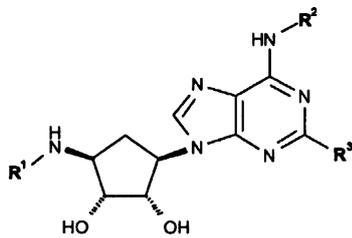
<204> 본 발명을 실행하는 데 사용된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 투여량은, 물론 예를 들어 치료할 구체적인 상태, 목적하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입에 의한 투여에 적합한 1일 투여량은 약 0.005 내지 10 mg인 반면, 경구 투여에 적합한 1일 투여량은 약 0.05 내지 100 mg이다.

<205> 본 발명은 하기 실시예로 예시된다.

실시예

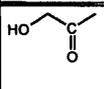
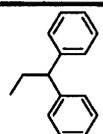
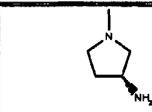
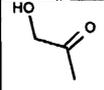
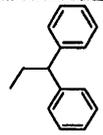
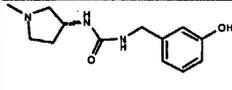
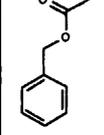
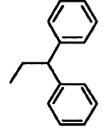
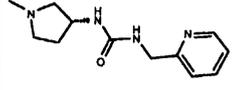
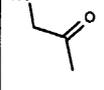
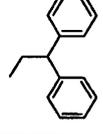
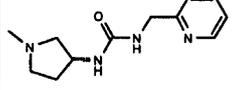
<206> 바람직한 하기 화학식 I의 화합물을 하기 표 1에 나타내었다.

<207> <화학식 I>

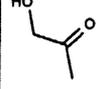
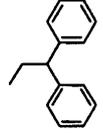
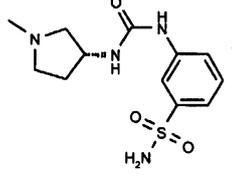
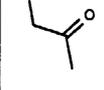
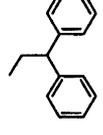
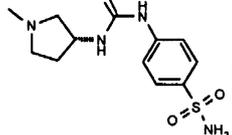
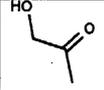
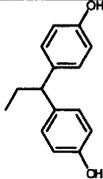
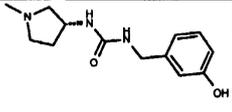
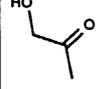
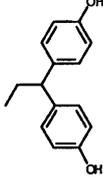
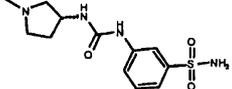
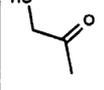
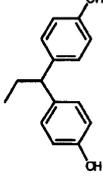
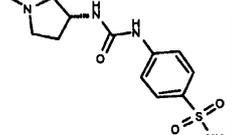


<208>

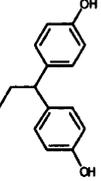
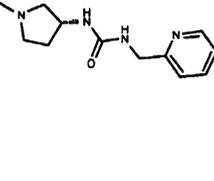
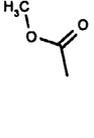
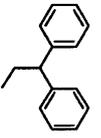
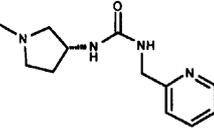
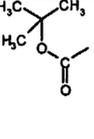
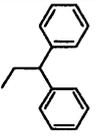
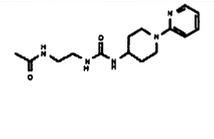
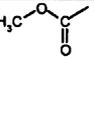
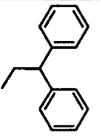
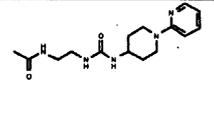
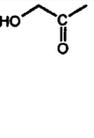
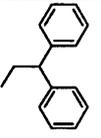
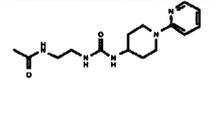
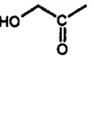
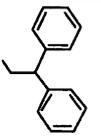
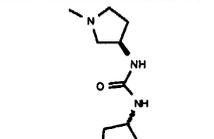
표 1

실시예	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			

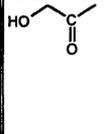
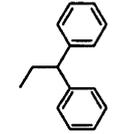
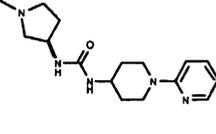
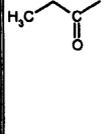
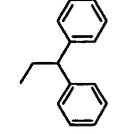
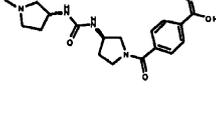
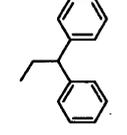
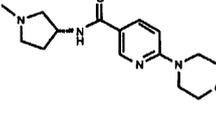
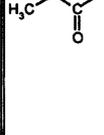
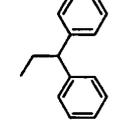
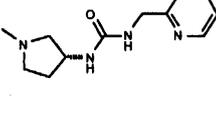
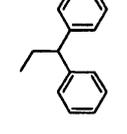
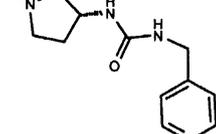
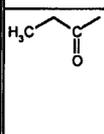
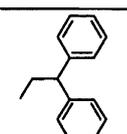
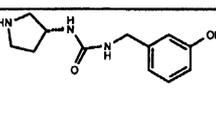
<209>

5			
6			
7			
8			
9			

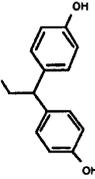
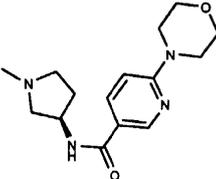
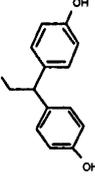
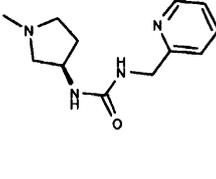
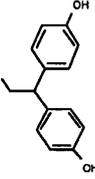
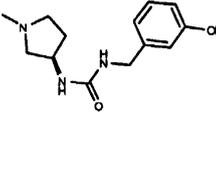
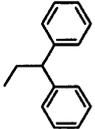
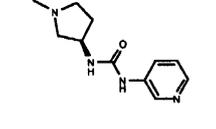
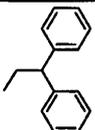
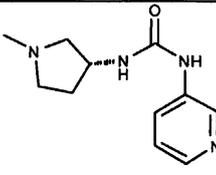
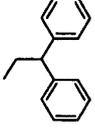
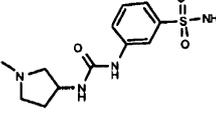
<210>

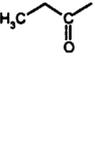
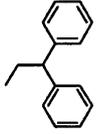
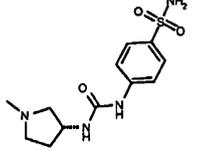
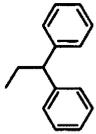
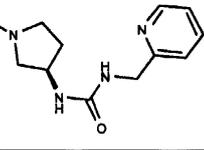
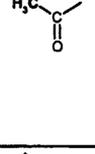
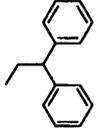
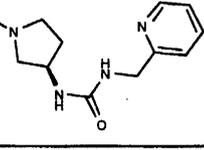
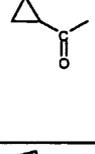
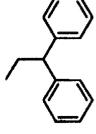
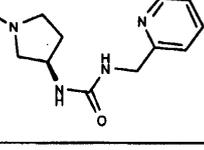
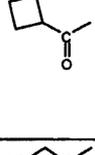
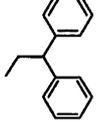
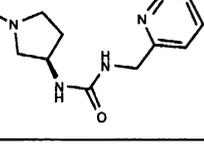
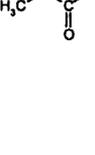
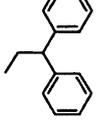
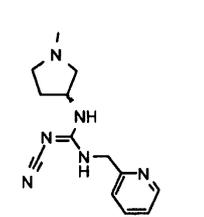
10			
11			
12			
13			
14			
15			

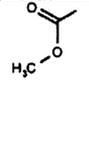
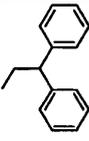
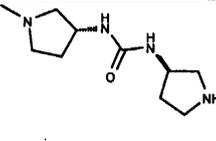
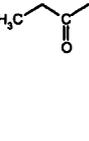
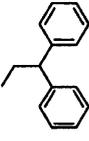
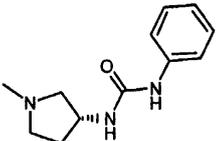
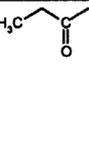
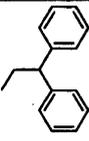
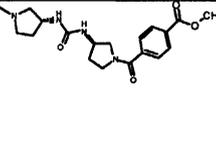
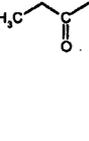
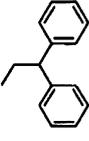
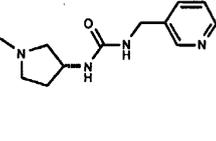
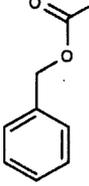
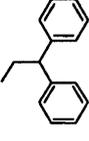
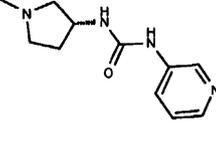
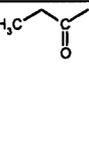
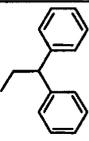
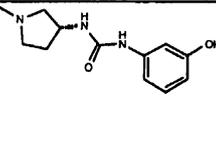
<211>

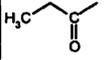
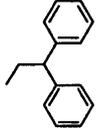
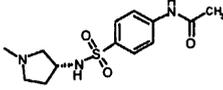
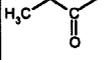
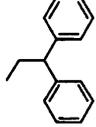
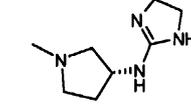
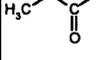
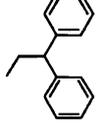
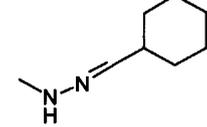
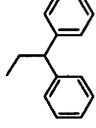
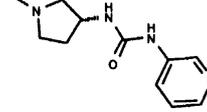
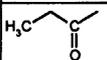
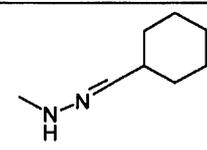
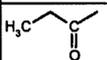
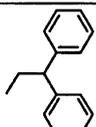
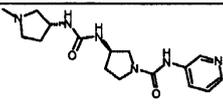
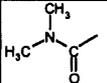
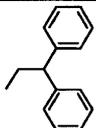
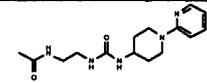
16			
17			
18			
19			
20			
21			

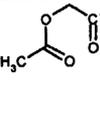
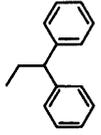
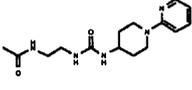
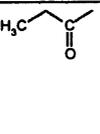
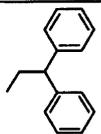
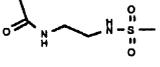
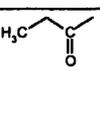
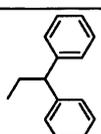
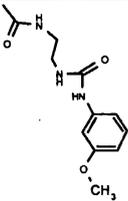
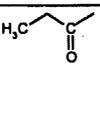
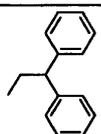
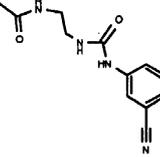
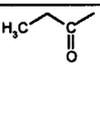
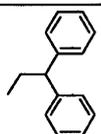
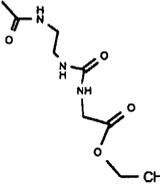
<212>

22	<chem>CC(=O)C</chem>		
23	<chem>CC(=O)C</chem>		
24	<chem>CC(=O)C</chem>		
25	<chem>CC(=O)O</chem>		
26	<chem>CC(=O)OC</chem>		
27	<chem>CC(=O)C</chem>		

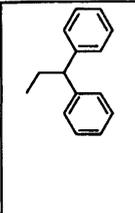
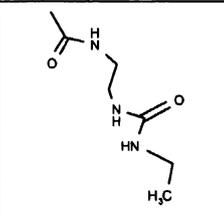
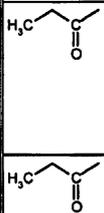
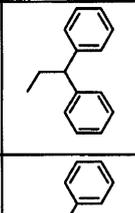
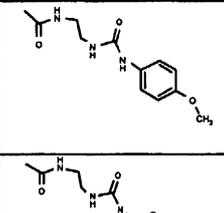
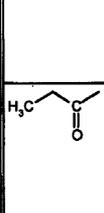
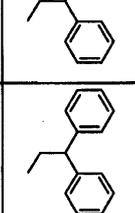
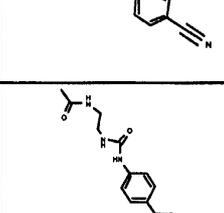
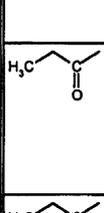
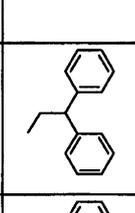
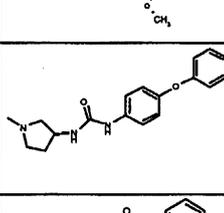
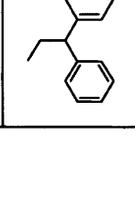
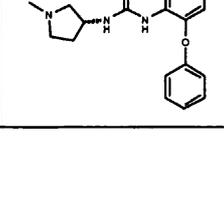
28			
29	H-		
30			
31			
32			
33			

34			
35			
36			
37			
38			
39			

40			
41			
42			
43			
44		-H	
45			
46			

47	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNC(=O)N1CCN(C1)c2ccccc2</chem>
48	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNS(=O)(=O)C</chem>
49	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>
50	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNC(=O)Nc1ccc(C#N)cc1</chem>
51	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC(=O)NCCNC(=O)NCC(=O)OCC</chem>

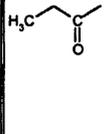
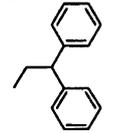
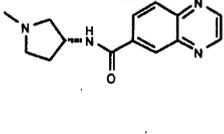
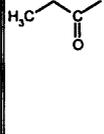
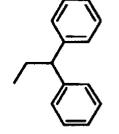
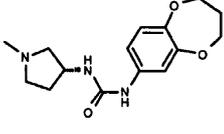
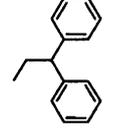
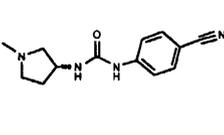
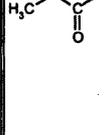
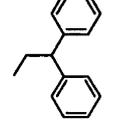
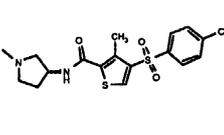
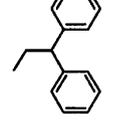
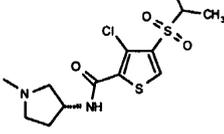
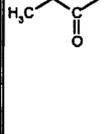
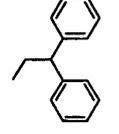
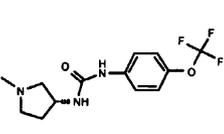
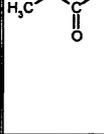
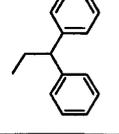
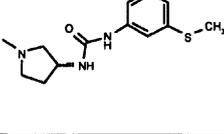
<217>

52			
53			
54			
55			
56			
57			

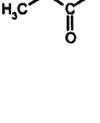
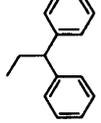
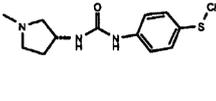
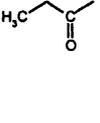
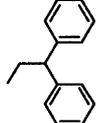
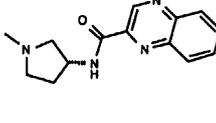
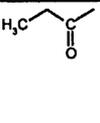
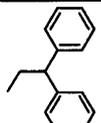
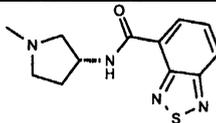
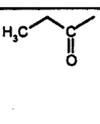
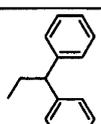
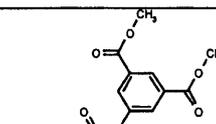
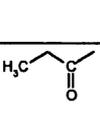
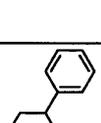
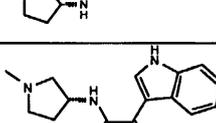
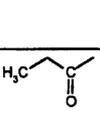
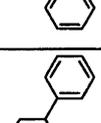
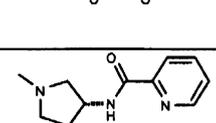
<218>

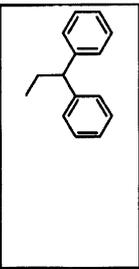
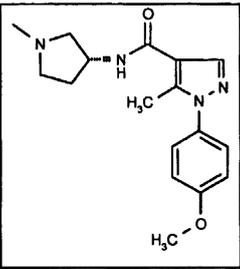
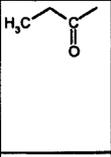
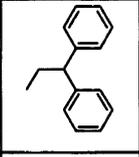
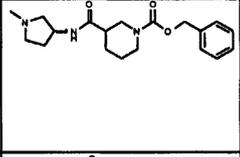
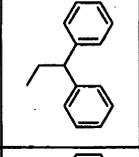
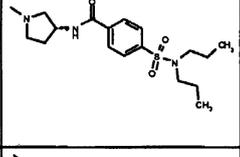
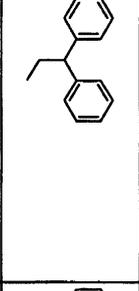
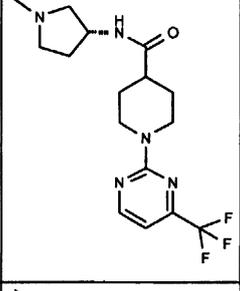
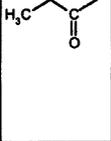
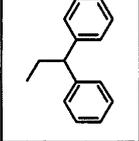
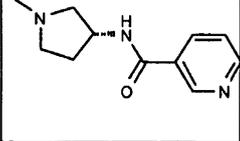
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			

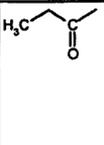
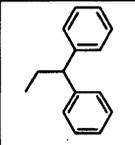
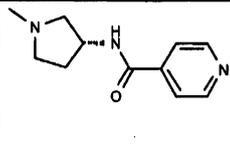
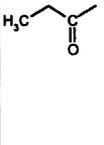
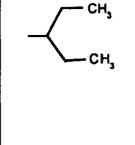
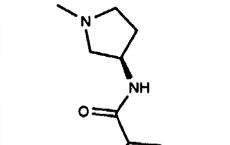
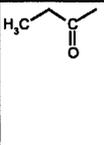
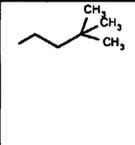
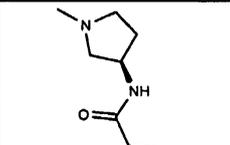
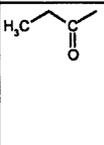
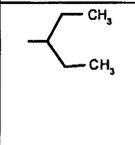
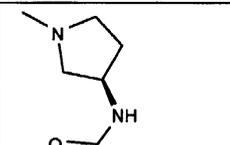
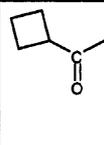
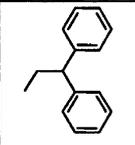
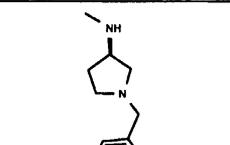
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			

72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			

<221>

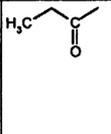
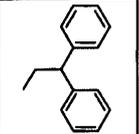
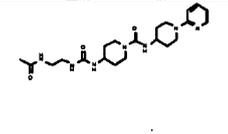
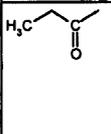
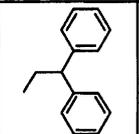
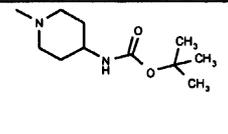
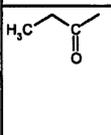
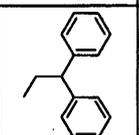
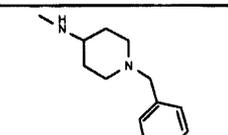
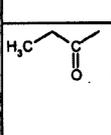
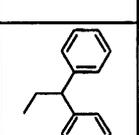
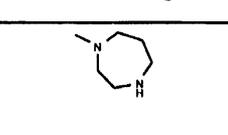
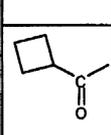
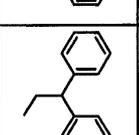
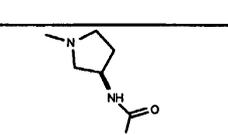
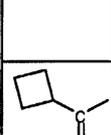
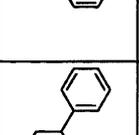
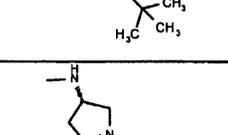
79			
80			
81			
82			
83			
84			

85	 <chem>CCC(=O)O</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC1CN(C1)NC(=O)c2c[nH]n2C(C)c3ccc(OC)cc3</chem>
86	 <chem>CCC(=O)O</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC1CN(C1)NC(=O)C2=CN(C2)C(=O)OCC3=CC=CC=C3</chem>
87	 <chem>CCC(=O)O</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC1CN(C1)NC(=O)c2c[nH]n2C(=O)N(CC)CC</chem>
88	 <chem>CCC(=O)O</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC1CN(C1)NC(=O)C2=CN(C2)C(=O)N3CC(C3)C(F)(F)F</chem>
89	 <chem>CCC(=O)O</chem>	 <chem>CC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>	 <chem>CC1CN(C1)NC(=O)c2c[nH]n2C(=O)c3ccncc3</chem>

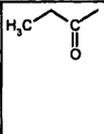
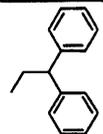
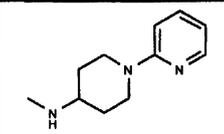
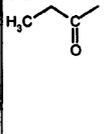
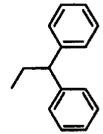
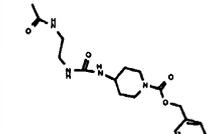
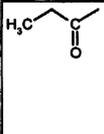
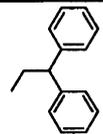
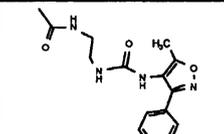
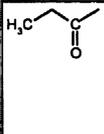
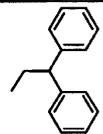
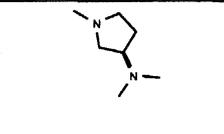
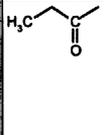
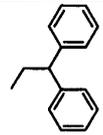
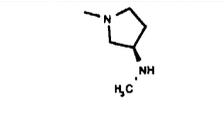
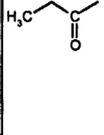
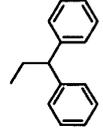
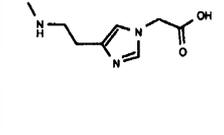
90			
91			
92			
93			
94			

95			
96			
97			
98			
99			
100			

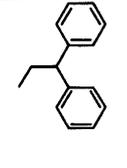
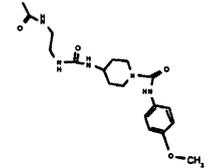
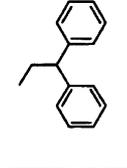
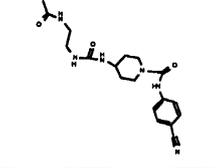
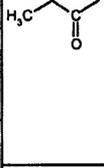
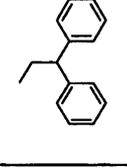
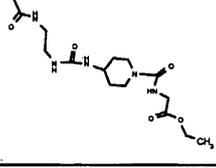
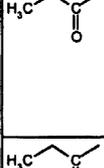
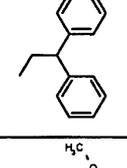
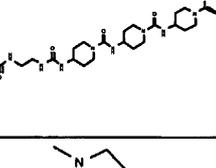
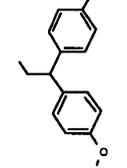
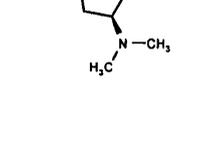
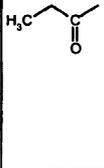
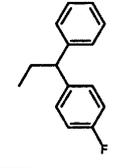
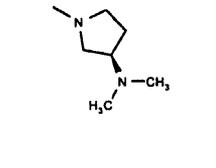
<225>

101			
102			
103			
104			
105			
106			

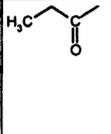
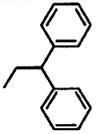
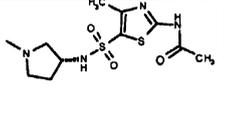
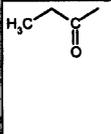
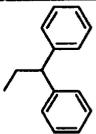
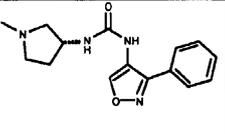
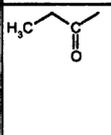
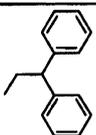
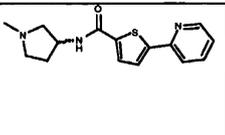
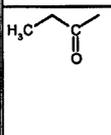
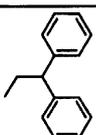
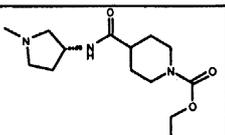
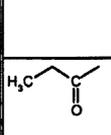
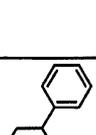
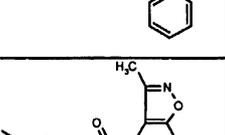
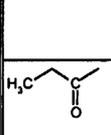
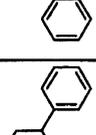
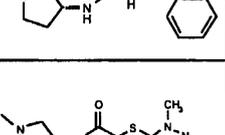
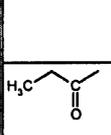
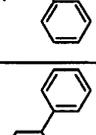
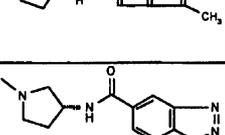
<226>

107			
108			
109			
110			
111			
112			

<227>

113			
114			
115			
116			
117			
118			

119			
120			
121			
122			
123			
124			
125			

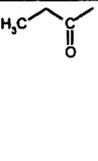
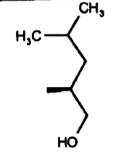
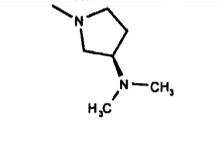
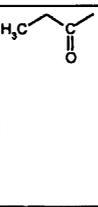
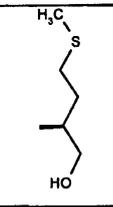
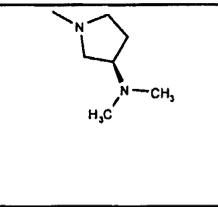
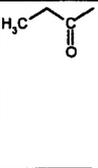
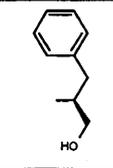
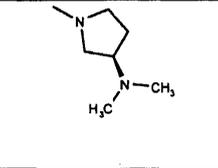
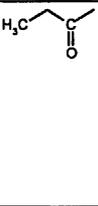
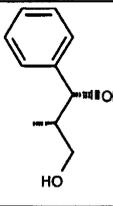
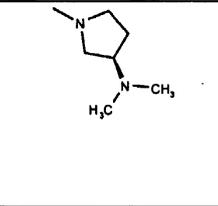
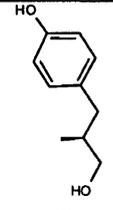
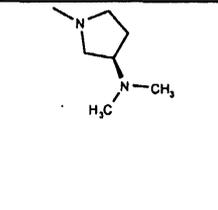
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			

133			
134			
135			
136			
137			
138			

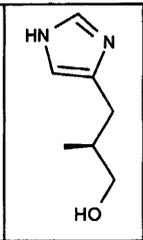
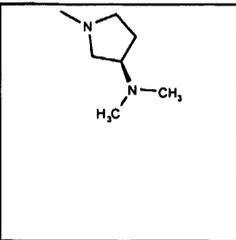
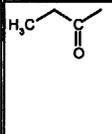
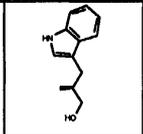
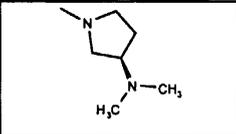
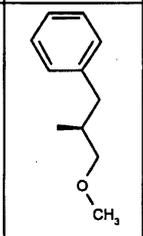
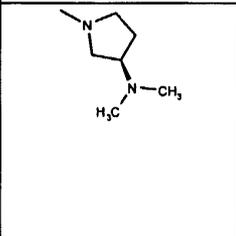
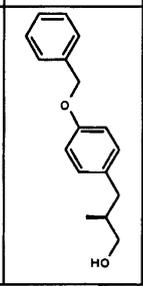
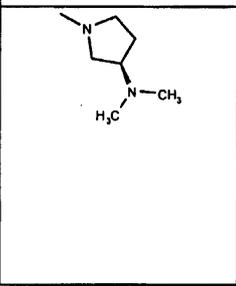
<231>

139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			

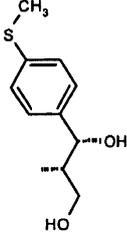
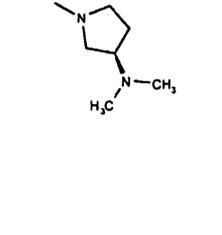
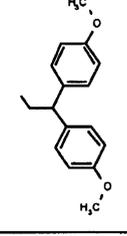
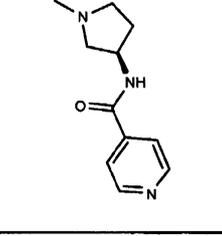
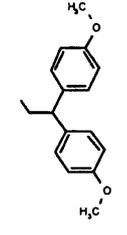
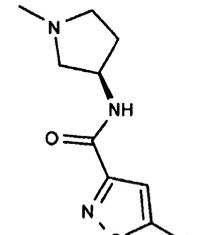
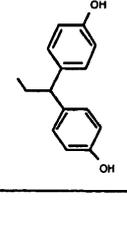
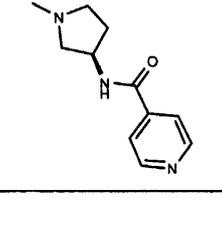
<232>

146			
147			
148			
149			
150			

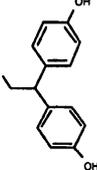
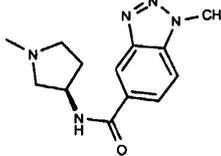
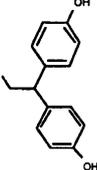
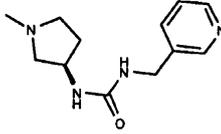
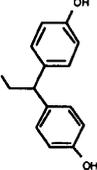
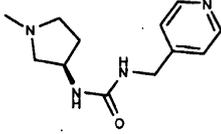
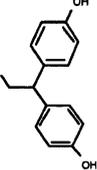
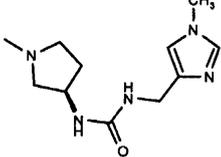
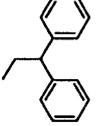
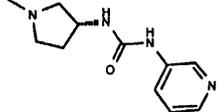
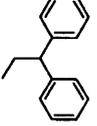
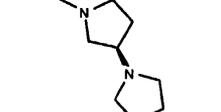
<233>

151			
152			
153			
154			

<234>

155			
156			
157			
158			

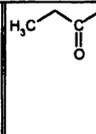
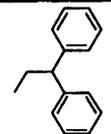
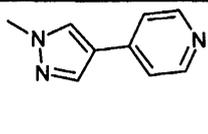
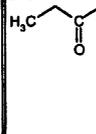
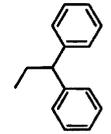
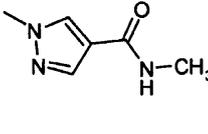
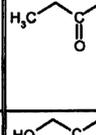
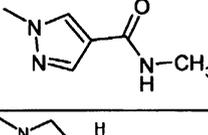
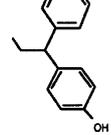
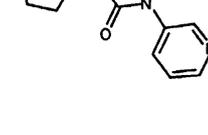
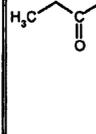
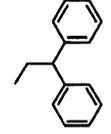
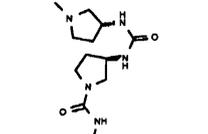
<235>

159	 <chem>CC(=O)C</chem>		
160	 <chem>CC(=O)C</chem>		
161	 <chem>CC(=O)C</chem>		
162	 <chem>CC(=O)C</chem>		
163	 <chem>CC(=O)N</chem>		
164	 <chem>CC(=O)C</chem>		

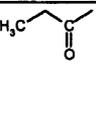
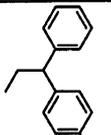
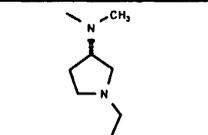
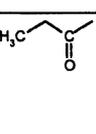
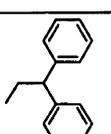
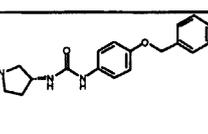
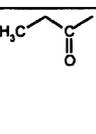
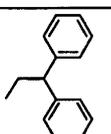
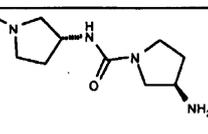
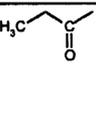
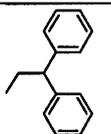
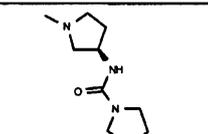
<236>

165			
166			
167			
168		-H	
169			-Cl
170		-H	
171			

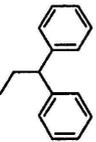
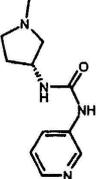
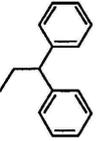
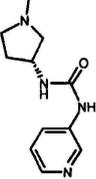
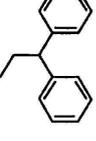
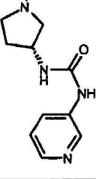
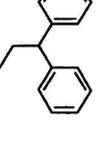
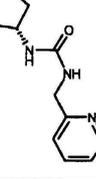
<237>

172			
173			
174		-H	
175			
176			

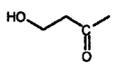
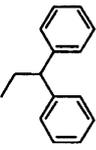
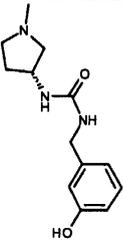
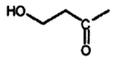
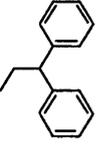
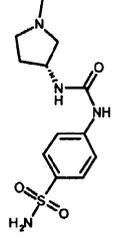
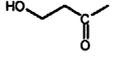
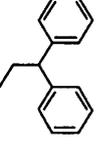
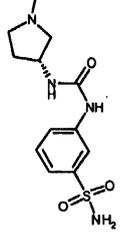
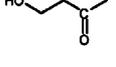
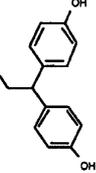
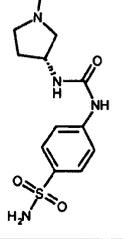
<238>

177			
178			
179			
180			

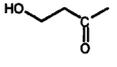
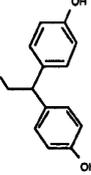
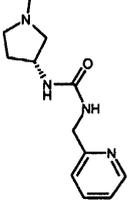
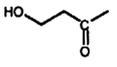
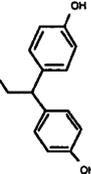
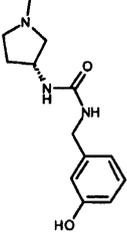
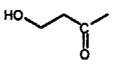
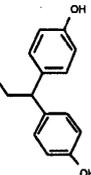
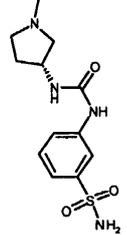
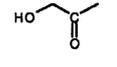
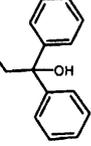
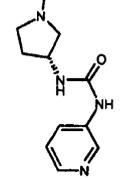
<239>

실시예	R ¹	R ²	R ³
181			
182			
183			
184			

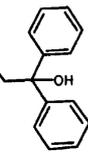
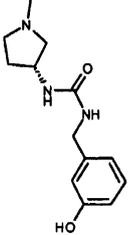
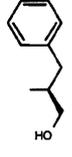
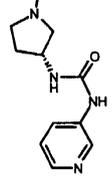
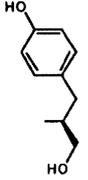
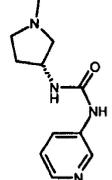
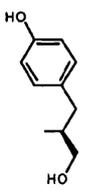
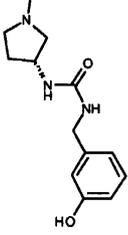
<240>

185			
186			
187			
188			

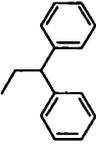
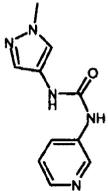
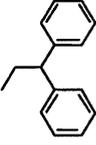
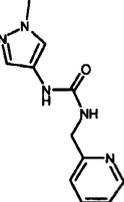
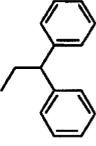
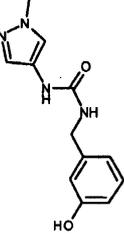
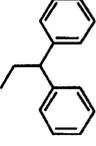
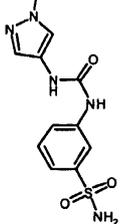
<241>

189			
190			
191			
192			

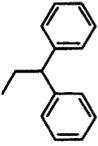
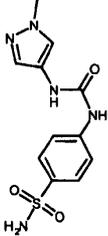
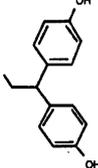
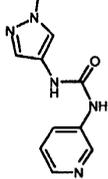
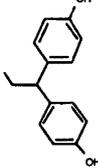
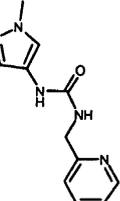
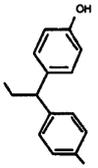
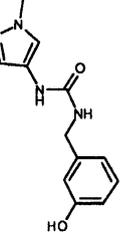
<242>

193			
194			
195			
196			

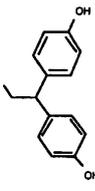
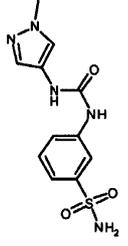
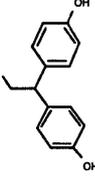
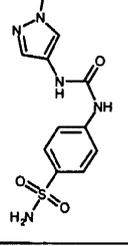
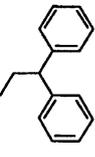
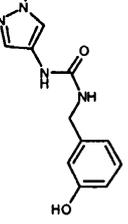
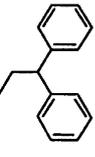
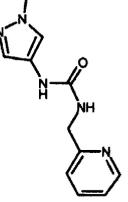
<243>

197			
198			
199			
200			

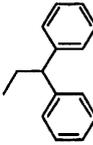
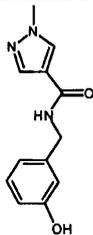
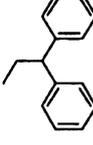
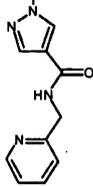
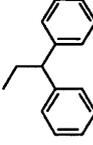
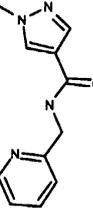
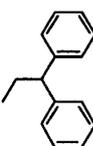
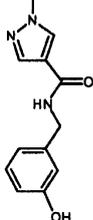
<244>

201			
202			
203			
204			

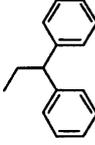
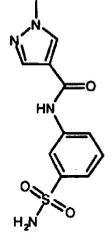
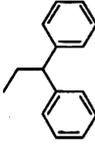
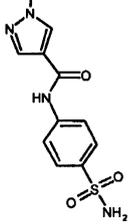
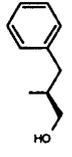
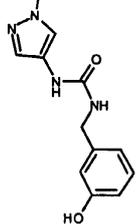
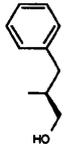
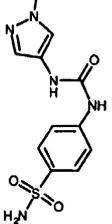
<245>

205			
206			
207			
208			

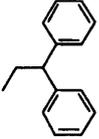
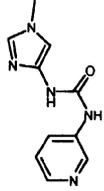
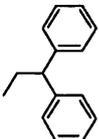
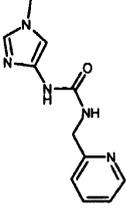
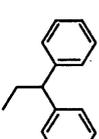
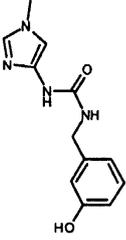
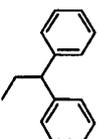
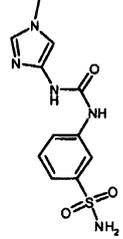
<246>

209			
210			
211			
212			

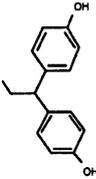
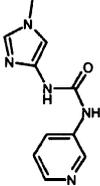
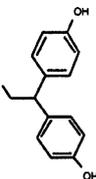
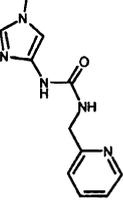
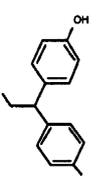
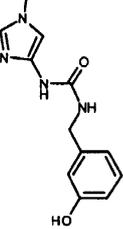
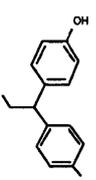
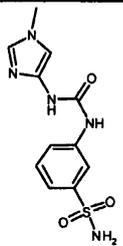
<247>

213			
214			
215			
216			

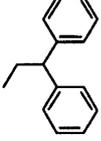
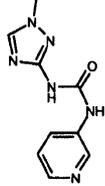
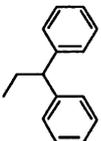
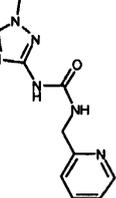
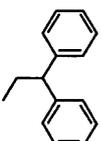
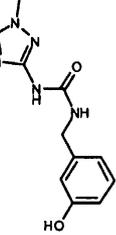
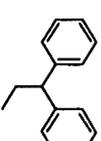
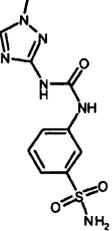
<248>

217			
218			
219			
220			

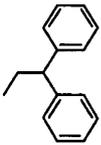
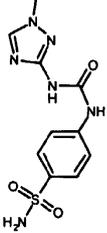
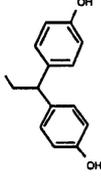
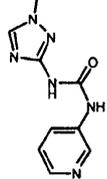
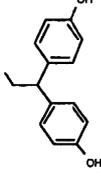
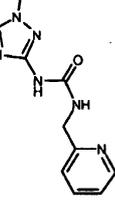
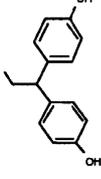
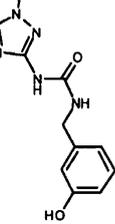
<249>

221			
222			
223			
224			

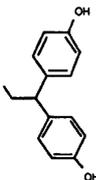
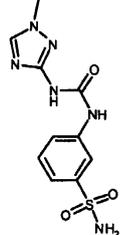
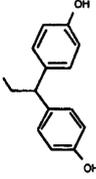
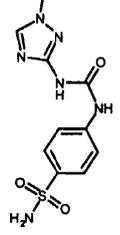
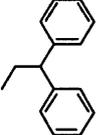
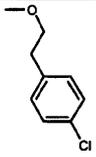
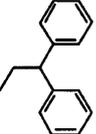
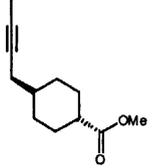
<250>

225			
226			
227			
228			

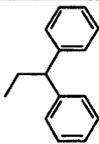
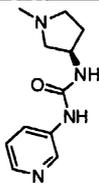
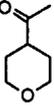
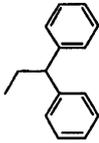
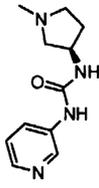
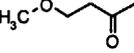
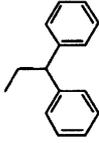
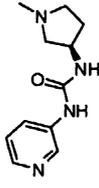
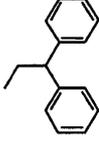
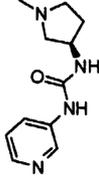
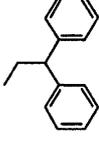
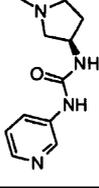
<251>

229			
230			
231			
232			

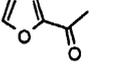
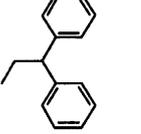
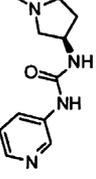
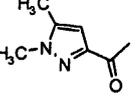
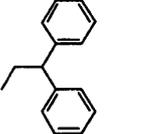
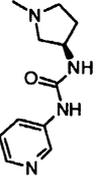
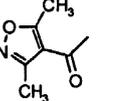
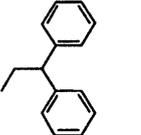
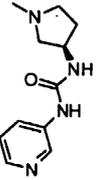
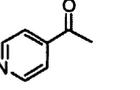
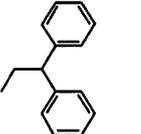
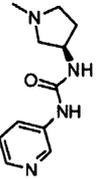
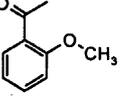
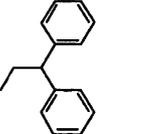
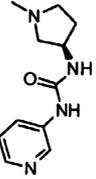
<252>

233			
234			
235			
236			

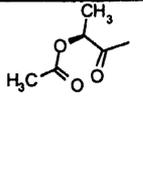
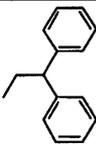
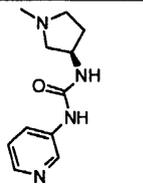
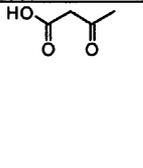
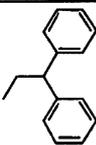
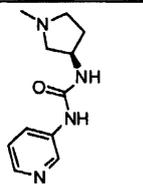
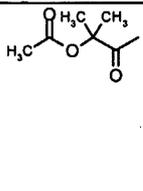
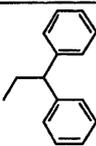
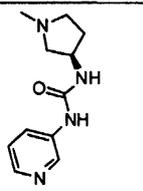
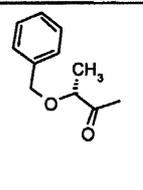
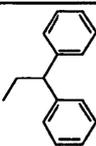
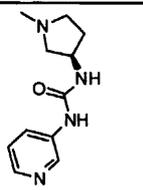
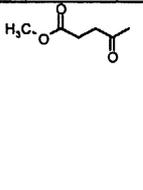
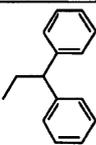
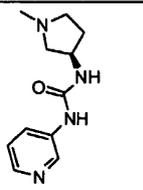
<253>

실시예	R1	R2	R3
237			
238			
239			
240			
241			

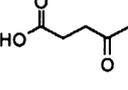
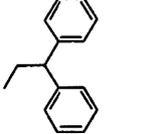
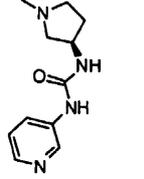
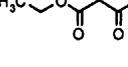
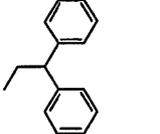
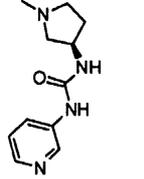
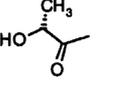
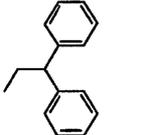
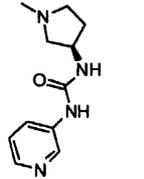
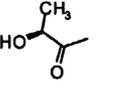
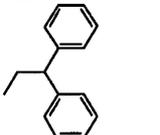
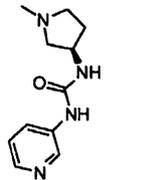
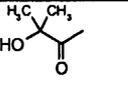
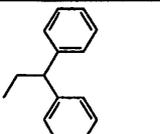
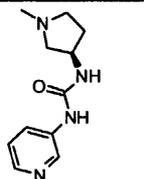
<254>

242			
243			
244			
245			
246			

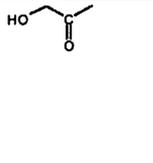
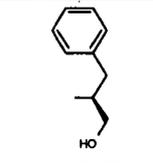
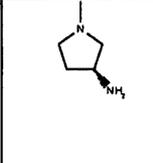
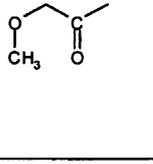
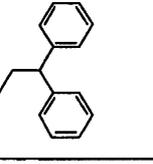
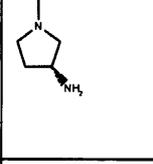
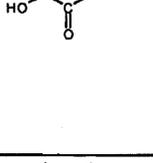
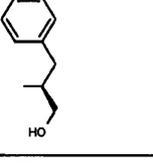
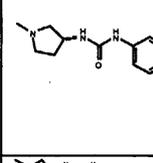
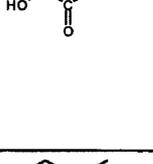
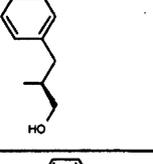
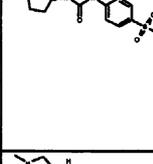
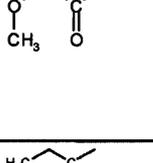
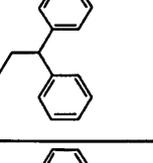
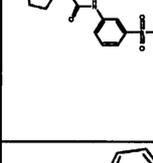
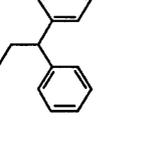
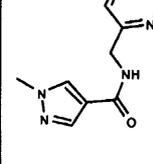
<255>

247			
248			
249			
250			
251			

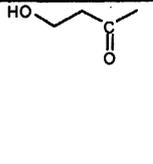
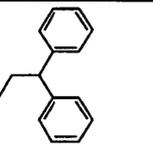
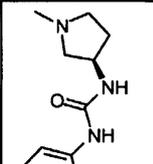
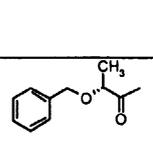
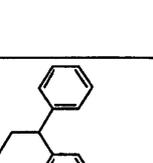
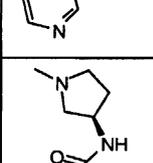
<256>

252			
253			
254			
255			
256			

<257>

257			
258			
259			
260			
261			
262			

<258>

263			
264			

<259>

<260>

<261>

중간체 화합물의 제조

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

<262>

중간체 A

<263>

1-(R)-피롤리딘-3-일-3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)-우레아 히드로클로라이드:

- <264> A1: 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드:
- <265> 건조 DCM (20 ml) 중 CDI (2.29 g, 14 mmol) 및 트리에틸아민 (3.8 ml, 27 mmol)을 포함하는 현탁액을 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 디히드로클로라이드 (국제 특허 출원 WO 01/94368에 기재된 절차를 이용하여 제조됨) (2.88 g, 13 mmol)로 5분에 걸쳐 나누어서 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하여 표제 화합물을 DCM 중 0.43 M 용액으로 수득하였다.
- <266> A2: (R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <267> 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드의 용액 (DCM 중 10 mg/ml 용액 18 mL) (A1)에 이소-프로판올 (3 ml) 중 (R)-3-아미노-1-N-Boc-피롤리딘 (136 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 DCM (25 ml)으로 희석하였다. 상기 혼합물을 0.1 M HCl, 물, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴의 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 조질의 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <268> A3: 1-(R)-피롤리딘-3-일-3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레아 히드로클로라이드:
- <269> MeOH (10 ml) 내 1.25 M HCl 중 (R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (0.2 g, 0.51 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <270> 중간체 B
- <271> 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아
- <272> B1: 1,3-비스-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레아
- <273> DCM (10 ml) 중 (R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아민 (5.0 g, 28.4 mmol)을 포함하는 용액을 CDI (2.3 g, 14.2 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 잔류물에 에틸 아세테이트에 용해하였다. 상기 부분을 물 및 이어서 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻은 오렌지색 고체로 수득하였다.
- <274> B2: 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아
- <275> 아르곤의 불활성 분위기하 에탄올 (80 ml) 중 1,3-비스-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레아 (5.34 g, 14.1 mmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (1.07 g)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 아르곤으로 피징하고, 수소 대기압하에 2일 동안 둔 후, 혼합물을 여과하고, 촉매를 에탄올로 세척하였다. 유기 부분을 합하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물 백색 고체로 수득하였다.
- <276> 중간체 C
- <277> 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드
- <278> DCM (100 ml) 중 CDI (1.1 g, 6.77 mmol)의 교반 용액을 30분에 걸쳐 적가된 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 (WO 9965895 EP 21973) (1 g, 50 mL의 DCM 중 5.64 mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하여 표제 화합물을 DCM 중 10 mg/ml 용액으로 수득하였다. 상기 화합물을 후속 반응에서 용액으로 사용하였다. 상기 용액은 가변량의 상용하는 이소시아네이트 및 이미다졸과 함께 이미다졸-우레아 (중간체 C)로 이루어져 있었다. 이미다졸-우레아 중간체 및 이소시아네이트 중간체가 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합하므로 상기 용액을 후속 단계에서 사용하였다.
- <279> 중간체 D
- <280> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-아미노-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <281> 단계 D1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 에틸아미드
- <282> 소염제로서의 아미노퓨린-b-D-리보푸란우론아미드 유도체의 제조 절차 (문헌 [Di Ayres, Barry Edward;

Gregson, Michael; Ewan, George Blanch; Keeling, Suzanne Elaine; Bell, Richard. (Glaxo Group Limited, UK), PCT Int. Appl. (1996), 49 pp. WO 9602553])로 표제 화합물을 제조하였다.

- <283> 단계 D2: (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <284> TFA/물 (2:1) 중 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 에틸아미드 (단계 D1)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <285> 중간체 E
- <286> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 트리플루오로아세테이트
- <287> 단계 E1: (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-Boc-아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <288> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (중간체 D) (1 g, 1.91 mmol), (3R)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (1.068 g, 5.74 mmol) 및 요오드화나트륨 (287 mg, 1.91 mmol)을 아세트니트릴 (10 ml) 및 NMP (0.5 ml)에 용해하였다. 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스(Personal Chemistry Emrys, 상표명) 오퍼타이저 마이크로파 반응기 내에서 마이크로파 조사를 이용하여 160 °C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 아세트니트릴:물 (0.1% TFA) (0-100% 아세트니트릴 구배)로 용리하면서 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <289> 단계 E2: (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 트리플루오로아세테이트
- <290> (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-Boc-아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (단계 E1)를 DCM 및 TFA에 용해하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <291> 중간체 F
- <292> [4-(2-아미노-에틸)-이미다졸-1-일]-아세트산 시클로헥실 에스테르:
- <293> F1: [4-(2-아미노-에틸)-이미다졸-1-일]-아세트산 메틸 에스테르 술페이트:
- <294> 메탄올 (100 ml) 중 [4-(2-아미노-에틸)-이미다졸-1-일]-아세트산 (문헌 [Jain, Rahul; Cohen, Louis A. Regiospecific alkylation of histidine and histamine at N-1. Tetrahedron (1996), 52(15), 5363-70]의 절차에 따라 제조됨) (7.6 g, 44.8 mmol)의 용액을 진한 황산 (3 방울)으로 처리하고, 18시간 동안 환류하에 가열하였다. 분자체를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 3일 더 환류하였다. 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 고체를 물에 용해하고, 수산화나트륨을 사용하여 pH10으로 염기성화하였다. 연속 액체-액체 추출 시스템을 이용하여 용액을 DCM으로 추출하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <295> F2: [4-(2-아미노-에틸)-이미다졸-1-일]-아세트산 시클로헥실 에스테르 술페이트:
- <296> [4-(2-아미노-에틸)-이미다졸-1-일]-아세트산 메틸 에스테르 술페이트 (1 g, 3.6 mmol)를 시클로헥산올 (50 ml)에 현탁하고, 진한 황산 (5 방울)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 110 °C로 가열하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 중탄산나트륨 포화 용액에 용해하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 고체를 메탄올로 처리하고, 여과하고, 여액을 진공에서 감소시켰다. 조질의 고체를 물에 용해하고, DCM으로 세척하고, 수성 부분을 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <297> 중간체 G
- <298> [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르:
- <299> G1: (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올

<300> 2,6-디클로로퓨린 (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올 (10 g, 70.40 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (3.20 g, 3.50 mmol) 및 중합체 지지된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 탈산소화된 THF (80 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 완만하게 교반하였다. 트리에틸아민 (20 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 25:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz);
8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) m/e 271 (MH⁺).

<301>

<302> G2: 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜텐-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

<303> (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜텐-2-엔올 (9.5 g, 35.05 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 THF (200 mL) 및 이어서 건조 피리딘 (5.54 g, 70.1 mmol)을 첨가하였다. 에틸 클로로포르메이트 (15.21 g, 140.2 mmol)를 온도가 40 °C를 초과하지 않도록 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL) 및 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (150 ml) 및 염수 (150 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 메탄올로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

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

<304>

<305> G3: [(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜텐-2-에닐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르

<306> 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜텐-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (1.00 g, 2.92 mmol), 프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 W) (0.55 g, 3.21 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.115 g, 0.44 mmol)을 아르곤의 불활성 분위기하에 두었다. THF (10 ml) 및 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.13 g, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, EtOAc/헥산 (1:4)으로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

¹H
nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.70(s, 1H), 6.15(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.60(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.75(q, 2H), 2.10(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.15(t, 3H), MS (ES+) m/e 426 (MH⁺).

<307>

<308> G4: [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜텐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르:

<309> [(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜텐-2-에닐]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (11.37 g, 26.7 mmol), 메탄술폰아미드 (2.54 g, 26.7 mmol) 및 AD-혼합(mix)-α (55 g)를 물 (100 ml) 및 t-부탄올 (100 ml)의 플라스크에 두었다. 사산화오스뮴 (물 중 4%)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 아황산나트륨 (40 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 DCM:MeOH (25:1에서 10:1로 증가)로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<310> 중간체 H

<311> 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드:

<312> H1: [1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)카르바모일]-피페리딘-4-일]-카르복산 tert-부틸 에스

테르:

<313> 이소-프로판올 (5 ml) 중 4-N-Boc-아미노-피페리딘 (0.396 g, 1.85 mmol)의 현탁액에 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (DCM 중 10 mg/ml 용액 50 mL, 1.85 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 메탄올로부터 고체를 재결정화하여 표제 생성물을 수득하였다.

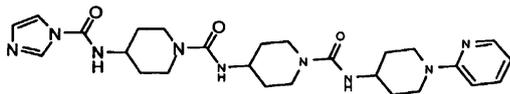
<314> H2: 4-아미노-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 디히드로클로라이드

<315> [1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (0.45 g, 1.12 mmol)를 4 M HCl (디옥산 중) (2.5 ml) 및 메탄올 (1 ml, 공용매)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 고체를 진공 오븐에서 건조하여 표제 생성물을 수득하였다.

<316> H3: 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드:

<317> 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민 디히드로클로라이드 대신 4-아미노-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 디히드로클로라이드 (중간체 H2)를 사용하여 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 A1)와 유사하게 표제 생성물을 제조하였다.

<318> 중간체 I



<319>

<320> 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 대신 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드를 사용하여 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 H)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<321> 중간체 J

<322> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<323> J1: (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올

<324> 2,6-디클로로퓨린 (10 g, 52.90 mmol), (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올 (10 g, 70.40 mmol), 트리 스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (3.20 g, 3.50 mmol) 및 중합체 지지된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g, 11.60 g, 35.00 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 탈산소화된 THF (80 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 완만하게 교반하였다. 트리에틸아민 (20 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄/메탄올 25:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz);

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

<325>

<326> J2: 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

<327> (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올 (9.5 g, 35.05 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 THF (200 mL) 및 이어서 건조 피리딘 (5.54 g, 70.1 mmol)을 첨가하였다. 에틸 클로로포르메이트 (15.21 g, 140.2 mmol)를 상기 온도가 40 °C를 초과하지 않도록 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고,

잔류물을 디클로로메탄 (200 mL) 및 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 메탄올로부터 결정화한 후 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz);

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

<328>

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

<329>

탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (2.5 g, 7.29 mmol), 디-*t*-부틸 이미노디카르복실레이트 (1.74 g, 8.02 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.33 g, 0.36 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.29 g, 1.09 mmol)을 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 탈산 소화된 THF (30 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 에틸 아세테이트/이소헥산 4:1)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<330>

¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 8.70(s,

1H), 6.20(m, 1H), 5.85(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.40(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) *m/e* 470 (MH⁺).

<331>

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

<332>

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 ZA의 제조에서 중간체)을 제조하는 데 이용된 절차와 유사한 절차를 이용하여 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<333>

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

3.85(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.55(s, 18H), MS (ES+) *m/e* 504 (MH⁺).

<334>

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

<335>

DCM (4 mL) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (0.550 g, 1.09 mmol)의 용액을 TFA (2 mL)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 생성물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

<336>

MS (ES+) *m/e* 304 (MH⁺).

<337>

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

<338>

THF (10 mL) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (0.304 g, 1.00 mmol)의 용액을 DIPEA (0.387 g, 3.00 mmol) 및 이어서 프로피오닐 클로라이드 (0.093 g, 1.00 mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트(Isolute, 상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<339>

MS (ES+) *m/e* 360 (MH⁺).

<340>

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

<341>

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

<342>

¹H nmr (MeOD, 400 MHz);

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

<343>

<344> 중간체 J의 최종 화합물을 또한 하기 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

<345>

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

<346>

(1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (13.0 g, 27.66 mmol)을 아르곤 분위기하 THF (250 ml)에 용해하였다. 디이소프로필아민 (4.28 g, 33.19 mmol) 및 이어서 2,2-디페닐 에틸아민 (6.0 g, 30.43 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (250 ml) 및 0.1 M HCl (250 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃,

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

<347>

<348>

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

<349>

THF (60 ml) 중 {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-2-에닐]-9H-퓨린-6-일)-(2,2-디페닐-에틸)-아민 (2.9 g, 4.6 mmol)의 용액을 4-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (1.1 g, 9.3 mmol) 및 사염화오스튬 (물 중 4% 용액) (6 ml)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 메탄올:디클로로메탄 (부피 기준 0:100)에서 점차 메탄올:디클로로메탄 (부피 기준 4:96)으로 변화하는 구배 시스템으로 용리하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<350>

LCMS (전기분무): *m/z* [MH⁺] 665.34

<351>

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

<352>

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (10.3 g, 15.50 mmol)을 디클로로메탄 (50 ml)에 용해하였다. TFA (25 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.90(s, 1H), 7.30-7.10(m,

10H), 4.65(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.50(m, 1H),
2.75(m, 1H), 2.15(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 465 (MH⁺).

<353>

<354>

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

<355>

(1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (9.50 g, 16.42 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (6.36 g, 49.27 mmol)을 건조 THF (150 ml)와 함께 플라스크에 두었다. 프로피오닐 클로라이드 (1.52 g, 16.42 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (250 ml) 및 물 (250 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 1,2-디클로로에탄으로부터 고체를 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

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

<356>

중간체 K

<357>

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

<358>

건조 THF (1 ml) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 히드록로라이드 (중간체 JJ3) (100 mg, 0.2 mmol)의 용액을 디이소프로필에틸아민 (0.17 ml, 1 mmol) 및 시클로부탄카르복실산 클로라이드 (0.023 ml, 0.2 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피 기준 0:100)에서 서서히 아세트니트릴 (0.1% TFA):물 (0.1% TFA) (부피비 100:0)로 변화하는 구배 시스템으로 용리하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (51 mg)을 수득하였다.

<359>

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

<360>

중간체 L

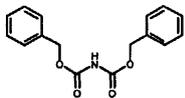
<361>

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

<362>

L1: 중간체 L1의 제조

<363>

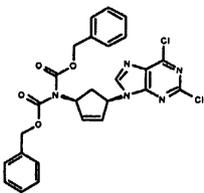


<364>

아르곤의 불활성 분위기하에 THF (100 ml) 중 벤질 카르바메이트 (4.0 g, 27 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액을 요오드화칼륨 (오일 중 35%w/w 분산액 3.2 g, 28 mmol)으로 10분에 걸쳐 나누어서 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 실온이 되게 한 후, 벤질 클로로포르메이트 (5.0 g, 29 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 물 (20 ml)로 쉐킷하였다. THF를 진공에서 제거하고, 생성된 혼합물을 EtOAc 및 2 M HCl 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 1:3 EtOAc/이소-헥산으로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 DCM/이소-헥산으로부터 재결정화하여 표제 생성물을 수득하였다.

<366>

L2: 중간체 L2의 제조

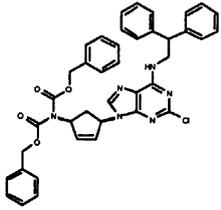


<367>

THF (20 ml) 중 탄산 (1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르 (중간체 J2) (2.0 g, 5.83 mmol), 중간체 L1 (2.2 g, 7.58 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (229 mg, 0.9 mmol)을 포함하는 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (238 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 MeOH/DCM (0 내지 1% MeOH의 구배)으로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<368>

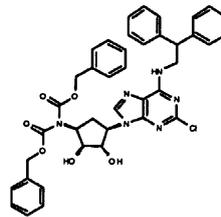
<369> L3: 중간체 L3의 제조



<370>

<371> (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 J4) 대신 중간체 L2를 사용하여 2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-2-에닐]-9H-퓨린-6-일-(2,2-디페닐-에틸)-아민 (중간체 JJ1)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<372> L4: 중간체 L4의 제조



<373>

<374> {2-클로로-9-[(1R,4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-2-에닐]-9H-퓨린-6-일-(2,2-디페닐-에틸)-아민 대신 중간체 L3을 사용하여 (1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 JJ2)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<375> L5: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-벤질옥시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르

<376> 아세트니트릴 (2 ml) 중 중간체 L4 (1.03 g, 1.4 mmol) 및 (3R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (1.03 g, 5.5 mmol)의 현탁액을 요오드화나트륨 (약 2 mg)으로 처리하고, 이어서 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로와 반응기 내에서 마이크로와 조사를 이용하여 160 °C에서 가열하였다. 1시간 후 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 DCM 및 0.2 M HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성 부분을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 중탄산나트륨 포화 용액, 물, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 수득하였다.

<377> MS (ES+) m/e 745 (MH⁺).

<378> L6: {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르복산 벤질 에스테르

<379> MeOH (3 ml) 중 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-벤질옥시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 L5) (1.24 g, 1.7 mmol)의 용액을 디옥산 (5 ml) 중 4 M HCl로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% HCl)로 정제를 수행하였다. 분획을 수집하고, MeCN을 진공에서 제거하였다. 남은 수성 부분을 중탄산나트륨 포화 용액으로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.

<380> MS (ES+) m/e 649 (MH⁺).

<381> 중간체 M

<382> N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드

<383> M1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-

9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 벤질 에스테르

- <384> DCM 중 (R)-피롤리딘-3-일-카르바산 벤질 에스테르 히드로클로라이드 (0.88 g, 3.45 mmol)의 용액을 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 유리-염기성화하여 (R)-피롤리딘-3-일-카르바산 벤질 에스테르 (0.487 g, 2.22 mmol)를 수득하였다. 상기 아민을 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 (중간체 J) (0.5 g, 0.96 mmol) 및 TEA (0.224 g, 2.22 mmol)에 첨가하고, 이어서 NMP (7 ml)에 용해하였다. 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 190 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 DCM 중 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <385> M2: {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 벤질 에스테르
- <386> 아세톤 (10 ml) 및 2,2-디메틸옥시프로판 (5 ml) 중 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 벤질 에스테르 (0.63 g, 0.89 mmol)의 용액을 톨루엔술폰산 (약 60 mg)으로 처리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수산화암모늄을 사용하여 염기성화하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조 생성물을 DCM 및 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH⁺ 745].
- <387> M3: N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일]-프로피온아미드
- <388> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (7.5 ml) 중 {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-디메틸-6-프로피오닐아미노-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 벤질 에스테르 (0.598 g, 0.79 mmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 수소 분위기하에 밤새 두었다. 혼합물을 여과하고, DCM 중 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH⁺ 611].
- <389> 중간체 N
- <390> (R)-[1,3']비피롤리디닐
- <391> N1: (R)-1'-벤질-[1,3']비피롤리디닐:
- <392> THF (200 ml) 중 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (19.11 ml, 0.147 mol) 및 6 M 황산 (37.2 ml)의 빙냉 용액을 10 °C 미만의 온도를 유지하면서 THF (150 ml) 중 (R)-(1)-벤질-3-아미노피롤리딘 (10 g, 0.057 mol) 및 6 M 황산 (37.2 ml), 및 수소화붕소나트륨 펠렛 (8.62 g, 0.227 mol)으로 동시에 적가 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 물 (10 ml)을 첨가하여 수산화나트륨 펠렛의 용해를 도왔다. 실온에서 12일 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 빙조 상에서 냉각하고, 물 (500 ml)을 첨가하였다. 용액을 수산화나트륨 펠렛을 첨가하여 염기성화하고 (pH <10), 이어서 진공에서 여과하였다. 여액을 디에틸 에테르 및 DCM으로 추출하고, 유기 부분을 합하고, 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물 디에틸 에테르에서 초음파처리하고, 진공에서 여과하였다. 여액을 진공에서 다시 감소시키고, 생성된 조 물질을 MeCN (8 ml)에 용해하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% MeCN - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <393> N2: (R)-[1,3']비피롤리디닐
- <394> 아르곤 분위기하 메탄올 (25 ml) 중 (R)-1'-벤질-[1,3']비피롤리디닐 (0.517 g, 2.24 mmol)의 용액을 탄소 상 수산화팔라듐 (0.1 g)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 두고, 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 셀라이트(celite, 상표명)를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 생성물을 어두운 오렌지색 오일로 수득하였다.
- <395> 중간체 O
- <396> (R)-N-피롤리딘-3-일-이소니코틴아미드
- <397> O1: (R)-3-[(피롤리딘-4-카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <398> THF (10 ml) 중 (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.0 g, 5.36 mmol) 및 TEA (1.5 ml,

11.0 mmol)의 냉각 (0 °C) 교반 용액을 피리딘-4 카르보닐 클로라이드 히드로클로라이드 (0.935 g, 5.25 mmol)로 1분에 걸쳐 적가 처리하였다. 5분 후 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 중탄산나트륨 포화 용액 및 이어서 염수로 2회 세척하였다. 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 EtOAc/이소-헥산으로부터의 재결정화로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. [MH+ 292].

- <399> 02: (R)-N-피롤리딘-3-일-이소니코틴아미드
- <400> MeOH (6 ml) 중 (R)-3-[(피리딘-4-카르보닐)-아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.38 g, 4.74 mmol)의 용액을 2 M HCl (5 ml)로 처리하고, 실온에서 밤새 방치하였다. 생성된 혼합물을 MeOH로 희석하고, 12 mL의 도웁스(Dowex) 수지 (50Wx2-200)에 첨가하였다. 30분 후 상기 수지를 중성이 될 때까지 물로 세척하고, 이어서 MeOH 및 2% 암모니아로 추가 세척 제거하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 결정성 고체로 수득하였다. [MH+ 192].
- <401> 중간체 P
- <402> 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산 (R)-피롤리딘-3-일아미드
- <403> TEA (0.42 ml, 3.0 mmol)를 THF (5 ml) 중 5-메틸 이속사졸-3-카르보닐 클로라이드 (0.44 g, 2.95 mmol)의 냉각 (-10 °C) 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물에 THF (2 ml) 중 (R)-3-아미노-1-N-피롤리딘 (0.5 g, 2.68 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 실온이 되게 하였다. 실온에서 밤새 방치한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (30 ml)로 희석하고, 물 (2 x 5 ml), 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 MeOH (5 ml)에 용해하고, 6 M HCl (1.15 ml)로 적가 처리하였다. 실온에서 4일 동안 방치한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, MeOH/EtOAc와 함께 공동 증발시켰다. 조질의 잔류물을 EtOAc로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다. [MH+ 196].
- <404> 중간체 Q
- <405> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <406> Q1: 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸 카르바모일)-메틸 에스테르
- <407> 건조 THF (10 ml) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 디히드로클로라이드 (중간체 JJ3) (250 mg, 0.46 mmol)의 현탁액을 TEA (0.188 g, 1.86 mmol) 및 이어서 아세톡시아세틸클로라이드 (0.064 g, 0.46 mmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 용매를 DCM 및 0.1 M HCl 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <408> Q2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <409> MeOH (10 ml) 중 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (0.2 g, 0.35 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 (0.098 g, 0.7 mmol)을 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 용매를 DCM 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <410> 중간체 R
- <411> 3-이소시아네이토-벤젠술폰아미드
- <412> 건조 디옥산 (25 ml) 중 3-아미노벤젠술폰아미드 (1 g, 5.8 mmol)의 격렬한 교반 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (1.72 g, 8.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 온도로 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 생성물을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.
- <413> 중간체 S
- <414> 4-이소시아네이토-벤젠술폰아미드

- <415> 3-아미노벤젠술폰아미드 대신 4-아미노벤젠술폰아미드를 사용하여 중간체 R과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <416> 중간체 T
- <417> {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르밤산 메틸 에스테르
- <418> 시클로부탄카르복실산 클로라이드 대신 메틸클로로포르메이트를 사용하여 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <419> 중간체 UA
- <420> (3-히드록시-벤질)-카르밤산 페닐 에스테르
- <421> 물/DCM (4 ml, 1:1)에 현탁한 3-히드록시벤질아민 (200 mg, 1.62 mmol) 및 탄산수소나트륨 (273 mg, 3.25 mmol)을 페닐 클로로포르메이트 (0.204 ml, 1.62 mmol)로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 보다 많은 DCM/물로 희석하고, 유기상을 분리하였다. 유기 부분을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 244).
- <422> 중간체 UB
- <423> 피리딘-3-일-카르밤산 페닐 에스테르
- <424> 페닐 클로로포르메이트 (0.733 ml, 5.84 mmol)를 피리딘/DCM (3 ml, 2:1)에 현탁하였다. 상기 용액을 0 °C에서 교반하고, DCM (1 ml)에 용해된 3-아미노피리딘 (500 mg, 5.31 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 두었다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 유기 부분을 0.1 M HCl로 세척하고, 이어서 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 215).
- <425> 중간체 UC-UE
- <426> 3-아미노피리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 중간체 UB와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <427> · (3-술포모일-페닐)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간체 UC)
- <428> · (4-술포모일-페닐)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간체 UD)
- <429> · 피리딘-2-일메틸-카르밤산 페닐 에스테르 (중간체 UE)
- <430> 를 제조하였다.
- <431> 중간체 VA
- <432> 3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-벤젠술폰아미드
- <433> VA1: 3-[3-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레이도]-벤젠술폰아미드
- <434> 메탄올 (100 mL) 중 (R)-N-벤질-3-아미노피롤리딘 (14.9 g, 0.084 mol)의 용액을 (3-술포모일-페닐)-카르밤산 페닐 에스테르 (25 g, 0.084 mol)의 현탁액에 첨가하였다. 생성된 열은 오렌지색 용액을 온화한 환류 온도 (드라이신(DrySyn) 80 °C)에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각한 후, 휘발성 성분을 감압하에 제거하였다. 오렌지색 시럽을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카; DCM/메탄올 10:1)로 정제하여 베이지색 포움 고체를 수득하였다.
- <435> VA2: 3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-벤젠술폰아미드
- <436> 에탄올 (250 mL) 중 3-[3-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-우레이도]-벤젠술폰아미드 (25 g, 0.067 mol)의 용액을 질소로 퍼징하고, 수산화팔라듐 (2.5 g, 20% w/w)을 첨가하였다. 현탁액을 수소로 퍼징하고, 수소 양압하에 24시간 동안 교반하였다. 셀라이트 (등록상표) (여과기 재료)를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 생성물을 무색 왁스 고체로 수득하였다.
- <437> 중간체 VB
- <438> 1-피리딘-3-일-3-(R)-피롤리딘-3-일-우레이아

- <439> VB1: 1-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아
- <440> 건조 THF (20 ml) 중 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (1.6 g)의 용액을 (R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아민 (1.9 g, 1.05 당량)으로 처리하고, 이어서 마이크로파 조사를 이용하여 110 °C에서 1000초 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 DCM, 및 이어서 EtOAc 및 EtOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오일로 수득하였다 (MH+ 297).
- <441> VB2: 1-피리딘-3-일-3-(R)-피롤리딘-3-일-우레아
- <442> 3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-벤젠술폰아미드 (단계 VA1)와 유사하게 1-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <443> 중간체 VC
- <444> 1-피리딘-3-일-3-(R)-피롤리딘-3-일-우레아
- <445> 중간체 VA와 유사하게 (4-술포모일-페닐)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 UD)로부터 상기 화합물을 제조하였다.
- <446> 중간체 VD
- <447> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-벤질-2-히드록시-에틸아미노)-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-2-히드록시-아세트아미드
- <448> 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 (실시에 7, 단계 1) 대신 (S)-2-아미노-3-페닐-프로판-1-올을 사용하여 (N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시에 7, 단계 3)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <449> 중간체 W
- <450> 프로피오닐-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <451> 문헌 [Ken-ichi Takana et al in Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125]에 기재된 절차를 이용하여 프로필-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <452> ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.25(br s, 1H), 2.75(q, 2H), 1.50(s, 9H), 1.15(t, 3H).
- <453> 중간체 X
- <454> 비스-(4-메톡시-페닐)-메타논 옥심
- <455> 4,4'-디메톡시벤조페논 (25 g, 103 mmol)을 에탄올 (150 ml) 및 피리딘 (30 ml)에 현탁하였다. 히드록실아민 히드록로라이드 (21.50 g, 310 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하였다. 3시간 후 TLC에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 ml) 및 물 (500 ml) 사이에 분배하였다. 유기층 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 에틸아세테이트/시클로헥산으로부터 결정화한 후 표제 화합물을 수득하였다.
- ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz);
- <456> 7.70(s, 1H), 7.40 (d of d, 4H), 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H).
- <457> 중간체 Y
- <458> C,C-비스-(4-메톡시-페닐)-메틸아민
- <459> 비스-(4-메톡시-페닐)-메타논 옥심 (20 g, 77.82 mmol)을 암모니아.880 (450 ml) 및 에탄올 (90 ml)에 현탁하였다. 암모늄 아세테이트 (3.00 g, 38.91 mmol)를 첨가하고, 이어서 아연 분진 (25.29 g, 389.10 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 서서히 50 °C로 가열하였다. 거품 발생이 멈추었을 때, 반응 혼합물을 환류하였다. 4시간 후 TLC에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 (250 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하고, 상들을 분리하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

- <460> ¹H nmr (CDCl₃, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10(s, 1H), 3.75(s, 6H).
- <461> 중간체 Z
- <462> 비페닐-2-일-카르바산 1-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-피페리딘-4-일 에스테르
- <463> Z1: {(R)-1-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-아세틸]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <464> THF (150 ml) 중 (R)-피롤리딘-3-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (1.5 g, 8.1 mmol)의 용액에 TEA (2.3 ml, 16.1 mmol)를 첨가한 후, 클로로아세틸 클로라이드 (0.67 ml, 8.5 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 TEA (2.3 ml, 16.1 mmol) 및 이어서 4-피페리디놀 (4.07 g, 40.3 mmol)로 처리하였다. 50 °C에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% MeOH - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. [MH⁺ 328.19].
- <465> Z2: ((R)-1-{2-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-피페리딘-1-일]-아세틸}-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <466> {(R)-1-[2-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-아세틸]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (중간체 Z1) (520 mg, 1.6 mmol) 및 2-비페닐이소시아네이트 (930 mg, 2.65 mmol)를 NMP (2 ml)에 용해하고, 70 °C로 밤새 가열하였다. 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% MeOH - 0.1% TFA)로 정제를 수행하였다. 생성물을 함유하는 분획을 진공에서 농축하여 아세트니트릴을 제거하고, 수성물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 처리하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 부분을 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다. [MH⁺ 523.24].
- <467> Z3: 비페닐-2-일-카르바산 1-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-피페리딘-4-일 에스테르
- <468> DCM (10 ml) 중 ((R)-1-{2-[4-(비페닐-2-일카르바모일옥시)-피페리딘-1-일]-아세틸}-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (중간체 Z2) (1.17 g, 2.24 mmol)의 용액을 TFA (5 ml)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하여 용액을 염기성화하고, 이어서 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 부분을 물 및 염수로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다. [MH⁺ 423.20].
- <469> 중간체 ZA
- <470> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <471> 비스-(4-메톡시-페닐)-메틸-(2-클로로-9H-퓨린-6-일)-아민
- <472> 2,6-디클로로퓨린 (9.50 g, 50.29 mmol)을 아르곤 분위기하에 THF (200 ml)에 용해하였다. 디이소프로필아민 (7.14 g, 55.32 mmol) 및 이어서 C,C-비스-(4-메톡시-페닐)-메틸아민 (중간체의 제조 참조) (12.22 g, 50.29 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 5일 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 용매 대신 MeOH (250 mL)를 사용하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.
- ¹H nmr
- (d₆-DMSO, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.90(d, 4H), 3.75(s, 6H), 3.15(m, 1H), MS (ES⁺) m/e 396 (MH⁺).
- <473>
- <474> (1S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-엔올
- <475> 비스-(4-메톡시-페닐)-메틸-(2-클로로-9H-퓨린-6-일)-아민 (13 g, 32.87 mmol)을 아르곤 분위기하에 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 탈산소화된 THF (100 ml) 및 건조 DMSO (2 ml)를 첨가하고, 현탁액을 빙조 상에서 냉각하였다. 이어서, 수소화나트륨 95% (0.79 g, 32.87 mmol)를 서서히 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로펜텐-1-올 (4.9 g, 34.5 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.36 g, 5.17 mmol)을 아르곤 분위기하에 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 탈산소화된 THF (50 ml)를 첨가하였다. 상기 용액을 주사기를 통해 음이온 용액에 첨가하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2 g,

1.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (50 ml)에 용해하고, 생성된 침전물을 여과하고, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H nmr (CDCl₃, 400

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

<476>

<477> 탄산 (1S, 4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐 에스테르 에틸 에스테르

<478>

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

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

<479>

<480> [비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-{2-클로로-9-[(1R, 4S)-4-(디-Boc-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-9H-퓨린-6-일}-아민

<481>

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

¹H

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

<482>

<483> (1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올

<484>

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

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

<485>

<486> (1S, 2R, 3S, 5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트

<487>

(1R, 2S, 3R, 5S)-3-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-퓨린-9-일)-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (600 mg, 0.84 mmol)을 디클로로메탄에 용해하였다 (4 ml). TFA (2 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물

을 실온에서 교반하였다. 18시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

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

<488>

<489> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로 아세테이트

<490> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 트리플루오로아세테이트 (실시에 1을 제조하기 위한 중간체) (20 mg, 39 μmol) 및 디이소프로필에틸아민 (25 mg, 190 μmol)을 건조 THF (1 ml)와 함께 플라스크에 두었다. 프로피오닐 클로라이드 (3.6 mg, 39 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였고, 이는 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제될 수 있었다.

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

<491>

<492> 중간체 ZB

<493> 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르

<494> DCM (10 ml) 중 피리딘 (2 ml)의 용액을 페닐클로로포르메이트 (1.83 g, 11.7 mmol)로 처리하였다. 이 용액에 DCM (8 ml) 중 3-아미노피리딘 (1.0 g, 10.6 mmol)을 첨가한 결과, 20 °C의 발열이 나타났다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 분리하였다. 상기 유기 부분을 물 및 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (MH⁺ 215.13).

<495> 중간체 ZC

<496> 피리딘-2-일메틸-카르바산 페닐 에스테르

<497> 3-아미노피리딘 대신 C-피리딘-2-일-메틸아민을 사용하여 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<498> 중간체 ZD

<499> (3-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르

<500> 3-아미노피리딘 대신 3-아미노메틸-페놀을 사용하여 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<501> 중간체 ZE

<502> (4-술포모일-페닐)-카르바산 페닐 에스테르

<503> 3-아미노피리딘 대신 4-아미노-벤젠술포아미드를 사용하여 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<504> 중간체 ZF

<505> (3-술포모일-페닐)-카르바산 페닐 에스테르

<506> 3-아미노피리딘 대신 3-아미노-벤젠술포아미드를 사용하여 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<507> 중간체 ZG

<508> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시

-시클로펜틸}-3-히드록시-프로피온아미드

- <509> ZG1: 3-tert-부톡시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드
- <510> (R)-2-벤질옥시-프로피온산 대신 3-tert-부톡시프로피온산을 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시에 181, 단계 1)에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.
- <511> ZG2: 3-tert-부톡시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드
- <512> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 대신 3-tert-부톡시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (중간체 ZG1)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (중간체 J7)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <513> ZG3: {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3-tert-부톡시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <514> (R)-2-벤질옥시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시에 181, 단계 2) 대신 3-tert-부톡시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (중간체 ZG2)를 사용하여 {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시에 181, 단계 3)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <515> ZG4: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <516> {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시에 181, 단계 3) 대신 {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3-tert-부톡시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (중간체 ZG3)를 사용하여 (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시에 181, 단계 4)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <517> 중간체 ZH
- <518> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드
- <519> 2,2-디페닐-에틸아민 대신 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 (문헌 [Schelkun, R.M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(16), pp 2447-2452]에 기재된 바와 같이 제조됨)을 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <520> 중간체 ZI
- <521> 2-아미노-1,1-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올
- <522> DCM (100 mL)에서 4,4'-디클로로벤조페논 (5 g, 20 mmol) 및 아연 요오드화물 (480 mg, 1.49 mmol)을 합하여 표제 화합물을 제조하였다. 트리메틸실릴 시아나이드 (2.17 g, 21.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 후, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 건조 THF (40 mL)에 다시 용해하고, THF (40 mL) 중 1.0 M 보란을 첨가하고, 반응물을 환류하에 24시간 동안 교반하였다. 냉각한 후 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 잔류물을 메탄올 (100 mL)에 용해하였다. 진한 염산을 첨가하고, 반응물을 2시간 더 환류한 후, 휘발성 성분을 감압하에 한번 더 제거하여 표제 화합물을 히드로클로라이드로 수득하였다.

- <523> 중간체 ZJ
- <524> 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸-카르바모일]-메틸 에스테르
- <525> 프로피오닐 클로라이드 대신 아세톡시아세틸클로라이드를 사용하여 중간체 J5로부터 중간체 J6과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <526> 중간체 ZK
- <527> 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르
- <528> 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸-카르바모일]-메틸 에스테르 (중간체 ZJ; 1 당량) 및 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 (1.1 당량; 문헌 [Schelkun, R.M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(16), pp 2447-2452]에 기재된 바와 같이 제조)을 건조 THF에서 합하고, DIPEA (1.2 당량)로 처리하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (x2) 및 염수로 연속적으로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <529> 중간체 ZL
- <530> 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르
- <531> 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 대신 2-아미노-1,1-비스-(4-클로로-페닐)-에탄올 (중간체 ZI)을 사용하여 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 ZK)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <532> 중간체 ZM
- <533> 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르
- <534> 트리에틸아민 (1.1 당량)을 갖는 디클로로메탄에서 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸-카르바모일]-메틸 에스테르 (1 당량)과 (S)-2-아미노-3-페닐-프로판-1-올 (1 당량)을 합하고, 밤새 교반하여 표제 화합물을 제조하였다. 상기 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 0.1 M 염산, 물 및 염수로 연속적으로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <535> 중간체 ZN
- <536> 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[(S)-1-히드록시메틸-2-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르
- <537> (S)-2-아미노-3-페닐-프로판-1-올 대신 4-((S)-2-아미노-3-히드록시-프로필)-페놀을 사용하여 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 ZM)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <538> 중간체 ZO
- <539> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <540> Z01: 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-((R)-3-tert-부톡시 카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르
- <541> 아세트니트릴 중 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 ZL; 1 당량) 및 (3R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (4 당량)의 현탁액을 촉매량의 요오드화나트륨으로 처리하고, 이어서 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 160 °C에서 가열하였다. 1시간 후 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

- <542> Z02: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <543> MeOH (약 0.5 M) 중 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-((R)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Z01)의 용액을 디옥산 중 동량의 4 M HCl로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <544> 중간체 ZP
- <545> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <546> ZP1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <547> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시에 168, 단계 1) 대신 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-2-히드라지노-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시에 168, 단계 2)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <548> ZP2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <549> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP1) 및 나트륨 니트로말론알데히드 (문헌 [Fanta P.E. Org. Syntheses, Coll. Vol. 4 (1963), pp 844-845]에 기재된 바와 같이 제조)의 반응으로 1-[6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시에 168, 단계 3)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <550> ZP3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <551> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP2)를 메탄올 (약 1.0 M)에 용해하고, 활성탄과 염화제2철의 2:1 (중량비) 혼합물 및 과량의 히드라진 일수화물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 65 °C에서 4시간 동안 교반하여 표제 화합물을 제조하였다. 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <552> 중간체 ZQ
- <553> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <554> 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 ZK)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <555> 중간체 ZR
- <556> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <557> 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바

모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <558> 중간체 ZS
- <559> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- <560> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-((비스-(4-메톡시-페닐)-메틸)-아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 168, 단계 2) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP1)를 사용하여 1-[6-((비스-(4-메톡시-페닐)-메틸)-아미노)-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 168, 단계 3)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <561> 중간체 ZT
- <562> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <563> 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 ZM)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <564> 중간체 ZU
- <565> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <566> ZU1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-니트로-이미다졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <567> 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1)를 N-메틸-2-피롤리디논, 및 이어서 탄산칼륨 (5 당량) 및 4-니트로-1H-이미다졸 (10 당량)에 용해하여 표제 화합물을 제조하였다. 혼합물을 마이크로파 조사에 의해 150 °C로 2시간 동안 가열하고, 이어서 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (x2) 및 염수로 연속적으로 세척한 후 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <568> ZU2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <569> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-니트로-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP2) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-니트로-이미다졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU1)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP3)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <570> 중간체 ZV
- <571> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <572> 단계 ZU1에서 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 ZK)를 사

용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<573> 중간체 ZW

<574> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드

<575> 단계 ZU1에서 4-니트로-1H-이미다졸 대신 3-니트로-1H-[1,2,4]트리아졸을 사용하여 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 Q1)로부터 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<576> 중간체 ZX

<577> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드

<578> 단계 ZU1에서 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 4-니트로-1H-이미다졸 대신 아세트산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일)-메틸 에스테르 (중간체 ZK)를, 4-니트로-1H-이미다졸 대신 3-니트로-1H-[1,2,4]트리아졸을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<579> 중간체 ZY

<580> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<581> 표제 화합물을 WO 9602553에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<582> **특정 실시예의 제조**

<583> 실시예 1

<584> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

<585> 단계 1: 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드

<586> 프로피오닐 클로라이드 대신 벤질옥시-아세틸 클로라이드를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<587> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

<588> NMP:MeCN (1:1 혼합물 1 mL) 중 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 (80 mg, 0.13 mmol)의 용액을 요오드화나트륨 (6 mg, 0.04 mmol) 및 이어서 (3R)-3-아미노피롤리딘 (34 mg, 0.4 mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 오퍼마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 200 °C에서 가열하였다. 30분 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트오니트릴 - 0.1% TFA)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

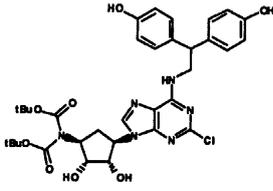
<589> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

<590> 아르곤 분위기하 에탄올 (2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (0.022 g,

0.03 mmol)의 용액을 탄소 상 수산화팔라듐 (0.05 g, 20%w/w 탄소)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 두고, 실온에서 30시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 573.4).

- <591> 실시예 2
- <592> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <593> NMP (2 ml) 및 MeOH (10 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1) (1.1 g, 2 mmol)의 교반 용액에 페닐 클로로포르메이트 (0.47 g, 3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 3-히드록시벤질아민 (0.55 g, 4.45 mmol)으로 처리하고, 80 °C에서 2시간 더 교반하였다. 생성물을 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 722.31).
- <594> 실시예 3
- <595> ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르
- <596> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 대신 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 (중간체 L)를 사용하여 실시예 2와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 783.3).
- <597> 실시예 4
- <598> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드
- <599> NMP (1 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1) (0.5 g, 0.87 mmol) 및 피리딘-3-일-카르복산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) (0.198 g, 0.87 mmol)를 포함하는 용액을 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% HCl)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 707.65).
- <600> 실시예 5
- <601> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드
- <602> 피리딘-3-일-카르복산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (3-술파모일-페닐)-카르복산 페닐 에스테르 (EP 365484)를 사용하여 실시예 4와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 707.65).
- <603> 실시예 6
- <604> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드
- <605> 피리딘-3-일-카르복산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (4-술파모일-페닐)-카르복산 페닐 에스테르 (JP 2002283758)를 사용하여 실시예 4와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 771.60).
- <606> 실시예 7
- <607> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드

<608> 단계 1:



<609>

<610> 건조 THF (20 ml) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-(디-Boc-아미노)-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 J4) (3.00 g, 5.95 mmol) 및 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 (문헌 [R.M.Schelkun et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452]의 제법에 따라 제조) (1.5 g, 6.54 mmol)을 포함하는 반응 혼합물을 DIPEA (1.2 ml, 7.14 mmol)로 처리하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM 및 2 M HCl 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

<611> 단계 2: (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-시클로펜탄-1,2-디올

<612> 메탄올 (7 ml) 중 실시예 7, 단계 1 (3.45 g, 5.80 mmol)의 용액을 디옥산 (3 ml) 중 4 M HCl로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 중탄산나트륨 포화 용액 및 DCM 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

<613> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트

<614> DMF (5 ml) 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-시클로펜탄-1,2-디올 (1.03 g, 1.93 mmol) 및 탄산칼륨 (1.34 g, 9.65 mmol)을 포함하는 혼합물을 아세트시아세틸 클로라이드 (0.499 g, 4.63 mmol) 및 TEA (0.78 g, 7.72 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 메탄올 및 5 M KOH에 용해하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 용해되지 않은 탄산칼륨을 제거하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세토니트릴:물:TFA (0.1%) (5 내지 100% 아세토니트릴 구배)로 용리하는 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 555.42).

<615> 단계 4: ((R)-1-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로펜틸]-9H-퓨린-2-일}-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 히드로클로라이드

<616> 아세토니트릴 (0.5 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (475 mg, 0.71 mmol), (R)-피롤리딘-3-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.529 g, 2.84 mmol) 및 요오드화나트륨 (106 mg, 0.71 mmol)을 포함하는 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 오퍼타미저 마이크로와 반응기에서 마이크로와 조사를 이용하여 160 °C에서 가열하였다. 30분 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% HCl)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<617> 단계 5: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드

<618> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-시클로펜탄-1,2-디올 (단계 2)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<619> 단계 6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드

<620> MeOH (0.5 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드 (15 mg, 0.02 mmol) 및 (3-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 (문헌 [McDonnell M.E. et al Bioorganic and Medicinal Chemical Letters 14 (2004) 531-534]의 방법에 따라 제조) (6 mg, 0.026 mmol)를 포함하는 용액을 TEA (33 μ

1, 0.23 mmol)로 처리하고, 이어서 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. 조 생성물을 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (10 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 803.46).

- <621> 실시예 8-10
- <622> (2-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 대신 각각 (2-술포모일-벤질)-카르바산 페닐 에스테르, (3-술포모일-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 및 피리딘-2-일메틸-카르바산 페닐 에스테르를 사용하여 실시예 6과 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <623> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(3-술포모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 803.46) (실시예 8),
- <624> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(4-술포모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 803.45) (실시예 9) 및
- <625> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 739.36) (실시예 10)
- <626> 를 제조하였다. 상기 카르바산 페닐 에스테르는 문헌 [McDonnell M.E. et al. Bioorganic and Medicinal Chemical Letters 14 (2004) 531-534]의 방법에 따라 제조되었다.
- <627> 실시예 11
- <628> ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <629> 단계 1:
((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 벤질 에스테르
- <630> NMP/THF (1:2 혼합물 3 mL) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르바산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.2 g, 0.31 mmol)의 용액을 TEA (0.05 g, 0.46 mmol) 및 이어서 클로로포름산 페닐 에스테르 (0.053 g, 0.34 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 2-아미노 메틸피리딘 (0.076 g, 0.62 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 50 °C로 가열하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세트니트릴에서 생성물을 수득하고, 후속적으로 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, DCM으로 추출하였다 (3회). 합한 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 783.3).
- <631> 단계 2: 1-[(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-2-일메틸-우레아
- <632> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (9 ml) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 벤질 에스테르 (0.13 g, 166 μmol)의 용액을 팔라듐 (목탄상 10%) (44 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 두고, 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 649.89).
- <633> 단계 3:
((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <634> THF (1 ml) 중 1-[(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-2-일메틸-우레아 (17 mg, 26 μmol)의 용액을 TEA (5 mg, 50 μmol) 및 이어서 메틸 클로로포르메이트 (2.7 mg, 29 μmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고,

조질의 혼합물을 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 707.49).

- <635> 실시예 12
- <636> [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <637> 단계 1: 9-[(1R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <638> 디-t-부틸 이미노디카르복실레이트 대신 프로피오닐-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 디-Boc-[(1S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜트-2-에닐]-아민 (중간체 J3)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <639> 단계 2: 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <640> t-부탄올 (40 ml) 및 물 (40 ml) 중 9-[(1R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-시클로펜트-2-에닐]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (6.6 g, 10.82 mmol), 메탄술폰아미드 (1.03 g, 10.82 mmol) 및 AD-혼합-α (16.23 g)를 포함하는 교반 현탁액에 사염화오스륨 (물 중 4% 용액 3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 36시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하였다. 표제 생성물을 메탄올로부터 침전시켰다. 모액을 DCM:메탄올 (25:1)로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피하여 추가 생성물을 수득하였다.
- <641> 단계 3: {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸카르바모일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <642> 에틸렌디아민 (5 ml, 75 mmol) 중 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(tert-부톡시카르보닐-프로피오닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (3.00 g, 4.66 mmol)를 포함하는 용액을 90 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 에틸렌디아민을 진공에서 제거하고, 물 (100%) 및 이어서 MeOH (100%)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <643> 단계 4: [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <644> IPA (10 ml) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸카르바모일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.5 g, 4.05 mmol)의 현탁액에 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 C) (DCM 중 10 mg/ml 용액 151 mL, 5.56 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 DCM/MeOH (25:1에서 15:1로 증가)로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 고체를 DCM에 용해하고, 상기 용액을 물로 세척하고, 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축함으로써 추가 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 820.7).
- <645> 실시예 13
- <646> [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르밤산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <647> 단계 1: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 디히드로클로라이드
- <648> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피오나미드 디히드로클로라이드 대신 (1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 12)를 사용하여 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(6-[2,2-비스-

(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-시클로펜탄-1,2-디올 (실시예 7, 단계 2)과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <649> 단계 2: [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르바산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <650> THF (2 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 디히드로클로라이드 (20 mg, 25 μmol), TEA (12.7 mg, 125 μmol)를 포함하는 혼합물을 메틸 클로로포르메이트 (6.0 mg, 63 μmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 778.6).
- <651> 실시예 14
- <652> 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <653> 단계 1: 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <654> 메틸 클로로포르메이트 대신 아세트시아세틸 클로라이드를 사용하여 실시예 13과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <655> 단계 2: 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <656> 메탄올 (1 ml) 중 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (0.015 g, 16 μmol)의 용액을 탄산칼륨 (0.01 g, 10 μmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 778.6).
- <657> 실시예 15
- <658> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <659> 건조 DMSO (0.2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 Q) (60 mg, 0.11 mmol) 및 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (중간체 B) (91 mg, 0.46 mmol)를 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 아세토니트릴:물:TFA (0.1%) (20 내지 70% 아세토니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하고, 이를 중탄산나트륨 포화 용액으로 처리하고, 다시 C-18 역상 컬럼을 통과시켰다. 상기 컬럼을 먼저 물로 및 이어서 MeOH (1% 암모니아와 함께)로 세척하여 생성물을 용리하고, 이를 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 685.2).
- <660> 실시예 16
- <661> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <662> 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (중간체 B) 대신 1-(R)-피롤리딘-3-일-3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레아 디히드로클로라이드 (중간체 A)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드

노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (실시에 15)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 388.8).

<663> 실시예 17

<664> 4-[(R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-피롤리딘-1-카르보닐]-벤조산 트리플루오로아세테이트

<665> 단계 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<666> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (중간체 B)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시에 1, 단계 2)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<667> 단계 2: 4-[(R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-피롤리딘-1-카르보닐]-벤조산 트리플루오로아세테이트

<668> NMP (0.2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (단계 1) (0.02 g, 29 μmol), DIPEA (0.0075 g, 58 μmol)의 용액을 NMP (0.1 ml) 중 테레프탈로일 클로라이드 (0.006 g, 14.5 μmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구매)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 831.6).

<669> 실시예 18

<670> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일-니코틴아미드 트리플루오로아세테이트

<671> 단계 1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

<672> DMSO (8 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J) (2.5 g, 4.80 mmol) 및 (3R)-(+)-(3-Boc-아미노)피롤리딘 (2.5 g, 13.6 mmol)을 포함하는 반응 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% MeOH - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

<673> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드

<674> {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (3.22 g, 4.80 mmol)를 MeOH (60 ml, 75 mmol) 중 1.25 M HCl에 용해하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 최소 부피의 EtOH/탄산나트륨 포화 용액에 용해하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% MeOH)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

<675> 단계 3: N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일-니코틴아미드 트리플루오로아세테이트

<676> THF (1 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (22.8 mg, 0.04 mmol)의 용액을 TEA (7.3 mg, 0.072 mmol)로 처리하고, 이어서 6-모르폴리노니코티노일 클로라이드 (8.2 mg, 0.036 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 진탕하고, 이어서 실온에서 밤새 방치하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100

% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 761.4).

- <677> 실시예 19
- <678> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <679> DMSO (300 μl) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (0.12 mg, 230 μmol) 및 탄산수소나트륨 (27 mg, 253 μmol)의 현탁액을 페닐 클로로카르보네이트 (36 mg, 230 μmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 2-피롤릴아민 (4.1 mg, 38 μmol)에 첨가하고, 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 705.4).
- <680> 실시예 20
- <681> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-4-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <682> 단계 1: 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드
- <683> 건조 DCM (6 ml) 중 N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일]-프로피온아미드 (중간체 M) (0.24 g, 394 μmol) 및 CDI (0.275 g, 1.7 mmol)를 포함하는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100% DCM에서 DCM 중 5% MeOH로 변화시켜 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. 상기 오일은 이미다졸-우레아 중간체와 함께 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합한 가변량의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸로 이루어져 있었다.
- <684> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-4-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <685> 피리딜메틸아민 (4.3 mg, 40 μmol)을 DCM (1 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 (25 mg, 40 μmol)의 용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 TFA (0.5 ml) 및 물 (0.5 ml)로 처리하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 조 물질을 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정(mass directed) 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 705.4).
- <686> 실시예 21
- <687> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <688> 4-피리딜메틸아민 대신 3-히드록시벤질아민을 사용하여 실시예 20과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 720.4).
- <689> 실시예 22
- <690> N-((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-6-모르폴린-4-일-니코틴아미드 히드로클로라이드
- <691> 단계 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <692> 건조 THF (40 ml) 중 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복실 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) (2.00 g, 4.35 mmol) 및 4,4'-(2-아미노에틸리덴)비스-페놀 (문헌 [R.M.Schelkun et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452]의 절차에 의해 제조) (1.19 g, 5.20 mmol)을 포함하는 반응 혼합물을 DIPEA (0.67 g, 5.20 mmol)로 처리하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매

를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 20-70% 아세트니트릴 - 0.1 % HCl)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

- <693> 단계 2: 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <694> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-시클로펜탄-1,2-디올 (실시예 7, 단계 2)과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <695> 단계 3: {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <696> ((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 히드로클로라이드 (실시예 7, 단계 4)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <697> 단계 4: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <698> DCM (5 ml) 및 TFA (2.5 ml) 중 {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (0.4 g, 0.57 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <699> 단계 5: N-((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-6-모르폴린-4-일-니코틴아미드 히드로클로라이드
- <700> 건조 THF 중
N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (20 mg, 33 μmol)의 현탁액을 NMP (0.5 ml), 및 이어서 TEA (13.4 mg, 0.13 mmol) 및 6-모르폴리노니코티노일 클로라이드 (8.3 mg, 37 μmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 793.4).
- <701> 실시예 23
- <702> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <703> 단계 1: {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 페닐 에스테르
- <704> NMP (1 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 4) (50 mg, 83 μmol) 및 탄산칼륨 (46 mg, 332 μmol)을 포함하는 혼합물을 페닐클로로포르메이트로 처리하고, 실온에서 90분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.
- <705> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <706> NMP (0.5 ml) 중 {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 페닐 에스테르 (12 mg, 16 μmol) 및 2-(아미노메틸)피리딘 (5.4 mg, 50 μmol)을 포함하는 혼합물을 2시간 동안 100 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 737.5).
- <707> 실시예 24
- <708> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-

피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 히드로클로라이드

- <709> 2-(아미노메틸)피리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드 (실시예 23)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 752.5).
- <710> 실시예 25
- <711> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <712> 건조 THF (10 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (0.2 g, 0.28 mmol)의 용액을 TEA (113 mg, 1.12 mmol) 및 이어서 3-이소시아네이트-피리딘 (38 mg, 0.31 mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 10-50% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 상기 생성물을 MeOH에 용해하고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 처리함으로써 추가 정제하였다. 혼합물을 0.5% 암모니아 880:물 (100 ml), 이어서 물 (400 ml) 및 최종적으로 MeOH로 용리하는 미리 세척된 (MeOH 400 ml 및 이어서 물 400 ml) 컬럼을 통과시켜 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 693.4).
- <713> 실시예 26
- <714> ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 메틸 에스테르 히드로클로라이드
- <715> 단계 1: ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <716> THF (2 ml) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.1 g, 0.15 mmol), 피리딘-3-이소시아네이트 (0.02 g, 0.17 mmol) 및 TEA (0.017 g, 0.17 mmol)를 포함하는 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% TFA)로 정제를 수행하였다. 분획들을 수집하고, MeCN을 진공에서 제거하였다. 남은 수성 부분을 중탄산나트륨 포화 용액으로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.
- <717> **MS (ES+) m/e 769 (MH⁺).**
- <718> 단계 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아
- <719> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (1 ml) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트 (단계 1) (35 mg, 46 μmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 수소 양압하에 밤새 둔 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 촉매를 에탄올로 세척하였다. 유기 부분을 합하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <720> **MS (ES+) m/e 635 (MH⁺).**
- <721> 단계 3: ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 메틸 에스테르 히드로클로라이드
- <722> 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-우레아 대신 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아를 사용하여 실시예 11과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 693.5).
- <723> 실시예 27

- <724> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <725> THF (1 ml) 및 DMF (1 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (20 mg, 0.035 mmol) 및 3-이소시아네이트-벤젠술폰아미드 (중간체 S) (17.7 mg, 0.095 mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% HCl)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 769.5).
- <726> 실시예 28
- <727> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <728> 적절한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 27과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 769.5).
- <729> 실시예 29
- <730> 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-우레아
- <731> 단계 1: ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-카르복산 벤질 에스테르
- <732> NMP/THF (1:2 혼합물 3 mL) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실}-카르복산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.2 g, 0.31 mmol)의 용액을 TEA (0.05 g, 0.46 mmol) 및 이어서 클로로포름산 페닐 에스테르 (0.053 g, 0.34 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 2-아미노 메틸피리딘 (0.076 g, 0.62 mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 밤새 50 °C로 가열하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구매)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세트니트릴 중 생성물을 수득하고, 후속적으로 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, DCM으로 추출하였다 (3회). 합한 유기 부분을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 783.3).
- <733> 단계 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-우레아
- <734> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (9 ml) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-카르복산 벤질 에스테르 (0.13 g, 166 μmol)의 용액을 팔라듐 (목탄상 10%) (44 mg)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 두고, 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 649.89).
- <735> 실시예 30-32
- <736> 메틸 클로로포르메이트 대신 적절한 산 클로라이드를 사용하여 실시예 11과 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <737> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 691.5) (실시예 30),
- <738> 시클로프로판카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 717.5) (실시예 31) 및
- <739> 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 731.5) (실시예 32)

- <740> 를 제조하였다.
- <741> 실시예 33
- <742> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(N'-시아노-N''-피롤리딘-3-일메틸-구아니디노)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <743> 단계 1: (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-시아노-2-페닐-이소우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜탄카르복실산 에틸아미드
- <744> 건조 DCM (2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (50 mg) 및 디페닐 시아노카르보디이미데이트 (21 mg)의 용액을 TEA (13 μl)로 처리하고, 이어서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (Na₂SO₂), 진공에서 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 715).
- <745> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(N'-시아노-N''-피롤리딘-3-일메틸-구아니디노)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <746> 무수 에탄올 (1 ml) 중 (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-시아노-2-페닐-이소우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜탄카르복실산 에틸아미드 (80 mg, 0.11 mmol) 및 2-(아미노메틸)피롤리딘 (35 μl, 0.33 mmol)을 포함하는 혼합물 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 유틸라이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 100 °C에서 2500초 및 이어서 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 정제용 HPLC로 정제를 수행하였다. 분획들을 합하고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 처리하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 유기 부분을 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 729).
- <747> 실시예 34
- <748> ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 메틸 에스테르
- <749> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J) 대신 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 메틸 에스테르 (중간체 T)를 및 (3R)-(+)-(3-Boc-아미노)피롤리딘 대신 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (중간체 B)를 사용하여 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (실시예 18, 단계 1)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 685.2).
- <750> 실시예 35
- <751> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-페닐-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <752> 3-이소시아네이트-벤젠술폰아미드 (중간체 S) 대신 페닐 이소시아네이트를 사용하여 실시예 27과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 690.9).
- <753> 실시예 36
- <754> 4-[(R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-피롤리딘-1-카르보닐]-벤조산 메틸 에스테르
- <755> 테레프탈로일 클로라이드 대신 메틸-4-클로로카르보닐 벤조에이트를 사용하여 실시예 17과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다. 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (20 내지 100% 아세트니트릴 구매)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 845.58).
- <756> 실시예 37
- <757> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피롤리딘-3-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린

-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

- <758> DMSO (300 μl) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (20 mg, 38 μmol) 및 탄산수소나트륨 (4.5 mg, 42 μmol)의 현탁액을 페닐 클로로포르메이트 (36 mg, 230 μmol)로 처리하고, 이어서 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 3-피콜릴아민 (4.1 mg, 38 μmol)에 첨가하고, 80 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 아세트니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 705.4).
- <759> 실시예 38
- <760> ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <761> THF (2 ml) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르복산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.1 g, 0.15 mmol), 피리딘-3-이소시아네이트 (0.02 g, 0.17 mmol) 및 TEA (0.017 g, 0.17 mmol)를 포함하는 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제를 수행하였다. 분획들을 수집하고, MeCN을 진공에서 제거하였다. 남은 수성 부분을 중탄산나트륨 포화 용액으로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 769.5).
- <762> 실시예 39
- <763> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <764> 단계 1: 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드
- <765> 건조 DCM (6 ml) 중 N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드 (중간체 M) (0.24 g, 394 μmol) 및 CDI (0.275 g, 1.7 mmol)를 포함하는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100% DCM에서 DCM 중 5% MeOH로 변화시켜 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. 상기 오일은 이미다졸-우레아 중간체와 함께 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합한 가변량의 상응하는 이소시아네이트 및 이미다졸로 이루어져 있었다.
- <766> 단계 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <767> 3-아미노페놀 (4.3 mg, 40 μmol)을 DCM (1 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 (25 mg, 40 μmol)의 용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 TFA (0.5 ml) 및 물 (0.5 ml)로 처리하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 조 물질을 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 706.4).
- <768> 실시예 40
- <769> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(4-아세틸아미노-벤젠술포닐아미노)-피롤리딘-1-일]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <770> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (23 mg, 40 μmol)를 NMP (0.5 ml) 중 4-아세트아미도벤젠술포닐 클로라이드 (9.5 mg, 0.039 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 정제용 LCMS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 768.50).
- <771> 실시예 41

- <772> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일아미노)-피롤리딘-1-일)]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <773> 무수 에탄올 (2 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (30 mg, 0.053 mmol) 및 4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-티올 히드로요오드화물 (24 mg, 0.106 mmol)을 포함하는 혼합물을 DMAP (촉매량) 및 TEA (29 μ l, 0.212 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 150 °C에서 4000초 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (물 중 30-95% 아세트니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 639.63).
- <774> 실시예 42
- <775> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(N'-[1-시클로헥실-메틸리덴]-히드라지노)]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <776> 단계 1:
N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <777> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J) (1.0 g, 1.91 mmol) 및 히드라진 일수화물 (12 ml)을 72시간 동안 교반하고, 이어서 이소프로필 알코올 (10 ml)을 첨가하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물 (10 ml)에 용해하고, 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 미세 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 생성물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트니트릴) (MH+ 517).
- <778> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(N'-[1-시클로헥실-메틸리덴]-히드라지노)]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <779> 건조 메탄올 (5 ml) 중 N-([4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (단계 1) (0.1 g, 0.19 mmol)의 용액에 시클로헥산 카르복시알데히드 (0.026 g, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트니트릴): (MH+ 611.45).
- <780> 실시예 43
- <781> 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로필아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-3-일-우레아 히드로클로라이드
- <782> DCE (1 ml) 중 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-3-일-우레아 (실시예 26, 단계 2) (17 mg, 26 mmol)의 용액을 프로판알데히드 (1.5 mg, 26 mmol)로 처리하고, 아르곤 분위기하에 두었다. 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 (10 mg, 51 μ mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 2 M NaOH (5 방울)로 켄칭하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴:물:HCl (0.1%) (20 내지 100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 677.14).
- <783> 실시예 44
- <784> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-(N'-[1-시클로헥실메틸리덴]히드라지노)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시시클로펜틸]프로피온아미드
- <785> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (중간체 ZA)를 사용하여 실시예 42와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 431.33).
- <786> 실시예 45
- <787> (R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노-

노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-우레이도)-피롤리딘-1-카르복실산 피리딘-3-일아미드 히드로클로라이드

- <788> {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복실산 페닐 에스테르 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시에 17, 단계 1)를 및 (아미노메틸)피리딘 대신 피리딘-3-일-카르복실산 페닐 에스테르 (중간체 ZB)를 사용하여 실시에 23과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 803.8).
- <789> 실시에 46-47
- <790> 메틸 클로로포르메이트 대신 각각 디메틸카르바밀 클로라이드 또는 아세톡시아세틸 클로라이드를 사용하여 실시에 13과 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <791> 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3,3-디메틸-우레이도)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 791.6) (실시에 46) 및
- <792> 아세트산 [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸카르바모일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸카르바모일]-메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (실시에 47)
- <793> 를 제조하였다.
- <794> 실시에 48
- <795> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드
- <796> 단계 1: 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <797> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (국제 특허 출원 WO 2001/94368에 기재된 절차를 이용하여 제조) (35 g, 85.3 mmol)를 아르곤 분위기하 플라스크에 두었다. 건조 CHCl₃ (300 ml) 및 N,0-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (61 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 임의의 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 생성된 오일에 MeOH (300 ml)를 첨가하였다. 생성된 백색 고체를 여과하고, MeOH (2 x 200 ml)로 세척하고, 이어서 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz).
- <798> 단계 2: 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-히드록시-시클로헥텐-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <799> 아르곤 분위기하 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5 g 13.4 mmol)에 건조 탈산소화된 테트라히드로푸란 (100 ml) 및 건조 디메틸 술폰 (2 ml)를 첨가하였다. 이어서, 수소화나트륨 95% (0.32 g, 13.4 mmol)를 첨가하고, 용액을 40 °C에서 교반하였다. 개별적으로 (1S,4R)-시스 4-아세톡시-2-시클로헥텐-1-올 (1.89 g, 13.4 mmol), 트리페닐포스핀 (0.53 g, 2.0 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (0.69 g, 0.67 mmol)에 건조 탈산소화된 테트라히드로푸란 (20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 주사기를 통해 음이온 용액에 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 80 °C에서 교반하였다. 2시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올을 첨가하고, 고체를 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 디클로로메탄/헥산으로부터 침전시켜 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.50(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.55(m, 1H), 4.10(m 2H), 3.90(s, 2H), 3.80(s, 1H), 2.9(m, 1H), 1.75(m, 1H).

- <800>
- <801> 단계 3: 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-에톡시카르보닐옥시-시클로헥텐-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르
- <802> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-히드록시-시클로헥텐-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.80 g, 6.14 mmol)를 아르곤 분위기하 오븐-건조된 플라스크에 두었다. 건조 테트라히드로푸란 (30 ml) 및

이어서 건조 피리딘 (0.97 g, 12.3 mmol)을 첨가하였다. 에틸 클로로포르메이트 (2.66 g, 24.6 mmol)를 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 (200 ml) 및 1 M HCl (2 x 200 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 물 (2 x 100 ml) 및 염수 (2 x 100 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 디클로로메탄 중 4% MeOH)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<803> MS (ES+) m/e 528.3 (MH⁺).

<804> 단계 4: 9-((1R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로펜트-2-에닐)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르

<805> 6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9-((1R,4S)-4-에톡시카르보닐옥시-시클로펜트-2-에닐)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.2 g, 4.2 mmol)를 탈산소화된 테트라히드로푸란에 용해하였다. 생성된 용액을 아르곤 분위기하 실온에서 교반하였다. 디-t-부틸 이미노디카르복실레이트 (0.9 g, 4.2 mmol), 트리페닐포스핀 (0.16 g, 0.63 mmol) 및 트리에틸아민 (0.42 g, 4.2 mmol), 및 이어서 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.22 g, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45 °C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 메탄올을 첨가하고, 반응 혼합물 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (실리카, 헥산 중 80% 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<806> MS (ES+) m/e 536.4 (MH⁺).

<807> 단계 5: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르

<808> (1R,2S,3R,5S)-3-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-5-(디-Boc-아미노)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 JJ2)과 유사한 절차를 이용하여 9-((1R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로펜트-2-에닐)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<809> MS (ES+) m/e 689.4 (MH⁺).

<810> 단계 6: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르

<811> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.5 g, 0.73 mmol)를 디옥산에 용해하고, 아르곤 분위기하에 교반하였다. 디옥산 (3.68 ml, 14.5 mmol) 중 4 M HCl을 첨가하고, 생성된 용액을 20시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다.

<812> MS (ES+) m/e 489.3 (MH⁺).

<813> 단계 7: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르

<814> 9-((1R,2S,3R,4S)-,4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (200 mg, 0.36 mmol)를 테트라히드로푸란 (5 ml)에 용해하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.16 ml, 0.9 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 프로피오닐 클로라이드 (33 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올로 쉐킷하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 표제 화합물을 수득하였다.

<815> MS (ES+) m/e 545.3 (MH⁺).

<816> 단계 8: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드

<817> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (62 mg, 1.0 mmol)를 에틸렌 디아민 (3.4 ml, 51 mmol)에 용해하고, 용액을 105 °C에서

교반하였다. 45분 후 LCMS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

- <818> **MS (ES+) *m/e* 573.4 (MH⁺).**
- <819> 단계 9: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-메탄술폰닐아미노-에틸)-아미드
- <820> 클로로포름 (1 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (0.01 g, 0.017 mmol)의 용액을 메실 클로라이드 (클로로포름 중 3 mg/ml 용액 1 mL) 및 TEA (0.003 ml)로 처리하였다. 5 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1 M HCl로 추출하였다. 유기 부분을 단리하고, 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH⁺ 651.5).
- <821> 실시예 49-55
- <822> 메실 클로라이드 (단계 9) 대신 적절한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 48과 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <823> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3-메톡시-페닐)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 722.4) (실시예 49),
- <824> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(3-시아노-페닐)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 717.5) (실시예 50),
- <825> [3-(2-([9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노)-에틸)-우레이도]-아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 702.5) (실시예 51),
- <826> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-에틸-우레이도)-에틸]-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 644.5) (실시예 52),
- <827> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(4-메톡시-페닐)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 722.5) (실시예 53),
- <828> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(4-시아노-페닐)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 717.5) (실시예 54) 및
- <829> 4-[3-(2-([9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노)-에틸)-우레이도]-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH⁺ 750.4) (실시예 55)
- <830> 를 제조하였다.
- <831> 실시예 56
- <832> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-페녹시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <833> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (0.023 g, 40 μmol)를 NMP (0.5 ml) 중 4-페녹시페닐 이소시아네이트 (0.0078 g, 39 μmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 아세토니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS를 이용하여 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH⁺ 782.5).
- <834> 실시예 57-90
- <835> 4-페녹시페닐 이소시아네이트 대신 적절한 이소시아네이트 또는 산 클로라이드를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-페녹시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 56)와 유사하게 이들 화합물, 즉,

- <836> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(2-페녹시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 782.5) (실시예 57),
- <837> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(4-트리플루오로메틸-벤젠술폰닐아미노)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 779.4) (실시예 58),
- <838> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3, 4, 5-트리메톡시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 780.5) (실시예 59),
- <839> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((E)-2-페닐-에텐술폰닐아미노)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 737.5) (실시예 60),
- <840> (3-[(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-우레이도)-아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 700.5) (실시예 61),
- <841> 시클로프로판카르복실산 {(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 639.5) (실시예 62),
- <842> N-[(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 627.5) (실시예 63),
- <843> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[(R)-3-(3, 3-디메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 642.5) (실시예 64),
- <844> N-[(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 689.5) (실시예 65),
- <845> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-이소프로필-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 656.5) (실시예 66),
- <846> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-{6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-에틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 642.5) (실시예 67),
- <847> [(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르복산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 705.3) (실시예 68),
- <848> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(4-히드록시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 745.6) (실시예 69),
- <849> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[(R)-3-[3-(2, 3-디히드로-벤조[1, 4]디옥신-6-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 748.5) (실시예 70),
- <850> 벤조[1, 2, 5]티아디아졸-5-카르복실산
{(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 733.4) (실시예 71),
- <851> 퀴놀살린-6-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 727.5) (실시예 72),
- <852> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[(R)-3-[3-(3, 4-디히드로-2H-벤조[b][1, 4]디옥세핀-7-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 762.5) (실시예 73),
- <853> N-[(1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-[(R)-3-[3-(4-시아노-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 715.5) (실시예 74),
- <854> 4-(4-클로로-벤젠술폰일)-3-메틸-티오펜-2-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐

아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 870.5) (실시예 75),

<855> 3-클로로-4-(프로판-2-술폰닐)-티오펜-2-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 821.4) (실시예 76),

<856> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 774.4) (실시예 77),

<857> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-메틸술폰닐-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 736.4) (실시예 78),

<858> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-메틸술폰닐-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 736.4) (실시예 79),

<859> 퀴녹살린-2-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 727.5) (실시예 80),

<860> 벤조[1,2,5]티아디아졸-4-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 733.4) (실시예 81),

<861> 5-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-이소프탈산 디메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 806.5) (실시예 82),

<862> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[2-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸아미노]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 742.5) (실시예 83),

<863> 피리딘-2-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 676.5) (실시예 84),

<864> 1-(4-메톡시-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 785.5) (실시예 85),

<865> 3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 816.6) (실시예 86),

<866> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-4-디프로필술폰아미드-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 838.4) (실시예 87),

<867> 1-(4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일)-피페리딘-4-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 828.4) (실시예 88),

<868> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-니코틴아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 676.4) (실시예 89),

<869> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-이소니코틴아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 676.3) (실시예 90)

<870> 를 제조하였다. 또한, 산 클로라이드를 사용한 반응물에 또한 과량의 트리에틸아민을 첨가하였다.

<871> 실시예 91-92

- <872> (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 (R)-N-피롤리딘-3-일-이소니코틴아미드 (중간체 O)를 및 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 적절한 출발 화합물을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <873> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(1-에틸-프로필아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-이소니코틴아미드 히드로클로라이드 (MH 566.4) (실시예 91) 및
- <874> N-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-이소니코틴아미드 히드로클로라이드 (MH+ 580.5) (실시예 92)
- <875> 를 제조하였다. 출발 화합물의 제조는 본원에 기재되어 있거나, 또는 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 (2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피오나미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 제조될 수 있다.
- <876> 실시예 93
- <877> 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(1-에틸-프로필아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 히드로클로라이드
- <878> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 Q) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피오나미드 ([(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 (2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피오나미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 제조됨)를 및 1,3-디(R)-피롤리딘-3-일-우레아 (중간체 B) 대신 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산 (R)-피롤리딘-3-일아미드 (중간체 P)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (실시예 15)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 570.4).
- <879> 실시예 94
- <880> 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <881> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 시클로부탄카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드 (중간체 K)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 (R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 687.5).
- <882> 실시예 95
- <883> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(2-디이소프로필아미노-에틸)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <884> 톨루엔 (0.8 ml) 및 IPA (0.4 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (25 mg, 0.04 mmol) (실시예 48, 단계 8)를 포함하는 용액에 DCM (0.44 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 (2-디이소프로필아미노-에틸)-아미드 (10 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤의 불활성 분위기하에 밤새 교반하고, 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트오니트릴 - 0.1% TFA)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다 (MH+ 372.3).
- <885> 실시예 96-98
- <886> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)

-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,

- <887> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 661.6) (실시예 96),
- <888> {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 661.6) (실시예 97) 및
- <889> (R)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 671.5) (실시예 98)
- <890> 를 제조하였다.
- <891> 실시예 99
- <892> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-프로피오닐아미노-에틸)-아미드
- <893> 단계 1: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드
- <894> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 대신 9-((1R,2S,3R,4S)-4-디-tert-부톡시카르보닐아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 48, 단계 5)를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (실시예 48, 단계 8)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <895> 단계 2: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 히드로클로라이드
- <896> (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-시클로헥탄-1,2-디올 (실시예 7, 단계 2)과 유사하게 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 히드로클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <897> 단계 3: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-프로피오닐아미노-에틸)-아미드
- <898> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 대신 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 히드로클로라이드를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 48, 단계 7)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 629.5).
- <899> 실시예 100
- <900> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <901> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 에틸렌 디아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 545.4).

- <902> 실시예 101
- <903> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)아미드 트리플루오로아세테이트
- <904> 단계 1: {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸카르바모일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르
- <905> 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 C) 대신 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 H)를 사용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-{3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도}-에틸카르바모일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 12)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <906> 단계 2: 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)-아미드 디히드로클로라이드
- <907> MeOH (0.5 ml) 중 {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸카르바모일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (76.7 mg, 81 μmol)의 용액을 디옥산 (0.5 ml) 중 4 M HCl로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.
- <908> 단계 3: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)아미드 트리플루오로아세테이트
- <909> 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 대신 9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)-아미드 디히드로클로라이드를 사용하여 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 48, 단계 7)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 451.8).
- <910> 실시예 102-104
- <911> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <912> {1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피페리딘-4-일}-카르밤산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 685.6) (실시예 102),
- <913> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(1-벤질-피페리딘-4-일아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 675.5) (실시예 103) 및
- <914> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[1,4]디아제판-1-일-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 585.5) (실시예 104)
- <915> 를 제조하였다.

- <916> 실시예 105 및 106
- <917> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 시클로부탄카르복실산 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아미드 (중간체 K)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <918> ((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-카르복실 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 697.3) (실시예 105) 및
- <919> (S)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-(시클로부탄카르보닐-아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 697.3) (실시예 106)
- <920> 를 제조하였다.
- <921> 실시예 107
- <922> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <923> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 331.7).
- <924> 실시예 108
- <925> 4-[3-(2-((9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐)-아미노)-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르
- <926> 클로로포름 (5 ml) 중 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 (실시예 48, 단계 8) (0.1 g, 174 mmol)의 용액에 클로로포름 (5 ml) 중 4-이소시아네이트-Z-피페리딘 (0.045 g, 0.174 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 메탄올을 첨가하여 모든 잔류하는 이소시아네이트를 킬링하였다. 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 833.5).
- <927> 실시예 109
- <928> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 {2-[3-(5-메틸-3-페닐-이속사졸-4-일)-우레이도]-에틸}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <929> 4-이소시아네이트-Z-피페리딘 대신 4-이소시아네이트-5-메틸-3-페닐-이속사졸을 사용하여 4-[3-(2-((9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐)-아미노)-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (실시예 108)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 773.5).
- <930> 실시예 110-112
- <931> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물,

즉,

- <932> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 599.5) (실시예 110),
- <933> N-((1S, 2R, 3S, 4R)-4-[6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2, 3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 585.4) (실시예 111) 및
- <934> (4-{2-[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일아미노]-에틸}-이미다졸-1-일)-아세트산 트리플루오로아세테이트 (MH+ 654.3) (실시예 112)
- <935> 를 제조하였다.
- <936> 실시예 113
- <937> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-메톡시-페닐카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)-아미드 트리플루오로아세테이트
- <938> 단계 1: 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-피페리딘-4-일-우레이도)-에틸]-아미드
- <939> 아르곤 분위기하에 메탄올 (1 ml) 중 4-[3-(2-{[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노}-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (실시예 108) (0.145 g, 0.174 mmol)의 용액을 탄소 상 수산화팔라듐 (0.054 g, 20%w/w 탄소)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 두고, 실온에서 72시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 녹색 오일로 수득하였다.
- <940> 단계 2: 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-메톡시-페닐카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)-아미드 트리플루오로아세테이트
- <941> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 대신 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-피페리딘-4-일-우레이도)-에틸]-아미드를 및 4-이소시아네이트-2-피페리딘 대신 1-이소시아네이트-4-메톡시-벤젠을 사용하여 4-[3-(2-{[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노}-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (실시예 108)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 848.6).
- <942> 실시예 114-115
- <943> 1-이소시아네이트-4-메톡시-벤젠 대신 적절한 이소시아네이트를 사용하여 실시예 113과 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <944> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(4-시아노-페닐카르바모일)-피페리딘-4-일]-우레이도}-에틸)-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 843.6) (실시예 114) 및
- <945> (4-[3-(2-{[9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노}-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르보닐)-아미노)-아세트산 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 828.6) (실시예 115)
- <946> 를 제조하였다.
- <947> 실시예 116
- <948> 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 [2-(3-{1-[1-(3, 4, 5, 6-테트라히드로-2H-[1, 2']비피리딘-4-일카르바모일)-피페리딘-4-일카르바모일]-피페리딘-4-일}-우레이도)-에틸]-아미드 트리플루오로아세테이트
- <949> 4-[(이미다졸-1-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 (3, 4, 5, 6-테트라히드로-2H-[1, 2']비피리딘-4-일)-아미드 대신 중간체 I를 사용하여 9-((1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2, 2-디

페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-{3-[1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일카르바모일)-피롤리딘-4-일]-우레이도}-에틸) 아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 101)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 514.9).

<950> 실시예 117-125

<951> (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민을 및 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 적절한 출발 화합물을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,

<952> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 659.4) (실시예 117),

<953> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 617.4) (실시예 118),

<954> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 489.3) (실시예 119),

<955> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[9H-플루오렌-9-일메틸]-아미노]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 597.4) (실시예 120),

<956> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 553.4) (실시예 121),

<957> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[(나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 559.4) (실시예 122),

<958> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(2'-시아노-비페닐-4-일메틸)-아미노]-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 610.3) (실시예 123),

<959> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-(3,3-디메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 503.4) (실시예 124) 및

<960> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2-(4-술파모일-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 602.3) (실시예 125)

<961> 를 제조하였다. 출발 화합물의 제조는 본원에 기재되어 있거나, 또는 (2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르바산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 제조할 수 있다.

<962> 실시예 126

<963> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(2-아세틸아미노-4-메틸-티아졸-5-술폰아미노)-피롤리딘-1-일]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트

<964> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 18, 단계 2) (0.023 g, 40 μmol)를 NMP (0.5 ml) 중 2-아세트아미노-4-메틸-5-티아졸술폰일 클로라이드 (0.0104 g, 39 μmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 아세트니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS를 이용하여 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 789.4).

<965> 실시예 127-132

<966> 2-아세트아미노-4-메틸-5-티아졸술폰일 클로라이드 대신 적절한 이소시아네이트 또는 산 클로라이드를 사용하여 실시예 126과 유사하게 이들 화합물, 즉,

<967> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-페닐-이속사졸-4-일)-우레이도]-피롤리딘-

1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 771.5) (실시예 127),

<968> 5-피리딘-2-일-티오펜-2-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 758.4) (실시예 128),

<969> 4-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 벤질에스테르 트리플루오로아세테이트 (MH+ 816.6) (실시예 129),

<970> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-메틸-5-페닐-이속사졸-4-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 771.5) (실시예 130),

<971> 1,3-디메틸-1H-티에노[2,3-c]피라졸-5-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 749.4) (실시예 131),

<972> 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 730.5) (실시예 132)

<973> 를 제조하였다. 산 클로라이드를 사용한 반응물에 또한 트리에틸아민을 첨가하였다.

<974> 실시예 133

<975> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-포름아미드 히드로클로라이드

<976> 단계 1: ((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트

<977> THF (2 ml) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 벤질 에스테르 (중간체 L) (0.1 g, 0.15 mmol), 피리딘-3-이소시아네이트 (0.02 g, 0.17 mmol) 및 TEA (0.017 g, 0.17 mmol)를 포함하는 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트오닐트릴 - 0.1% TFA)로 정제를 수행하였다. 분획을 수집하고, MeCN을 진공에서 제거하였다. 남은 수성 부분을 중탄산나트륨 포화 용액으로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO₄), 진공에서 농축하여 표제 생성물을 수득하였다.

<978> MS (ES+) m/e 769 (MH⁺).

<979> 단계 2: 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아

<980> 아르곤의 불활성 분위기하에 에탄올 (1 ml) 중 ((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-카르바산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트 (35 mg, 46 μmol)의 용액에 10% 탄소상 팔라듐 (10 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 수소 양압하에 밤새 둔 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 촉매를 에탄올로 세척하였다. 유기 부분을 합하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

<981> MS (ES+) m/e 635 (MH⁺).

<982> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-포름아미드 히드로클로라이드

<983> 아세트산 무수물 (1.9 mg, 19 mmol) 및 포름산 (1.4 mg, 30 mmol)을 함께 30분 동안 교반하고, 이어서 THF (0.5 ml) 중 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-

9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-3-피리딘-3-일-우레아 (11 mg, 17 μmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세토니트릴 - 0.1% HCl)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 663.5).

- <984> 실시예 134
- <985> (R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <986> 단계 1: 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드
- <987> 건조 DCM (6 ml) 중 N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일]-프로피온아미드 (중간체 M) (0.24 g, 394 μmol) 및 CDI (0.275 g, 1.7 mmol)를 포함하는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 100% DCM 에서 DCM 중 5% MeOH로 변화시켜 용리하는 실리카 상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. 상기 오일은 이미다졸-우레아 중간체와 함께 우레아에 대한 전구체로서 동일하게 적합한 가변량의 상용하는 이소시아네이트 및 이미다졸로 이루어져 있었다.
- <988> 단계 2: (R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <989> 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민 (4.6 mg, 40 μmol)을 DCM (1 ml) 중 이미다졸-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 (25 mg, 40 μmol)의 용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 TFA (0.5 ml) 및 물 (0.5 ml)로 처리하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 조 물질을 아세토니트릴:물:트리플루오로아세트산으로 용리하는 질량 지정 정제용 LC-MS로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 711.5).
- <990> 실시예 135
- <991> 4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트
- <992> 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민 대신 적절한 아민을 사용하여 (R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 134)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 697.4).
- <993> 실시예 136-155
- <994> (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민을 및 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 적절한 출발 화합물을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <995> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((1R,3S)-2,2-디메틸-3-(2-메틸-프로페닐)-시클로프로필메틸)-아미노)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 555.6) (실시예 136),
- <996> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1R,2R)-2-벤질옥시-시클로펜틸아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 593.5) (실시예 137),
- <997> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-2-벤질옥시-시클로펜틸아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 593.5) (실시예 138),
- <998> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-바이시클로펜틸-2-일아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 555.6) (실시예 139),

- <999> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 578.5) (실시예 140),
- <1000> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 578.5) (실시예 141),
- <1001> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 530.5) (실시예 142),
- <1002> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2-(4-벤질-피페리딘-1-일)-에틸아미노]-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 620.5) (실시예 143),
- <1003> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((S)-2-페닐-1-피롤리딘-1-일메틸-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 606.5) (실시예 144),
- <1004> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 579.5) (실시예 145),
- <1005> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-3-메틸-부틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 519.5) (실시예 146),
- <1006> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-3-메틸술폰파닐-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 537.5) (실시예 147),
- <1007> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-벤질-2-히드록시-에틸아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 553.5) (실시예 148),
- <1008> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-((1S,2S)-2-히드록시-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 569.5) (실시예 149),
- <1009> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[(S)-2-히드록시-1-(4-히드록시-벤질)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 569.5) (실시예 150),
- <1010> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[(S)-2-히드록시-1-(1H-이미다졸-4-일메틸)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 543.5) (실시예 151),
- <1011> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[(S)-2-히드록시-1-(1H-인돌-3-일메틸)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 592.4) (실시예 152),
- <1012> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-벤질-2-메톡시-에틸아미노)-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 567.4) (실시예 153),
- <1013> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(S)-1-(4-벤질옥시-벤질)-2-히드록시-에틸아미노]-2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 659.4) (실시예 154) 및
- <1014> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-6-[(1S,2S)-2-히드록시-1-히드록시메틸-2-(4-메틸술폰파닐-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 615) (실시예 155)
- <1015> 를 제조하였다. 출발 화합물의 제조는 본원에 기재되어 있거나, 또는 (2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르바산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 제조될 수 있다.

- <1016> 실시예 156
- <1017> N-((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-이소니코틴아미드 히드로클로라이드
- <1018> (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 (R)-N-피롤리딘-3-일-이소니코틴아미드 (중간체 0)를 및 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 [(2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 제조됨]를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 736.5).
- <1019> 실시예 157
- <1020> 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산 {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 히드로클로라이드
- <1021> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(1-에틸-프로필아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-메톡시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 [(2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피오닐-카르복산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 제조됨]를 사용하여 실시예 93과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 740.5).
- <1022> 실시예 158
- <1023> N-((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-이소니코틴아미드 히드로클로라이드
- <1024> THF (0.5 ml) 및 NMP (0.5 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 4) (20 mg, 33 μmol)를 포함하는 혼합물을 TEA (13 mg, 0.13 mmol) 및 이어서 이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 (16 mg, 83 μmol)로 처리하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 아세트ونی트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트ونی트릴 구매)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 708.4).
- <1025> 실시예 159
- <1026> 1-메틸-1H-벤조트리아졸-5-카르복실산 {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 히드로클로라이드
- <1027> 이소니코티노일 클로라이드 히드로클로라이드 대신 1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여 N-((R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-이소니코틴아미드 히드로클로라이드 (실시예 158)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 762.4).
- <1028> 실시예 160-162
- <1029> 2-(아미노메틸)피리딘 대신 적절한 아민을 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드 (실시예 23)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <1030> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드 (MH+ 737.5) (실시예

160),

- <1031> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-4-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드 (MH+ 737.2) (실시예 161) 및
- <1032> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-4-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드 (MH+ 740.5) (실시예 162)
- <1033> 를 제조하였다.
- <1034> 실시예 163
- <1035> 2-아미노-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 히드로클로라이드
- <1036> THF (1 ml) 중 1-(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-3-피리딘-3-일-우레아 (실시예 26, 단계 2) (17 mg, 26 μmol)의 용액을 tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르 (9 mg, 29 μmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 EtOH (1 ml) 중 1.25 M HCl로 처리하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 아세트오니트릴:물:HCl (0.1%) (0 내지 100% 아세트오니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 691.99).
- <1037> 실시예 164
- <1038> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[(R)-2-[1,3']비피롤리디닐-1'-일-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드
- <1039> 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 및 (3R)-3-아미노피롤리딘 대신 (R)-[1,3']비피롤리디닐 (중간체 N)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 625.4).
- <1040> 실시예 165
- <1041> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{2-[3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-우레이도]-에틸아미노}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <1042> IPA (0.5 ml) 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-아미노-에틸아미노)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 100) (27 mg, 37 μmol)의 용액을 이미다졸-1-카르복실산 (3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)-아미드 (중간체 C) (DCM 중 10 mg/ml 용액 1.1 mL, 40 μmol)로 처리하였다. 실온에서 7일 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 아세트오니트릴:물:TFA (0.1%) (0 내지 100% 아세트오니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 748.6).
- <1043> 실시예 166
- <1044> 비페닐-2-일-카르복산 1-(2-[(R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸)-피페리딘-4-일 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <1045> 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민 대신 중간체 Z를 사용하여 (R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 134)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+/2 510.62).
- <1046> 실시예 167

- <1047> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(2-메틸-5-페닐-푸란-3-일)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드
- <1048> 2-아세트아미도-4-메틸-5-티아졸솔포닐 클로라이드 대신 3-이소시아네이트-2-메틸-5-페닐-푸란을 사용하고, 용매를 THF로 바꿔 실시예 126과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 770.48).
- <1049> 실시예 168
- <1050> 1-[6-아미노-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-푸린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- <1051> 단계 1: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드
- <1052> 건조 THF (26 ml) 중 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (중간체 J7) (2.6 g, 7.22 mmol)의 용액에 C,C-비스-(4-메톡시-페닐)-메틸아민 (중간체 Y) (3.5 g, 14.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C에서 12시간 동안 가열하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 클로로포름에 용해하고, 1.5 N HCl, 물 및 포화 염수 수용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 클로로포름 중 2% 메탄올로 용리하는 실리카 (60-120 메쉬) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트오니트릴): (MH+ 567).
- <1053> 단계 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-히드라진노-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드
- <1054> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-클로로-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (1.6 g, 2.82 mmol) 및 히드라진 일수화물 (14 ml)을 포함하는 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서, 이소프로필 알코올 (10 ml)을 첨가하고, 용매를 디캔팅 제거하여 점착성 혼합물을 수득하였다. 이를 물 (10 mL)에 용해하고, 12시간 동안 교반하였다. 수득한 미세 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 생성물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트오니트릴): (MH+ 563).
- <1055> 단계 3: 1-[6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-푸린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- <1056> 건조 에틸 알코올 (5 ml) 중 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-2-히드라진노-푸린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (0.1 g, 0.177 mmol)의 용액에 2-포르밀-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 (문헌 [Bertz S.H., Dabbagh G. and Cotte P.; J. Org. Chem. (1982) 47, pp 2216-2217]에 기재된 바와 같이 에틸-3,3-디에톡시-프로피오네이트로부터 합성됨) (0.033 g, 0.231 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 클로로포름 중 3% 메탄올로 용리하는 실리카 (60-120 메쉬) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트오니트릴): (MH+ 671).
- <1057> 단계 4: 1-[6-아미노-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-푸린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- <1058> 건조 디클로로메탄 (4 ml) 중 1-[6-([비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노)-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-푸린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (0.1 g, 0.149 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액을 TFA (2 ml)로 적가 처리하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 3시간 동안 클로로포름과 함께 증발시켜 과량의 트리플루오로 아세트산을 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트오니트릴): (MH+ 445.3).
- <1059> 실시예 169
- <1060> 이속사졸-5-카르복실산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-아미드
- <1061> 프로피오닐 클로라이드 대신 이속사졸-5-카르보닐 클로라이드를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-

(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-프로피온아미드 (중간체 JJ4)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 560.28).

- <1062> 실시예 170
- <1063> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-아미노-2-(4-퀴놀린-4-일-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1064> 2-포르밀-3-옥소프로피온산 에틸 에스테르 대신 2-(4-퀴놀릴)-말로알데히드를 사용하여 실시예 168과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 500.3).
- <1065> 실시예 171
- <1066> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-피리딘-2-일-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1067> 시클로헥산 카르복살데히드 대신 2-피리디닐-프로판디알을 사용하여 실시예 42와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다. 에탄올에서 반응을 수행하였다 (MH+ 630.40).
- <1068> 실시예 172
- <1069> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-피리딘-4-일-피라졸-1-일)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1070> 시클로헥산 카르복살데히드 대신 4-피리디닐-프로판디알을 사용하여 실시예 42와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다. 에탄올에서 반응을 수행하였다 (MH+ 630.41).
- <1071> 실시예 173
- <1072> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드
- <1073> 단계 1: 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르
- <1074> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-2-히드라지노-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-히드라지노-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드를 사용하여 1-[6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 168, 단계 3)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <1075> 단계 2: 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드
- <1076> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (0.07 g, 0.112 mmol) 및 40% 수성 메틸 아민 용액 (3 ml)의 혼합물을 12시간 동안 65 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조질의 잔류물을 클로로포름 중 4% 메탄올로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트ونی트릴): (MH+ 610.41).
- <1077> 실시예 174
- <1078> 1-[6-아미노-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드
- <1079> 단계 1: 1-[6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드
- <1080> 1-[6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 168, 단계 3) (0.2 g, 0.298 mmol) 및 40% 수성 메틸 아민 용액 (5 ml)의 혼합물을 12시간 동안 65 °C로 가열하였다. 반응 혼합물 진공에서 농축하고, 조질의 잔류물을 클로로포름 중 3% 메탄올로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수

특하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트니트릴): 656 (MH+).

- <1081> 단계 2: 1-[6-아미노-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드
- <1082> 건조 디클로로메탄 (4 ml) 중 1-[6-{[비스-(4-메톡시-페닐)-메틸]-아미노}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드 (0.08 g, 0.122 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액을 트리플루오로아세트산 (2 ml)으로 서서히 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 3시간 동안 클로로포름과 함께 증발시켜 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS (0.1% 포름산, 아세트니트릴): (MH+ 430.28).
- <1083> 실시예 175
- <1084> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-2-히드록시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트
- <1085> {(R)-1-[6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르복실산 페닐 에스테르 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드 (실시예 7, 단계 5)를 및 2-(아미노메틸)피리딘 대신 피리딘-3-일-카르복실산 페닐 에스테르 (중간체 ZB)를 사용하여 실시예 23과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 725.32).
- <1086> 실시예 176
- <1087> 4-[(R)-3-(3-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일)-우레이도)-피롤리딘-1-카르보닐]-아미노)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <1088> 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르복실산 (2-아미노-에틸)-아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-((R)-3-피롤리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 17, 단계 1)를 사용하여 4-[3-(2-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-카르보닐]-아미노)-에틸)-우레이도]-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (실시예 108)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다 (MH+ 943.4).
- <1089> 실시예 177
- <1090> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(((S)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-메틸-아미노)-6-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <1091> (3R)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 대신 ((S)-1-벤질-피롤리딘-3-일)-메틸-아민을 및 2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-아세트아미드 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-클로로-6-[2-(4-플루오로-페닐)-2-페닐-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트 [(2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-클로로-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 (실시예 22, 단계 1 및 2)와 유사한 절차를 이용하여 [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피오닐-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (중간체 G) 및 적절한 아민으로부터 제조됨]를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-2-벤질옥시-아세트아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 1, 단계 2)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 693.5).
- <1092> 실시예 178
- <1093> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-[3-(4-벤질옥시-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸)-프로피온아미드 트리플루오로아세테이트
- <1094> 2-아세트아미도-4-메틸-5-티아졸솔포닐 클로라이드 대신 1-벤질옥시-4-이소시아네이트-벤젠을 사용하여 실시예 126과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 796.49).

- <1095> 실시예 179-180
- <1096> 디메틸-(R)-피롤리딘-3-일-아민 대신 적절한 아민을 사용하여 (R)-3-디메틸아미노-피롤리딘-1-카르복실산 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (실시예 134)와 유사하게 이들 화합물, 즉,
- <1097> (R)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 677.5) (실시예 179) 및
- <1098> (S)-3-아미노-피롤리딘-1-카르복실산
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-아미드 트리플루오로아세테이트 (MH+ 683.4) (실시예 180)
- <1099> 를 제조하였다.
- <1100> 실시예 181
- <1101> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일})-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드
- <1102> 단계 1: (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1103> (R)-2-벤질옥시-프로피온산 (1 당량)을 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (1 당량) 및 촉매량의 4-디메틸아미노 피리딘을 갖는 디클로로메탄에 용해하고, 5분 동안 교반하고, 이어서 디클로로메탄 중 (1S,2R,3S,5R)-3-아미노-5-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-시클로펜탄-1,2-디올 (중간체 J5; 1-당량)을 첨가하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응이 완료된 것으로 측정될 때까지 상기 반응물을 실온에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 표제 화합물을 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하였다.
- <1104> 단계 2: (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1105> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 대신 아세트산 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J7)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1106> 단계 3: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르
- <1107> 아세트오닐리드 중 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (1 당량) 및 (3R)-(+)-3-(Boc-아미노)피롤리딘 (4 당량)의 현탁액을 촉매량의 요오드화나트륨으로 처리하고, 이어서 피스날 케미스트리 엘리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 마이크로파 조사를 이용하여 160 °C에서 가열하였다. 1시간 후 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1108> 단계 4: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드
- <1109> MeOH (약 0.5 M) 중 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르의 용액을 동량의 디옥산 중 4 M HCl로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제를 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1110> 단계 5: (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일})-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1111> NMP 중 (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (1 당량) 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체

ZB) (1 당량)를 포함하는 용액을 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.

<1112> 단계 6: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드

<1113> 에탄올 중
 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드의 교반 용액에 암모늄 포르메이트 10 당량 및 10% 탄소상 팔라듐 20 mol%를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하고, 냉각하고, 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1114> 실시예 182

<1115> (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드

<1116> 단계 1: 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르

<1117> 프로피오닐 클로라이드 대신 아세트산 (S)-1-클로로카르보닐-에틸 에스테르를 사용하여 중간체 J5로부터 중간체 J6과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1118> 단계 2: 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르

<1119> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 대신 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-디클로로-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르 (실시예 182, 단계 1)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (중간체 J7)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1120> 단계 3: 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르

<1121> (R)-2-벤질옥시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 2) 대신 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르 (실시예 182, 단계 2)를 사용하여 [(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시예 181, 단계 3)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1122> 단계 4: (S)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-프로피온아미드

<1123> [(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-벤질옥시-프로피오닐아미노)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (실시예 181, 단계 3) 대신 아세트산 (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-tert-부톡시카르보닐아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일]-에틸 에스테르 (실시예 182, 단계 3)를 사용하여 (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1124> 단계 5: (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드

<1125> (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 (S)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-프로피온아미드 (실시예 182, 단계 4)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미

드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1126> 실시예 183
- <1127> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드
- <1128> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1129> 실시예 184
- <1130> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드
- <1131> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)를 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 피리딘-2-일메틸-카르바산 (중간체 ZC)을 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1132> 실시예 185
- <1133> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1134> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)를 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (3-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZD)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1135> 실시예 186
- <1136> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1137> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)를 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (4-술폰모일-페닐)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZE)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1138> 실시예 187
- <1139> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1140> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드

록시-시클로펜틸}-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG)를 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (3-술파모일-페닐)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZF)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1141> 실시예 188
- <1142> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(4-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1143> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZH)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(4-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1144> 실시예 189
- <1145> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드
- <1146> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZH)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1147> 실시예 190
- <1148> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1149> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZH)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1150> 실시예 191
- <1151> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-[3-(3-술파모일-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드
- <1152> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZH)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1153> 실시예 192
- <1154> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-(2-히드록시-2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드

- <1155> 단계 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1156> NMP 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 Z0; 1 당량) 및 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB; 1 당량)를 포함하는 용액을 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제한 후 표제 화합물을 수득하였다.
- <1157> 단계 2: N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-(2-히드록시-2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1158> 에탄올 중 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-클로로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드의 교반 용액에 암모늄 포르메이트 10 당량 및 10% 탄소상 팔라듐 20 mol%를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 교반하고, 냉각하고, 셀라이트 (상표명)를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1159> 실시예 193
- <1160> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-6-(2-히드록시-2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1161> 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (3-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZD)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-(2-히드록시-2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (실시예 192)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1162> 실시예 194
- <1163> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1164> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 ZM)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1165> 실시예 195
- <1166> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-[(S)-1-히드록시메틸-2-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1167> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-((S)-1-히드록시메틸-2-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 ZN)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1168> 실시예 196
- <1169> N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-6-[(S)-1-히드록시메틸-2-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1170> 피리딘-3-일-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZB) 대신 (3-히드록시-벤질)-카르바산 페닐 에스테르 (중간체 ZD)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-{6-[(S)-1-히드록시메틸-2-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (실시예

195)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1171> 실시예 197
- <1172> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[4-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피라졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1173> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1174> 실시예 198
- <1175> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[4-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피라졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1176> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1177> 실시예 199
- <1178> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1179> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1180> 실시예 200
- <1181> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-술포모일-페닐)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1182> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(3-술포모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1183> 실시예 201
- <1184> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(4-술포모일-페닐)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1185> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(4-술포모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-

1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1186> 실시예 202
- <1187> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[4-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피라졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1188> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZQ)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1189> 실시예 203
- <1190> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[4-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피라졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1191> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZQ)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1192> 실시예 204
- <1193> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1194> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZQ)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1195> 실시예 205
- <1196> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{4-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1197> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZQ)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1198> 실시예 206
- <1199> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{4-[3-(4-술파모일-페닐)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1200> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드

(중간체 ZQ)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1201> 실시예 207
- <1202> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-(4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-프로피온아미드
- <1203> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 (중간체 ZR)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥실]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1204> 실시예 208
- <1205> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[4-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피라졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드
- <1206> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥실)-프로피온아미드 (중간체 ZR)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로헥실)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1207> 실시예 209
- <1208> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 3-히드록시-벤질아미드
- <1209> 메틸아민 대신 3-히드록시벤질아민을 사용하여 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드 (실시예 173)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1210> 실시예 210
- <1211> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드
- <1212> 메틸아민 대신 C-피리딘-2-일-메틸아민을 사용하여 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드 (실시예 173)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1213> 실시예 211
- <1214> 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥실]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드
- <1215> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 173, 단계 1) 대신 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥실]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (중간체 ZS)를 및 메틸아민 대신 C-피리딘-2-일-메틸아민을 사용하여 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로헥실)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 메틸아미드 (실시예 173)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1216> 실시예 212
- <1217> 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥실]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-

9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 3-히드록시-벤질아미드

- <1218> C-피리딘-2-일-메틸아민 대신 3-히드록시벤질아민을 사용하여 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드 (실시예 211)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1219> 실시예 213
- <1220> 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (3-술폰모일-페닐)-아미드
- <1221> C-피리딘-2-일-메틸아민 대신 3-아미노-벤젠술폰아미드를 사용하여 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드 (실시예 211)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1222> 실시예 214
- <1223> 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (4-술폰모일-페닐)-아미드
- <1224> C-피리딘-2-일-메틸아민 대신 4-아미노-벤젠술폰아미드를 사용하여 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-(2-히드록시-아세틸아미노)-시클로헥틸]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드 (실시예 211)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1225> 실시예 215
- <1226> N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-[2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일}-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1227> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZT)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1228> 실시예 216
- <1229> N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-디히드록시-4-(6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-2-[4-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피라졸-1-일]-퓨린-9-일)-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1230> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZT)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1231> 실시예 217
- <1232> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[4-(3-피리딘-3-일-우레이도)-이미다졸-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1233> (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로헥틸]-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1234> 실시예 218
- <1235> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[4-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-이미다졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1236> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1237> 실시예 219
- <1238> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1239> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1240> 실시예 220
- <1241> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1242> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1243> 실시예 221
- <1244> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[4-(3-피리딘-3-일-우레이도)-이미다졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1245> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZV)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1246> 실시예 222
- <1247> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[4-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-이미다졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1248> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZV)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게

게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1249> 실시예 223
- <1250> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1251> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZV)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1252> 실시예 224
- <1253> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{4-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1254> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZV)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술파모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1255> 실시예 225
- <1256> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1257> (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZW)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1258> 실시예 226
- <1259> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1260> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZW)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1261> 실시예 227
- <1262> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1263> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZW)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피

롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1264> 실시예 228
- <1265> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1266> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZW)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1267> 실시예 229
- <1268> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1269> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZW)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1270> 실시예 230
- <1271> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1272> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-벤질옥시-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 4) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZX)를 사용하여 (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (실시예 181, 단계 5)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1273> 실시예 231
- <1274> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-[3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1275> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZX)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 184)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1276> 실시예 232
- <1277> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1278> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세

트아미드 (중간체 ZX)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

- <1279> 실시예 233
- <1280> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1281> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZX)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 187)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1282> 실시예 234
- <1283> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-2-{3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드
- <1284> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZX)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 186)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1285> 실시예 235
- <1286> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(4-클로로-페닐)-에톡시]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1287> 단계 1: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드
- <1288> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J)를 촉매량의 톨루엔-4-술폰산을 갖는 아세트 및 2,2-디메톡시프로판의 2:1 혼합물에 용해하고, 실온에서 밤새 교반하여 표제 화합물을 제조하였다. 휘발성 성분을 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1289> 단계 2: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-클로로-페닐)-에톡시]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드
- <1290> N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드 (실시예 235, 단계 1)를 건조 THF 중 수소화나트륨 (오일 중 60%) 및 2-(4-클로로-페닐)-에탄올 (1 당량)의 미리 혼합된 용액에 첨가하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응물을 50 °C에서 48시간 동안 교반한 후, 남은 수소화나트륨을 과량의 수성 염화암모늄으로 킨칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 물 및 염수로 연속적으로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조하였다. 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피/결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1291> 단계 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(4-클로로-페닐)-에톡시]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드
- <1292> N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-클로로-페닐)-에톡시]-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,2-디메틸-테트라히드로-시클로펜타[1,3]디옥솔-4-일)-프로피온아미드 (실시예 235, 단계 2)를 THF에 용해하고, 동량의 1.0 M 염산을 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 추출하여 표제 화합물을 제조하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 휘발성 성분을 감압하에 제거하여 표제 화

합물을 수득하였다.

- <1293> 실시예 236
- <1294> 4-{3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-프로프-2-이닐}-시클로hex산카르복실산 메틸 에스테르
- <1295> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 (중간체 J), 4-프로프-2-이닐-시클로hex산카르복실산 메틸 에스테르 (문헌 [Rieger J.M., Brown M.L., Sullivan G.W., Linden J. and Macdonald T.L.; J. Med. Chem.(2001), 44, 531-539]에 기재된 바와 같이 제조됨), 요오드화구리(I), 트리페닐포스핀 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)을 트리에틸아민(DMF)의 2:1 혼합물에서 합하고, 마이크로파 조사로 3600초 동안 120 ℃에서 가열하여 표제 화합물을 제조하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1296> 실시예 237
- <1297> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1298> 단계 1: (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1299> 단계 ZP1에서 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (중간체 ZY)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZP)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1300> 단계 2: (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피라졸-1-일}-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1301> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-아미노-피라졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (실시예 237, 단계 1)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{(R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일}-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1302> 실시예 238
- <1303> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1304> 단계 1: (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1305> 단계 ZU1에서 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (중간체 ZY)를 사용하여 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 ZU)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.
- <1306> 단계 2: (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-{4-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-이미다졸-1-일}-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1307> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-아미노-이미다졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (실시예 238,

단계를 사용하여
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-
 퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와 유사하게 표제 화합물을 제
 조하였다.

<1308> 실시예 239

<1309> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-1-일)-
 퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1310> 단계 1: (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디
 히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1311> 아세트산 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸카르바
 모일}-메틸 에스테르 (중간체 Q1) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-
 3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (중간체 ZY)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-
 (3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드
 록시-아세트아미드 (중간체 ZW)와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1312> 단계 2: (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-[1,2,4]트리아졸-
 1-일)-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1313> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시
 -시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (중간체 ZG) 대신 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-아미노-[1,2,4]트리아졸-1-
 일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (실시
 예 239, 단계 1)를 사용하여 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-
 우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-3-히드록시-프로피온아미드 (실시예 185)와
 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

<1314> 실시예 240

<1315> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-히드록시-벤질)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-
 9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1316> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-3,4-디히드록시-테
 트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 트리플루오로아세트레이트 (중간체 E) 및 (3-히드록시-벤질)-카르밤산
 페닐 에스테르 (중간체 UA)를 메탄올 및 TEA에 용해하였다. 반응 혼합물을 퍼스날 케미스트리 앰리스에서 마이
 크로파 조사를 이용하여 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 아세트니트릴:
 물 (0.1% TFA) (0-100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합
 물을 수득하였다.

<1317> 실시예 241

<1318> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-
 9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1319> (3-히드록시-벤질)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간체 UA) 대신 (4-술폰모일-페닐)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간
 체 UD)를 사용하여 실시예 240과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<1320> 실시예 242

<1321> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-
 9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

<1322> (3-히드록시-벤질)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간체 UA) 대신 (3-술폰모일-페닐)-카르밤산 페닐 에스테르 (중간
 체 UC)를 사용하여 실시예 240과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.

<1323> 실시예 243

<1324> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-(3-피리딘-2-일메틸-우레이도)-피롤리딘-1-일)-퓨린-

9-일}-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드

- <1325> (3-히드록시-벤질)-카르복산 페닐 에스테르 (중간체 UA) 대신 피리딘-2-일메틸-카르복산 페닐 에스테르 (중간체 UE)를 사용하여 실시예 240과 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <1326> 실시예 244
- <1327> (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-[3,4-디옥소-2-(피리딘-3-일아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1328> 단계 244a: (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(2-메톡시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1329> 무수 EtOH 및 촉매 DMAP 중 (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-푸린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 트리플루오로아세트레이트 (중간체 E) 및 3,4-디메톡시-3-시클로부텐-1,2-디온을 포함하는 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로와 반응기에서 마이크로와 조사를 이용하여 120 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 조 생성물 에틸 아세트레이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. EtOAc/이소-헥산 (30-100% EtOAc)으로 용리하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1330> 단계 244b: (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(2-메톡시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1331> 무수 EtOH 및 촉매량의 TsOH 중 (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(2-메톡시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일]-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드 (단계 244a)를 포함하는 혼합물을 퍼스날 케미스트리 엠리스 (상표명) 옵티마이저 마이크로와 반응기에서 마이크로와 조사를 이용하여 150 °C에서 4000초 동안 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 조 생성물을 에틸 아세트레이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 건조하고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축하였다. 아세트니트릴:물 (0.1% TFA) (0-100% 아세트니트릴 구배)로 용리하는 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <1332> 실시예 245
- <1333> (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[2-(3-히드록시-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일)-3,4-디히드록시-테트라히드로-푸란-2-카르복실산 에틸아미드
- <1334> 3-아미노피리딘 대신 3-히드록시벤질아민을 사용하여 실시예 244와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다.
- <1335> 실시예 246-253
- <1336> 메틸 클로로포르메이트 대신 적절한 산 클로라이드 또는 무수물을 사용하여 실시예 26, 단계 3과 유사한 절차에 따라 실시예 26, 단계 2의 생성물로부터 이들 화합물을 제조하였다.
- <1337> 실시예 254
- <1338> (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드
- <1339> 단계 1: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-푸린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페녹시-프로피온아미드
- <1340> HATU (61 mg, 0.16 mmol) 및 R-(+)-2-벤질옥시프로피온산 (32 mg, 0.16 mmol)을 DMF (5 ml)에 용해하고, 5분 동안 교반한 후, 상기 용액을 DMF (0.5 ml) 중 1-((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-푸린-2-일]-피롤리딘-3-일)-3-피리딘-3-일-우레아 (실시예 26, 단계 2) (0.1 g, 0.16 mmol)로 처리하였다. DIPEA (56 µl, 0.32 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 Na₂CO₃ 및 MeOH 1 ml로 처리하고, 이어서 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조 생성물 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트니트릴 - 0.1% HCl)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다.

- <1341> 단계 2: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드
- <1342> 불활성 분위기하에 EtOH (20 ml) 및 THF (5 ml) 중 (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페녹시-프로피온아미드 (83 mg, 0.104 mmol)의 용액을 수산화팔라듐 (탄소 상 20%w/w, 32 mg) 및 이어서 아세트산 (2 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기하에 2주 동안 둔 후, 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 조 생성물을 EtOH (3시간)로 세척하고, 여과하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MeOH (2 ml)에 용해하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트오닐트릴 - 0.1% NH₃)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (MH+ 707.4).
- <1343> 실시예 255
- <1344> (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-프로피온아미드
- <1345> 실온에서 THF (7 ml) 중 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-아미노-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-피롤리딘-3-일}-3-피리딘-3-일-우레아 (실시예 26, 단계 2) (0.1 g, 0.16 mmol) 및 TEA (24 μl, 0.18 mmol)를 포함하는 혼합물을 0 °C에서 MeCN (1 ml) 중 (S)-(-)-2-아세톡시-프로피오닐 클로라이드 (24 mg, 0.16 mmol)로 1분에 걸쳐 처리하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 포화 Na₂CO₃ (1 ml) 및 MeOH (1 ml)로 처리하고, 이어서 2일 더 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 역상 컬럼 크로마토그래피 (이솔루트 (상표명) C18, 물 중 0-100% 아세트오닐트릴 - 0.3% NH₃)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다 (MH+ 707.7).
- <1346> 실시예 256
- <1347> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-2-메틸-프로피온아미드
- <1348> (S)-(-)-2-아세톡시-프로피오닐 클로라이드 대신 2-아세톡시 이소부틸릴 클로라이드를 사용하여 실시예 255와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다. MeOH 중 1 M NaOH의 존재하에 에스테르 가수분해를 수행하였다 (MH+ 721.5).
- <1349> 실시예 257
- <1350> N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드
- <1351> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드 (실시예 7, 단계 5)와 유사하게 N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-벤질-2-히드록시-에틸아미노)-2-클로로-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (중간체 VD)로부터 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 527.26).
- <1352> 실시예 258
- <1353> {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르바산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트
- <1354> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-아미노-피롤리딘-1-일)-6-[2,2-비스-(4-히드록시-페닐)-에틸아미노]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 히드로클로라이드 (실시예 7, 단계 5)와 유사하게 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-클로로-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-퓨린-9-일]-2,3-디히드록시-시클로펜틸}-카르바산 메틸 에스테르 (중간체 T)로부터 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 572.21).
- <1355> 실시예 259-261
- <1356> 실시예 15와 유사하게 적절한 출발 화합물 및 상응하는 피롤리딘-우레아 (본원에 기재된 제법)로부터 이들 화합물, 즉,
- <1357> N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-((S)-1-벤질-2-히드록시-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-

1-일]-퓨린-9-일}-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-히드록시-아세트아미드 (MH+ 647.01) (실시예 259),

<1358> N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-((S)-1-벤질-2-히드록시-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(4-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-2-히드록시-아세트아미드 (MH+ 724.99) (실시예 260) 및

<1359> [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-((R)-3-[3-(3-술폰모일-페닐)-우레이도]-피롤리딘-1-일)-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸]-카르복실산 메틸 에스테르 (MH+ 771.34) (실시예 261)

<1360> 를 제조하였다.

<1361> 실시예 262

<1362> 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드

<1363> 단계 1: 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 QBA289

<1364> 물 (3 ml) 중 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (실시예 173, 단계 1) (0.4 g, 0.64 mmol)를 포함하는 용액을 MeOH (6 ml) 중 1 M KOH로 처리하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성된 조 생성물을 물 (5 ml)에 용해하고, 1.5 N HCl을 사용하여 pH 3-4로 산성화하였다. 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 클로로포름 중 5% MeOH로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<1365> 단계 2: 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드

<1366> 건조 DCM (10 ml) 중 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-디히드록시-4-프로피오닐아미노-시클로펜틸)-6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-9H-퓨린-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (0.06 g, 0.01 mmol)을 포함하는 혼합물을 2-아미노메틸 피리딘 (0.021 g, 0.2 mmol), 및 이어서 HOBt (0.027 g, 0.2 mmol), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸륨헥사플루오로포스페이트-3-옥시드 HBTU (0.076 g, 0.2 mmol), N-메틸 모르폴린 (0.02 g, 0.2 mmol) 및 DMAP (1 ml)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 클로로포름 중 10% MeOH로 용리하는 정제용 TLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (MH+ 687.1).

<1367> 실시예 263

<1368> N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-3-히드록시-프로피온아미드 히드로클로라이드

<1369> R-(+)-2-벤질옥시프로피온산 대신 3-tert-부톡시프로피온산을 사용하여 (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페녹시-프로피온아미드 (실시예 254, 단계 1)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 707.4).

<1370> 실시예 264

<1371> (R)-2-벤질옥시-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-프로피온아미드 히드로클로라이드

<1372> R-(+)-2-벤질옥시프로피온산 대신 (R)-2-벤질옥시-프로피온산을 사용하여 (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-디페닐-에틸아미노)-2-[(R)-3-(3-피리딘-3-일-우레이도)-피롤리딘-1-일]-퓨린-9-일)-2,3-디히드록시-시클로펜틸)-2-페녹시-프로피온아미드 (실시예 254, 단계 1)와 유사하게 상기 화합물을 제조하였다 (MH+ 797.7).